

*MICOSIS INVASIVAS EN PACIENTES  
CON INFECCIÓN HIV*

- Causa importante de morbi-mortalidad en pacientes inmunodeprimidos, especialmente neoplasias hematológicas y trasplante de órganos sólidos.
- Importantes en infección HIV, y, frecuentemente una primera sospecha de inmunodeficiencia adquirida.

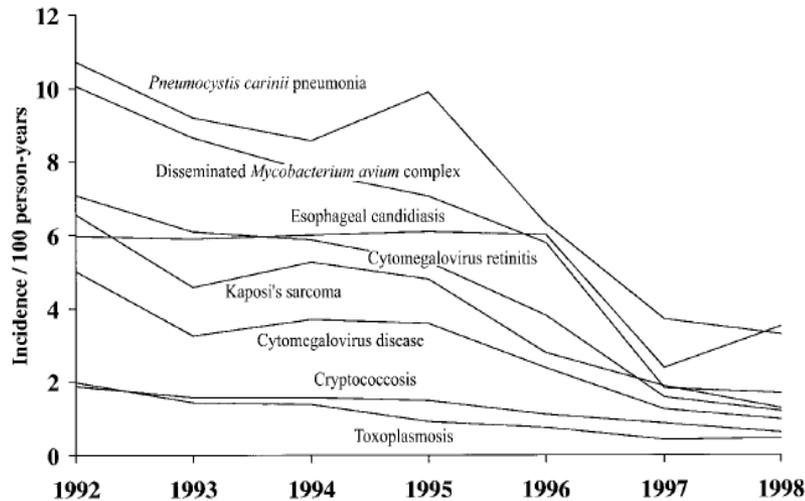
Era pre-TARGA

Elevada incidencia  
*Candida albicans*  
Uso de azoles  
Profilaxis prolongadas

Era TARGA

Disminución incidencia  
de micosis.  
Menor morbi-mortalidad  
Suspensión profilaxis  
Nuevos antifúngicos

# Epidemiología infecciones oportunistas



Incidenia infecciones oportunistas definitorias de SIDA. USA 1992-1998.

Kaplan JE. CID 2000; 30.

Prevalence (%) at entry into SPNS (95% CI)

Opportunistic infection at intake or entry

|                                      |                  |
|--------------------------------------|------------------|
| Candidiasis                          | 2.1 (0.6, 5.2)   |
| Coccidiomycosis                      | 0.5 (0.0, 2.8)   |
| Cryptosporidiosis                    | 3.6 (1.3, 7.3)   |
| Cytomegalovirus                      | 4.6 (2.1, 8.6)   |
| Histoplasmosis                       | 0.0 (0.0, 1.9)   |
| Kaposi's sarcoma                     | 1.5 (0.3, 4.5)   |
| Lymphoma                             | 0.0 (0.0, 1.9)   |
| <i>Mycobacterium avium</i> complex   | 4.6 (2.1, 8.6)   |
| Tuberculosis                         | 11.9 (7.7, 17.3) |
| <i>Pneumocystis jiroveci</i> complex | 8.8 (5.2, 13.7)  |
| Toxoplasmosis                        | 2.1 (0.6, 5.2)   |

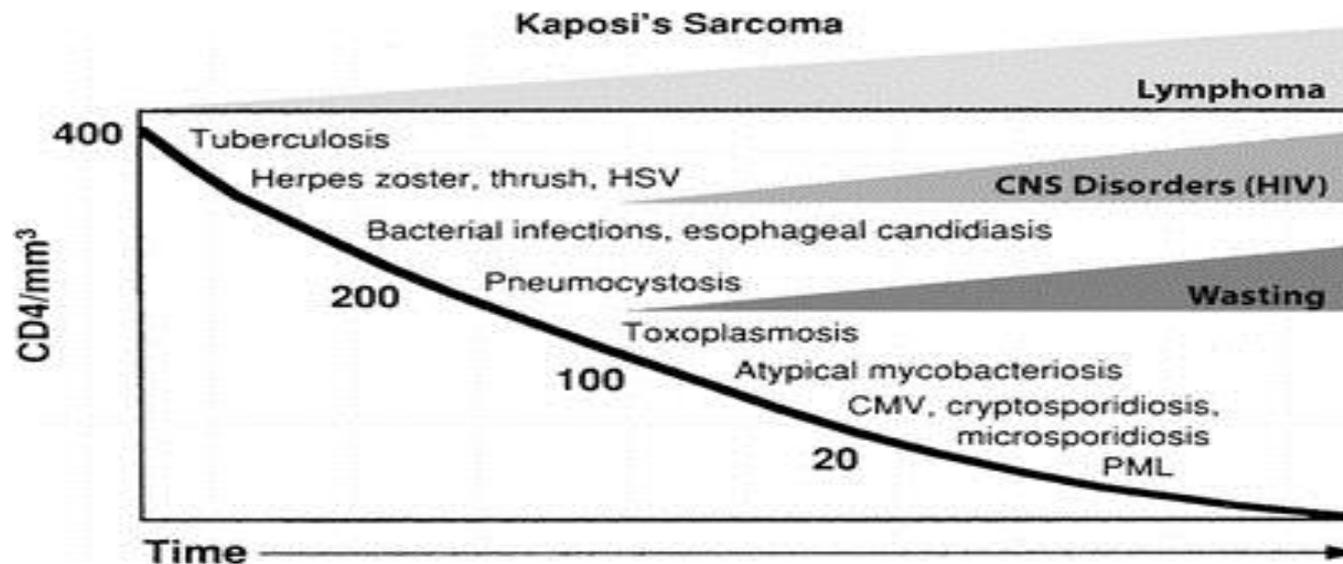
Estimation of the Prevalence of AIDS, Opportunistic Infections, and Standard of Care among Patients with HIV/AIDS Receiving Care Along the U.S.-Mexico Border through the Special Projects of National Significance: A Cross-Sectional Study. Carabin et al. AIDS patient care and STDs 2008.

# Enfermedades definatorias de SIDA

porcentaje enfermedades categoría C. Cohorte de Mujeres en USA.  
1990-2002.

|          |  |             |
|----------|--|-------------|
| <b>1</b> | <b><i>Pneumocystis Jirovecci</i></b>       | <b>43 %</b> |
| <b>2</b> | <b><i>Wasting Sindrome</i></b>             | <b>21 %</b> |
| <b>3</b> | <b><i>Candidiasis esofágica</i></b>        | <b>21 %</b> |
| <b>4</b> | <b><i>Encefalopatía HIV</i></b>            | <b>6 %</b>  |
| <b>5</b> | <b><i>Virus Herpes</i></b>                 | <b>6 %</b>  |
| <b>6</b> | <b><i>Toxoplasmosis SNC</i></b>            | <b>6 %</b>  |
| <b>7</b> | <b><i>MAI</i></b>                          | <b>6 %</b>  |
| <b>8</b> | <b><i>CMV</i></b>                          | <b>6 %</b>  |
| <b>9</b> | <b><i>Crisptococosis extrapulmonar</i></b> | <b>4 %</b>  |

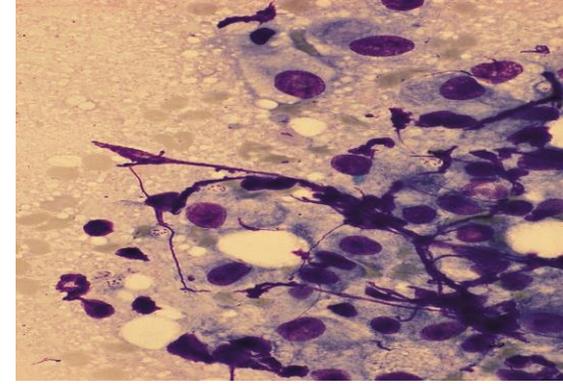
# Trastornos inmunológicos en HIV y micosis



CD4  
asociados a  
enfermedad  
clínica

|                                      |                |
|--------------------------------------|----------------|
| <b>Aspergillosis invasiva</b>        | <b>50-100</b>  |
| <b>Blastomycosis</b>                 | <b>&lt;200</b> |
| <b>Candidiasis mucosa</b>            | <b>&lt;300</b> |
| <b>Coccidiomycosis</b>               | <b>&lt;250</b> |
| <b>Criptococosis</b>                 | <b>&lt;200</b> |
| <b>Histoplasmosis</b>                | <b>&lt;200</b> |
| <b>Paracoccidiomycosis</b>           | <b>&lt;100</b> |
| <b><i>Pneumocystis Jirovecii</i></b> | <b>&lt;200</b> |

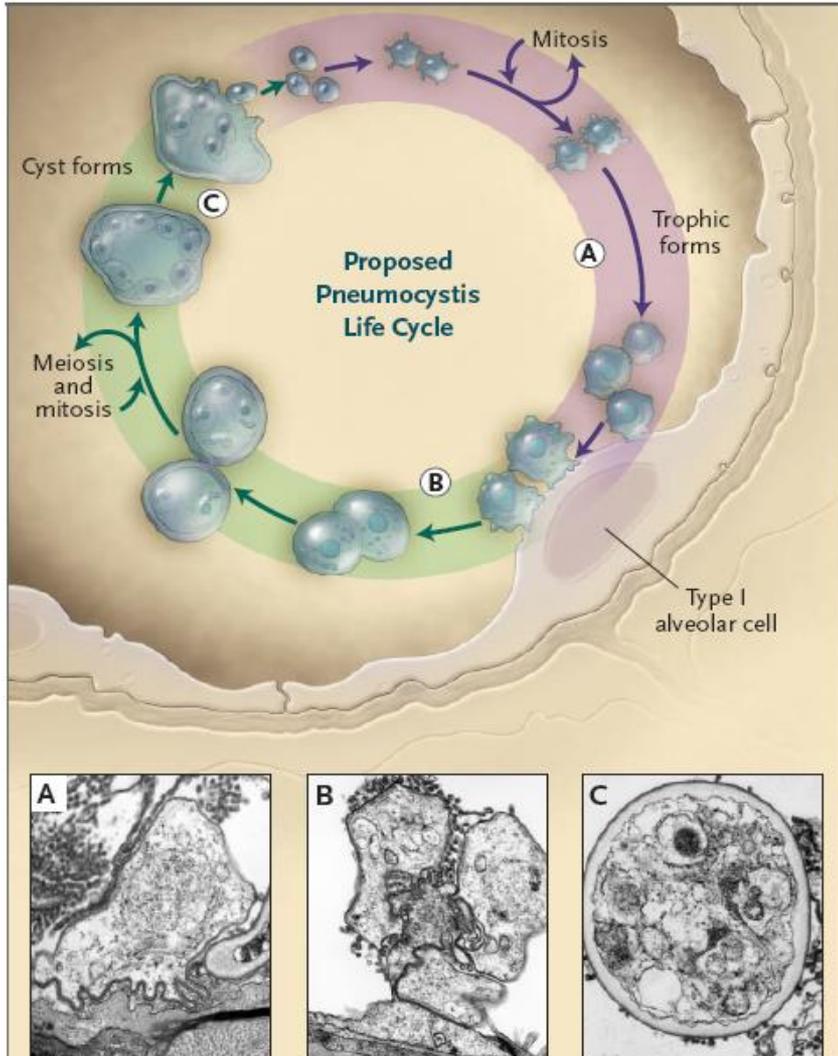
# *Pneumocystis Jirovecci*



- Patógeno micótico pulmonar oportunista, es causa importante de neumonía en el hospedador con trastornos inmunitarios.
- *Pneumocystis* inicialmente se relacionó con *Tripanosoma cruzi*.
- Responsable de neumonía en pacientes con inmunosupresión; primeros casos en niños con malnutrición .
- Cobró relevancia a partir década 80 (inicio Infección HIV).

|  |         |
|--|---------|
| <i>Pneumocistis Jirovecci</i>              | humanos |
| <i>Pneumocistis Carinni</i>                | rata    |
| <i>Pneumocistis Wakefilediae</i>           | rata    |
| <i>Pneumocistis Murina</i>                 | ratones |
| <i>Pneumocistis Carinii sp. Mustelae</i>   | hurón   |
| <i>Pneumocistis Carinii sp. Oryctolagi</i> | conejo  |

# Ciclo Vital

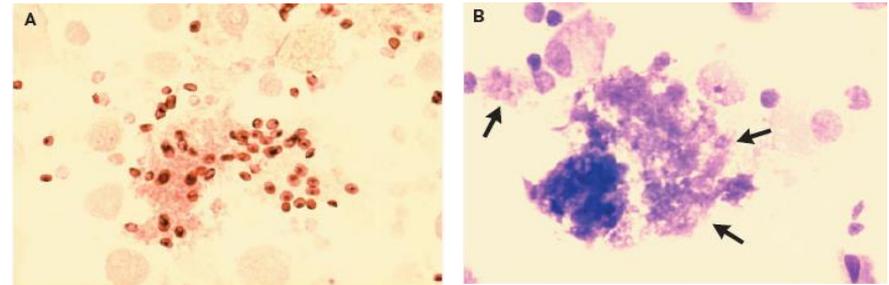
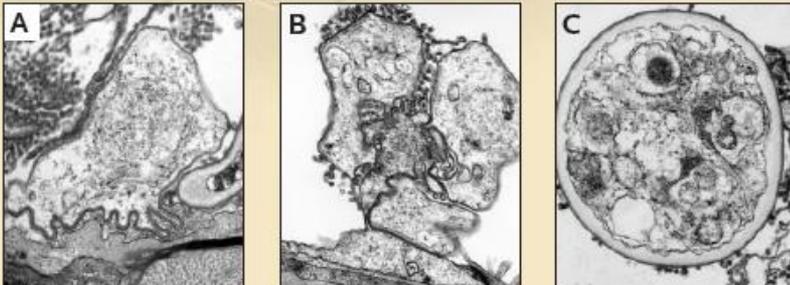


# Transmisión

Probablemente vía respiratoria: estudios de brotes sugieren la posibilidad de transmisión entre humanos.

75% colonizados a los 14 años.

Infecciones asintomáticas (portadores)

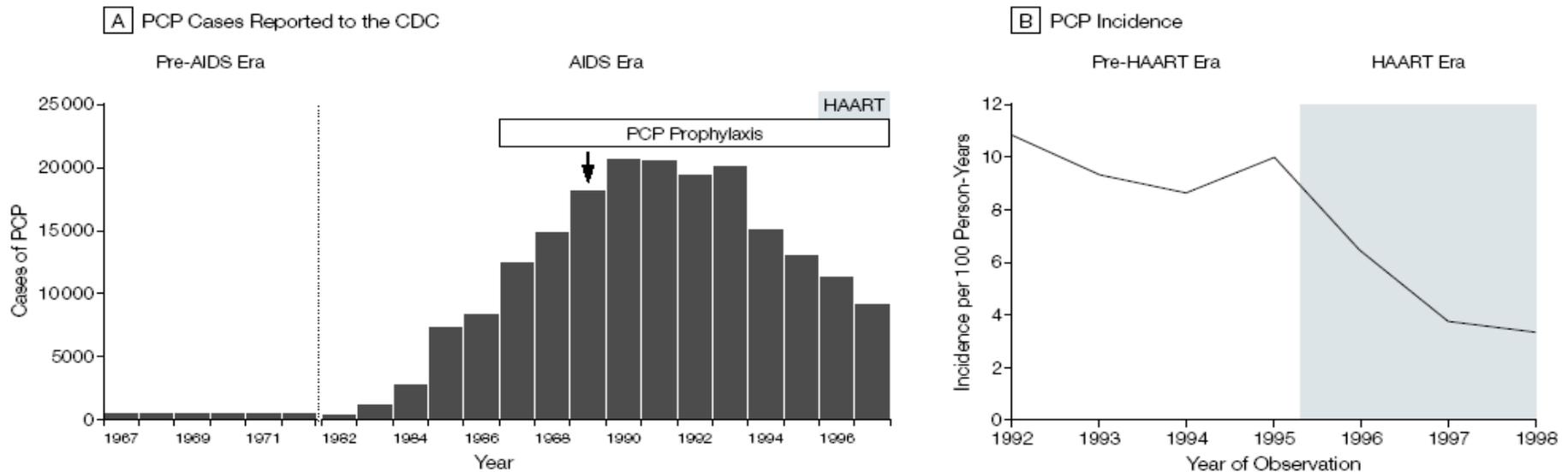


Quistes

Trofozoitos

# Incidencia Pnevmonía por Pneumocystis Jiroveci

**Figure 2.** Incidence of *Pneumocystis carinii* Pneumonia (PCP): Impact of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Epidemic and of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)



A, Cases of PCP reported to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the pre-AIDS era compared with the AIDS era. Horizontal bars at the top indicate the period during which prophylaxis to prevent PCP (prophylaxis) and HAART were available. The arrow indicates the time of publication of guidelines by the US Public Health Service for prevention of PCP in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients.<sup>8</sup> B, Change in incidence of PCP in the pre-HAART and HAART era, demonstrating the marked decline in incidence that occurred following the introduction of HAART. In the immediate pre-HAART era (1992 to 1995), there was a 3.4% per year decline in incidence of PCP. During the HAART era, the incidence of PCP decreased by 21.5% per year. Data are from the Adult and Adolescent Spectrum of Disease Study.<sup>9</sup>

## New Insights Into Transmission, Diagnosis, and Drug Treatment of *Pneumocystis carinii* Pneumonia

Joseph A. Kovacs; Vee J. Gill; Steven Meshnick; et al.

*JAMA*. 2001;286(19):2450-2460 (doi:10.1001/jama.286.19.2450)

## **Manifestaciones clínicas**

**Fiebre 79-100 %**

**Tos 95%** (no productiva)

**Disnea progresiva 95%**

**Astenia**  
**Dolor torácico**  
**Pérdida de peso**

**Asintomáticos 10 %**

Otras localizaciones:  
Hígado  
Bazo,  
SNC...

## **Exploración física**

**Fiebre**

**Taquipnea 60 %**

**Crepitantes pulmonares**  
**50 % normal**

# Radiología

Rx: infiltrados alveolo-intersticiales difusos bilaterales. Hasta en 25 % normal.

Menos frecuentemente: pneumotórax, infiltrados lobares, nódulos y derrame pleural.

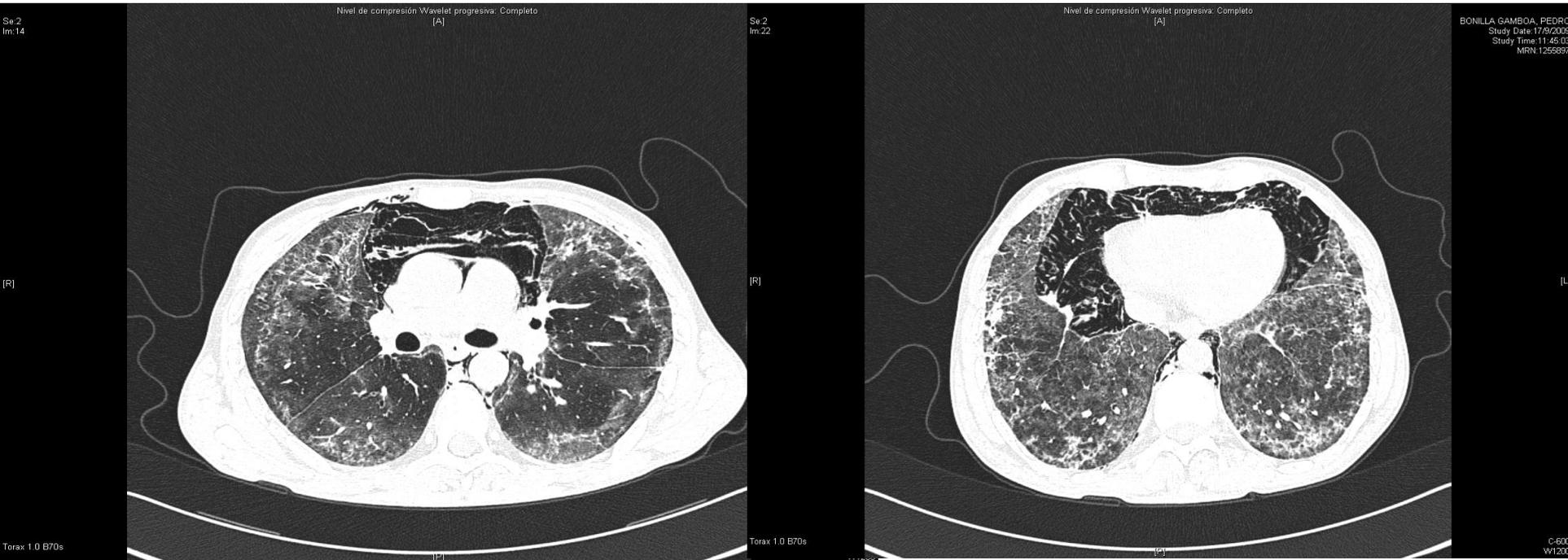


# TC Torácico

TC torácico: exclusión si no existen alteraciones radiológicas: opacidades en vidrio deslustrado de predominio peri-hiliar, habitualmente parcheadas.

Engrosamiento septos interlobares. Pneumotórax (formas quísticas)

Hallazgos no específicos de P Jirovecci.



# Diagnóstico

Visualización de Pneumocystis en muestras respiratorias.

Varias tinciones: Giemsa, Inmunofluorescencia,..

**Espuito inducido: Especificidad 100%; Sensibilidad 50-90%.**

**BAL: Sensibilidad 95-97%**

**Biopsia transbronquial 97 % (89-100)**

Otros datos

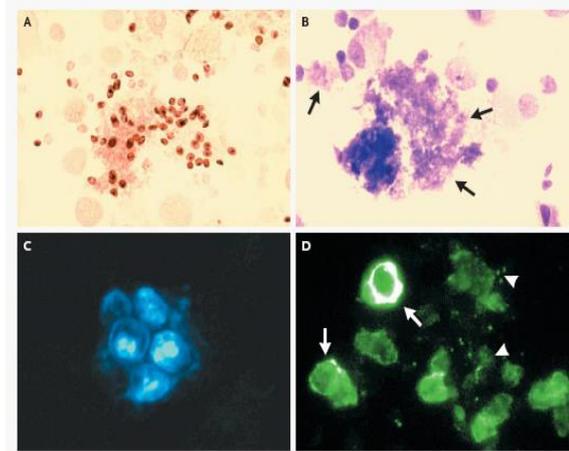
**Gasometría: hipoxemia, alcalosis respiratoria**

**DLCO < 70 %. Raramente normal**

**Mala tolerancia ejercicio (Test 6 minutos)**

**LDH aumentada en prácticamente todos los casos de PCP (90%). Valor pronóstico. Elevación durante el tratamiento: mal Px.**

**CD4 < 200 cels/ml (hasta 10 % casos CD4>200)**



# Tratamiento

Tabla 2. Tratamiento de infecciones por parásitos en pacientes infectados por el VIH

| Germen /Enfermedad   | Tratamiento   |   |
|--|---|---|
|  | Primera elección  | Alternativas  |
| <b>Pneumocystis jiroveci</b><br>Neumonía. Raramente en otras localizaciones o formas diseminadas | <p><i>Formas graves:</i><br/>Cotrimoxazol, 15-20 mg/Kg/d de trimetoprima y 75-100 mg/kg/d de sulfametoxazol IV o VO, 21 días (repartido en 3-4 tomas)<br/>Añadir:<br/>Prednisona, 40 mg/12 hs VO o IV, si P02 &lt; 70 mmHg</p> <p><i>Formas leves-moderadas:</i><br/>Cotrimoxazol mismas dosis VO</p> | <p>-Pentamidina (isotianato) 3-4 mg/kg/día IV, 21 días<br/>-Clindamicina, 600 mg VO o IV/6-8h, + primaquina 30 mg/día VO</p> <p>-Dapsona 100 mg/d + trimetoprima 15-20 mg/kg/d<br/>-Atovacuona 750 mg/12 h VO</p> |

Grave: pO<sub>2</sub> < 70 o

Gradiente alv-art > 35mmHg

**Metilprednisolona**

**40 mg/12 horas días 1-5**

**40 mg/24h días 6-10;**

**20 mg/24h días 11-21.**

**Pronóstico: mortalidad 90-100% sin tratamiento**

**15-20% a 28 días (vs 35-50% en No HIV)**

**50-55% al año**

**Profilaxis: CD4 < 200 cels/ml o porcentaje CD4 < 14%:**

**CTX lunes-miercoles –viernes (o Pentamidina inhalada)**

**Casos resistencia a CTX: Gen DHPS**

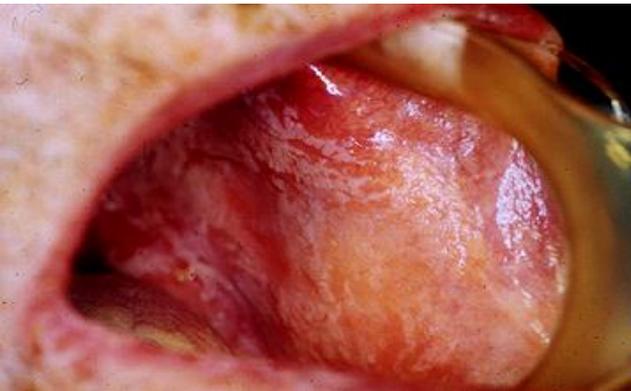
# Candidiasis en HIV

- Candidiasis orofaríngea y esofágica ha sido la infección oportunista más frecuente en la infección HIV.
- Candidiasis vulvo vaginal no claramente relacionada con HIV.
- Candidiasis sistémica (advp) poco frecuente.
- Pre-TARGA: 80-90% incidencia.
- Asociado a severa inmunodepresión:  $<200$  cels/ml.
- Habitualmente *C. Albicans*; menos frecuente *C. glabrata*

## Candidiasis orofaríngea

Placas blanquecinas en mucosa oral (muguet)  
Froma atrófica o hiperplásica  
Queilitis angular  
Casos asintomáticos

Diagnostico clínico  
Cultivo raramente indicado



## Candidiasis esofágica

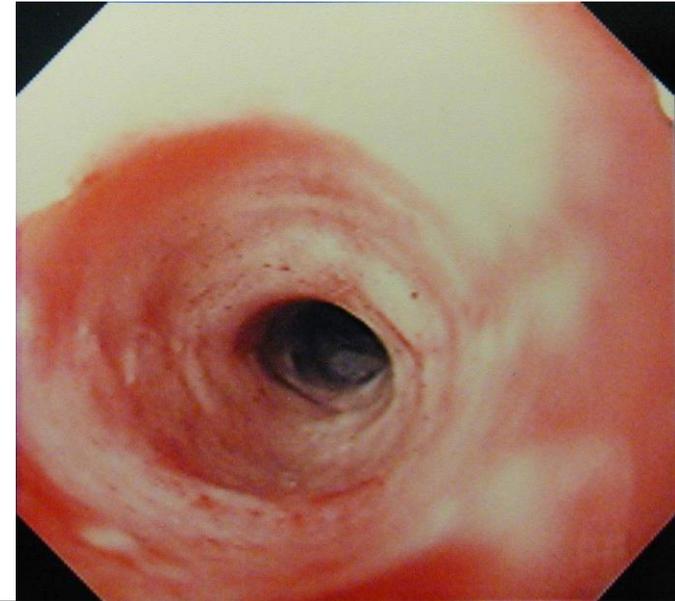
Por extensión desde cavidad oral; raramente cursa sin afectación oral.

Marcador de inmunosupresión severa.

Síntomas: Disfagia y odinofagia retroesternal

Ocasionalmente asintomáticos

Frecuentemente co infecciones (CMV)



Diagnóstico: endoscopia

Cultivo + biopsia

Diagnóstico Sospecha: odinofagia y respuesta al tratamiento

# Tratamiento Candidiasis mucocutánea

Tabla 3. Tratamiento de infecciones fúngicas en pacientes infectados por el VIH

| Germen /Enfermedad               | Tratamiento  |   |
|----------------------------------|--|---|
|                                  | Primera elección   | Alternativas  |
| Candidiasis oral                 | Fluconazol 100 mg/d x 7-14 d   | Itraconazol solución oral 100 mg/d x 7-14 d<br>Clotrimazol, pastillas 10 mg 4-5 veces/d x 7-14 d<br>Nistatina, suspensión 5 cc 4 veces/d x 7 -14 d<br>Ketoconazol 200 mg/d x 7-14 d<br>Itraconazol cápsulas 100 mg/d x 7-14 d |
| Candidiasis esofágica            | Fluconazol 100 mg/d x 10 – 14 d  | Itraconazol solución 200 mg/d x 10-14 d<br>Itraconazol cápsulas 200 mg/d x 14-21 d<br>Ketoconazol 400 mg/d x 14-21 d  |
| Candidiasis vulvovaginal         | Azoles tópicos (clotrimazol, butoconazol, miconazol, ticonazol, terconazol) durante 3-7 días<br>Nistatina tableta de 100.000 unidades/día durante 14 días<br>Itraconazol oral 200 mg BID durante 1 día o 200 mg QD durante 3 días<br>Fluconazol 150 mg al día en dosis única |   |
| Candidiasis refractaria a azoles | Caspofungina 50 mg IV QD   | Anfotericina B liposómica 3-5 mg/kg/d<br>Anfotericina B desoxicolato 0,5 - 1 mg/kg/d<br>Posaconazol 400 mg vo BID   |

**Casos leves muguet oral: tratamiento tópico con nistatina (no si CD4< 100 cels/ml)**

**Resistente: sin respuesta a tratamiento antifúngico ( 7 días fluconazol 100 mg/día)**

**normalmente pacientes con CD4< 50 y azoles previamente**

**Guidelines for Prevention and Treatment  
of Opportunistic Infections in HIV-Infected  
Adults and Adolescents**

| Opportunistic infection | Preferred therapy, duration of therapy,<br>chronic maintenance  | Alternative therapy  |
|-------------------------|---|--|
| Candidiasis (mucosal)   | <p><u>Preferred therapy oropharyngeal candidiasis: initial episodes (7–14 day treatment)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluconazole 100 mg PO daily (AI); or</li> <li>▪ Clotrimazole troches 10 mg PO 5 times daily (BII); or</li> <li>▪ Nystatin suspension 4–6 mL qid or 1–2 flavored pastilles 4–5 times daily (BII)</li> <li>▪ Miconazole mucoadhesive tablet PO daily</li> </ul> <p><u>Preferred therapy esophageal candidiasis (14–21 days)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluconazole 100 mg (up to 400 mg) PO or IV daily (AI)</li> <li>▪ Itraconazole oral solution 200 mg PO daily (AI)</li> </ul> <p><u>Preferred therapy fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis or esophageal candidiasis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Itraconazole oral solution ≥200 mg PO daily (AII)</li> <li>▪ Posaconazole oral solution 400 mg PO bid (AII)</li> </ul> | <p><u>Alternative therapy oropharyngeal candidiasis: initial episodes (7–14 day treatment)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Itraconazole oral solution 200 mg PO daily (BI); or</li> <li>▪ Posaconazole oral solution 400 mg PO bid x 1, then 400 mg daily (BI)</li> </ul> <p><u>Alternative therapy esophageal candidiasis (14–21 days)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Voriconazole 200 mg PO or IV bid (BI)</li> <li>▪ Posaconazole 400 mg PO bid (BI)</li> <li>▪ Caspofungin 50 mg IV daily (BI)</li> <li>▪ Micafungin 150 mg IV daily (BI)</li> <li>▪ Anidulafungin 100 mg IV x 1, then 50 mg IV daily (BI)</li> <li>▪ Amphotericin B deoxycholate 0.6 mg/kg IV daily (BI)</li> </ul> <p><u>Alternative therapy fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis or esophageal candidiasis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Amphotericin B deoxycholate 0.3 mg/kg IV daily (BII)</li> <li>▪ Lipid formulation of amphotericin B 3–5 mg/kg IV daily (BII)</li> <li>▪ Anidulafungin 100 mg IV x 1, then 50 mg IV daily (BII)</li> <li>▪ Caspofungin 50 mg IV daily (CII)</li> <li>▪ Micafungin 150 mg IV daily (CII)</li> <li>▪ Voriconazole 200 mg PO or IV bid (CIII)</li> </ul> <p><i>Fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis (not esophageal)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Amphotericin B oral suspension 100 mg/mL (not available in U.S.) – 1 mL PO qid (CIII)</li> </ul> |

# ***Cryptococcus sp.***



- Infección sistémica causada por *Cryptococcus neoformans*.
- Saprófito en la naturaleza, distribución mundial.
- Entidad poco frecuente antes de SIDA.
- Micosis sistémica más frecuente y grave en HIV.
- HIV supone el 90% de los casos de criptococosis.
- Crece bien en medios de cultivo.
- CD4 < 100 cels/ml.
- Incidencias 3-6% en Europa; 30% África.

# ***Cryptococcus sp. Formas clínicas***

| <b>A Clinical Presentation in Non-AIDS and AIDS Patients</b> |                    |                |
|--|--------------------|----------------|
| <b>Clinical Presentation</b>                                 | <b>Non-AIDS, %</b> | <b>AIDS, %</b> |
| Headache   | 87                 | 81             |
| Fever  | 60                 | 88             |
| Nausea, vomiting, malaise                                    | 53                 | 38             |
| Mental status changes  | 52                 | 19             |
| Meningeal signs  | 50                 | 31             |
| Visual changes, photophobia                                  | 33                 | 19             |
| Seizures   | 15                 | 8              |
| No symptoms or signs   | 10                 | 12             |

Otras formas extra SNC:

**criptococosis pulmonar: en 20-30% de los casos.**

**criptococosisi cutánea 10 %.**

**ósea, genitourinaria y ocular.**

# ***Cryptococcus sp. diagnóstico***

## **B Laboratory Studies in Non-AIDS and AIDS Patients**

| <b>Laboratory Findings</b>                     | <b>Non-AIDS, %</b> | <b>AIDS, %</b> |
|--|--------------------|----------------|
| Positive blood culture                         | —                  | 30–63          |
| Positive serum cryptococcal antigen            | 66                 | 99             |
| CSF opening pressure > 200 mm H <sub>2</sub> O | 72                 | 62             |
| CSF glucose < 2.2 mmol/L (40 mg/dL)            | 73                 | 33             |
| CSF protein > 0.45 g/L (45 mg/dL)              | 89                 | 58             |
| CSF leukocytes > 20 × 10 <sup>6</sup> /L       | 70                 | 23             |
| Positive CSF India ink preparation             | 60                 | 74             |
| Positive CSF culture                           | 96                 | 95             |
| Positive CSF cryptococcal antigen              | 86                 | 91–100         |

# *Cryptococcus sp. tratamiento*

| Opportunistic infection | Preferred therapy, duration of therapy, chronic maintenance  | Alternative therapy   |
|-------------------------|--|---|
| Cryptococcal meningitis | <p><u>Preferred induction therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Amphotericin B deoxycholate 0.7 mg/kg IV daily plus flucytosine 100 mg/kg PO daily in 4 divided doses for at least 2 weeks <b>(AI)</b>; or</li> <li>▪ Lipid formulation amphotericin B 4–6 mg/kg IV daily (consider for persons who have renal dysfunction on therapy or have high likelihood of renal failure) plus flucytosine 100 mg/kg PO daily in 4 divided doses for at least 2 weeks <b>(AII)</b></li> </ul> <p><u>Preferred consolidation therapy (after at least 2 weeks of successful induction – defined as significant clinical improvement &amp; negative CSF culture)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluconazole 400 mg PO daily for 8 weeks <b>(AI)</b></li> </ul> <p><u>Preferred maintenance therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fluconazole 200 mg PO daily <b>(AI)</b> lifelong or until CD4+ count <math>\geq 200</math> cells/<math>\mu</math>L for &gt;6 months as a result of ART <b>(BII)</b></li> </ul> | <p><u>Alternative induction therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Amphotericin B (deoxycholate or lipid formulation, dose as preferred therapy) plus fluconazole 400 mg PO or IV daily <b>(BII)</b></li> <li>▪ Amphotericin B (deoxycholate or lipid formulation, dose as preferred therapy) alone <b>(BII)</b></li> <li>▪ Fluconazole 400–800 mg/day (PO or IV) plus flucytosine 100 mg/kg PO daily in 4 divided doses for 4–6 weeks <b>(CII)</b> – for persons unable to tolerate or unresponsive to amphotericin B</li> </ul> <p><u>Alternative consolidation therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Itraconazole 200 mg PO bid for 8 weeks <b>(BI)</b>, or until CD4+ count <math>\geq 200</math> cells/<math>\mu</math>L for &gt;6 months as a result of ART <b>(BII)</b>.</li> </ul> <p><u>Alternative maintenance therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Itraconazole 200 mg PO daily lifelong unless immune reconstitution as a result of potent ART – for patients intolerant of or who failed fluconazole <b>(BI)</b></li> </ul> |

# ***Cryptococcus sp. tratamiento***

- La HTIC puede causar deterioro clínico y la muerte.
- Mayor parte de muertes en las dos primeras semanas.
- Punciones lumbares evacuantes diarias (20-30 cc de LCR) si:
  - . >25 cm H<sub>2</sub>O y cefalea o síntomas encefalitis; o
  - . > 35 cm H<sub>2</sub>O independientemente de la clínica
- Drenaje o derivación si no responde.

# ***Aspergillosis***

HIV severamente inmunodeprimidos;

Afectación pulmonar principalmente. Extrapulmonar: SNC, senos paranasales.

Importancia de neutropenia.

95% de los casos se debe a *Aspergillus fumigatus*.

|                     |   |  |
|---------------------|---|--|
| <b>Aspergilosis</b> | Voriconazol 6mg/kg VO/IV BID 1 día, tras ello 4mg/kg IV BID o 200mg VO BID. | Anfotericina B liposomal 5 mg/kg/d IV<br>Anfotericina B desoxicolato 1.0-1.5 mg/kg/d IV<br>Itraconazol 200mg IV BID x 4d, tras ello 200mg IV QD o 600 mg/d VO 3 días, tras ello 200mg VO BID (monitoreando concentraciones de itraconazol).<br>Caspofungina 70mg IV 1 día, seguido de 50mg IV QD |
|---------------------|---|--|

# ***Micosis endémicas***

Histoplasmosis: micosis endémica más frecuente

América del Norte, Central y Sur.

85% casos con CD4 < 100.

Forma aguda primaria, pulmonar cavitada y diseminada

Clínica: fiebre, pérdida de peso, tos, diarrea y náuseas.

Hepatoesplenomegalia, adenopatías. Pancitopenia (90%).

| <b>Micosis endémicas</b>                  |   |   |
|---|---|---|
| <b>Histoplasmosis</b><br>Enfermedad grave | <b>Fase aguda (3 – 10 días)</b><br>Anfotericina B desoxicolato 0,7 mg/kg/d x 2 sem<br>Anfotericina B liposomal 4 mg/kg/d 2 semanas x 2 sem<br><b>Fase de continuación (12 semanas)</b><br>Itraconazol 200 mg VO BID | Itraconazol 400 mg IV QD<br><br>Fluconazol 800 mg VO QD |
| Enfermedad menos grave                    | Itraconazol 200 mg VO TID x 3 d y después 200 mg VO BID durante 12 semanas  | Fluconazol 800 mg VO QD (solo enfermedad leve)          |
| Meningitis                                | Anfotericina B desoxicolato 0,7 mg/kg/d o AmBisome 4 mg/kg/d x 12 – 16 sem  |   |