

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**Incidencia de infecciones fúngicas pulmonares/invasivas en
pacientes que viven con VIH/SIDA en el noreste de México.**

Por


DRA. BERTHA PATRICIA TIJERINA SOTO

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**


DICIEMBRE, 2023

**Incidencia de infecciones fúngicas pulmonares/invasivas en
pacientes que viven con VIH/SIDA en el noreste de México.**

Aprobación de la tesis:



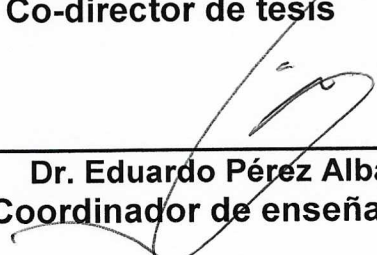
**Dr. med. Adrián Camacho Ortiz.
Director de tesis
Jefe del Servicio de Infectología**



**Dra. C. Paola Bocanegra Ibarias
Co-director de tesis**



**Dr. Juan Francisco Moreno Hoyos Abril
Co-director de tesis**



**Dr. Eduardo Pérez Alba.
Coordinador de enseñanza**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia por el apoyo brindado durante mi formación académica.

A mi hija Emma, con quien hoy comparto la alegría de haber concluido este proyecto que me enorgullece.

A mis profesores, quienes fueron guías y ejemplo en mi desarrollo como médico y como ser humano.

Al Servicio de Infectología del Hospital Universitario por apoyarme durante el proceso de realización de este estudio.

A mis pacientes, por contribuir en este proyecto.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	
Resumen.....	
Capítulo II	
Introducción y Marco teórico	
Capítulo III	
Hipótesis.....	
Capítulo IV	
Objetivos.....	
Capítulo V	
Material y métodos.....	
Capítulo VI	
Resultados.....	
Capítulo VII	
Discusión.....	
Capítulo VIII	
Conclusión.....	
Capítulo IX	
Bibliografía.....	

CAPÍTULO I

RESÚMEN

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son causas importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes con inmunidad deteriorada, principalmente en personas que viven con VIH, quienes tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad diseminada.

La coccidioidomicosis y la histoplasmosis son micosis endémicas en México. El estándar de oro para el diagnóstico de IFI endémica es el cultivo; sin embargo, se trata de hongos de crecimiento lento que pueden retrasar el diagnóstico y el tratamiento tempranos. Esto resalta la necesidad de pruebas no basadas en cultivos para un diagnóstico rápido y confiable.

El presente fue un estudio observacional, prospectivo y analítico. Los participantes fueron mayores de 18 años, con infección por VIH y posible IFI (pérdida de peso, fiebre, disnea, tos), además de infiltrado pulmonar en radiografía/TC de tórax.

Se realizó un “panel respiratorio fúngico” (detección de *Coccidioides* spp., *Pneumocystis jirovecii* e *Histoplasma capsulatum* mediante PCR en LBA o aspirado traqueal). Además, se realizó antígeno de *Cryptococcus neoformans* en muestras de sangre periférica.

El rendimiento diagnóstico por PCR de *Coccidioides* spp. En muestras respiratorias demostró una sensibilidad del 67% y una especificidad del 100%.

Para el diagnóstico de *Histoplasma* spp. demostró una sensibilidad del 67% y una especificidad del 98%. El rendimiento diagnóstico para infección comprobada por *P. jirovecii* demostró una sensibilidad del 75% y una especificidad del 100% y para infección probable una sensibilidad y especificidad del 100%.

En este estudio que se centró en analizar a pacientes con infección por VIH de reciente diagnóstico o con abandono del TAR en el último año, con la presencia de infiltrado pulmonar de cualquier tipo, se encontró que 37 participantes, el 75.5 % tuvo al menos una infección fúngica invasiva.

El "panel respiratorio fúngico" exhibió una eficacia diagnóstica notable en la identificación de IFI, con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 97%, lo que subraya su potencial para un diagnóstico preciso y oportuno de IFI en la población de pacientes estudiada.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI), son causas importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunosuprimidos, principalmente debido a infección por VIH, malignidad hematológica, tratamiento con quimioterapia, o pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos o de células hematopoyéticas (1).

La claridad en la definición de estas infecciones es un factor importante para un diagnóstico temprano, por lo cual se han establecido definiciones para su clasificación en infecciones: comprobadas, probables y posibles, en base al Consenso del Grupo de Enfermedades Infecciosas de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Grupo de Estudio de las Micosis (2).

Definición infecciones fúngicas invasivas endémicas

Comprobada.

En un paciente con cuadro clínico compatible y uno de los siguientes criterios:

- Aislamiento microbiológico mediante cultivo.
- Demostración microscópica o histopatológica de características morfológicas compatibles con hongos dimórficos. En el caso de *Coccidioides* spp. (esférulas de doble pared), *Histoplasma* spp. (levaduras intracelulares con menos de 5 micras de diámetro), (3).

Probable.

- Factores del huésped: No aplicable, debido a que se puede presentar en huéspedes inmunocompetentes o inmunosuprimidos.
- Características clínicas: Evidencia de exposición geográfica u ocupacional con el microorganismo y presencia de cuadro clínico compatible.
- Antígeno urinario/ sérico de *Histoplasma* spp. detectado.
- Anticuerpos para *Coccidioides* spp. positivo en LCR o elevación de dos diluciones en dos muestras consecutivas de sangre periférica (3).

Definición de infección fúngica invasiva por *P. jirovecii*

Comprobada.

- Factores del huésped: Recuento CD4 <200 células/ μ L, uso de terapia inmunosupresora, trasplante de órgano sólido,
- Demostración microscópica del microorganismo en tejido, lavado bronquioalveolar o expectoración, mediante tinción convencional o de inmunofluorescencia (3).

Probable.

- Factores del huésped: Recuento CD4 <200 células/ μ L, uso de terapia inmunosupresora, trasplante de órgano sólido.

- Características clínicas: Cualquier característica radiográfica compatible (opacidades en vidrio despulido, infiltrado nodular con o sin cavitación, infiltrados multifocales, patrón miliar) y cuadro clínico compatible: tos, disnea e hipoxemia.
- Evidencia microbiológica: Detección de ADN de *P. jirovecii* mediante PCR en tiempo real en un espécimen del tracto respiratorio (3).

Epidemiología

Especies de *Coccidioides* se encuentran de manera endémica en las regiones secas y áridas del hemisferio occidental (3). Las pruebas cutáneas se han utilizado para establecer las áreas endémicas dentro de México encontrando la mayor proporción de incidencia en los estados de Baja California, Sonora, Sinaloa, Nuevo León, Coahuila, Tamaulipas y Chihuahua (3). Sin embargo, se carece de una comprensión completa de la incidencia durante el último siglo, dada la escasa detección de casos y su notificación (3,4).

En cuanto a la epidemiología de *Histoplasma capsulatum*, en Estados Unidos, las áreas con mayor número de casos (6.1 casos por cada 100,000 habitantes) se reportan en el centro y este del país (Valle de los Ríos Ohio y Mississippi). En México, entre 112 y 325 casos de Histoplasmosis han sido reportadas anualmente, principalmente en estados del suroeste del país: Veracruz, Oaxaca, Campeche, Tabasco y Chiapas (5, 6).

P. jirovecii es una de las principales causas de infecciones oportunistas en personas que viven con VIH. Es difícil determinar el número exacto de casos de *P. jirovecii* porque no existe una vigilancia nacional para la enfermedad (7).

En un estudio de pacientes que viven con VIH en Estados Unidos y Canadá, *P. jirovecii* fue la infección oportunista más común durante 2008–2010 (8). Actualmente, sigue siendo un grave problema de salud para las personas que viven con VIH/SIDA (7).

La criptococosis es una infección oportunista que afecta a pacientes con defectos en la inmunidad celular (9). Se estima que el número de muertes por meningitis criptocócica asociada al VIH es de 181,100 habitantes por año en todo el mundo, lo que representa el 15% de todas las muertes relacionadas con el SIDA (9). Sin embargo, en México se han realizado pocas encuestas epidemiológicas centradas en la criptococosis (10).

Panorama en México

La coccidioidomosis y la histoplasmosis son micosis endémicas importantes en México (11). Los estudios más recientes que evaluaron la prevalencia y la epidemiología, medida por prueba cutánea positiva (que indica potencialmente exposición), fueron reportados antes de 1995 (12). Además, las infecciones fúngicas invasivas no son de notificación obligatoria y, por lo tanto, las estimaciones precisas de infección son problemáticas (12).

Características microbiológicas y patogénesis

Coccidioides spp.

Las especies de *Coccidioides* son hongos dimórficos, que están presentes en el medio ambiente, principalmente en suelos de regiones semiáridas en una fase micelial. Después de un período variable, los micelios se septan y producen esporas conocidas como artroconidias. Las artroconidias se transportan por el aire ante alteraciones del suelo como viento/ excavación, la inhalación de estas artroconidias es lo que condiciona infección (13).

Una vez en el sistema respiratorio del huésped, las artroconidias sufren un cambio inducido térmicamente a la fase parásita, es decir a esférulas, (estructuras con diámetros superiores a 100 μm que contienen entre 100 y 300 endosporas que se liberan al romperse). In vitro, esta transición se ha demostrado a 37 °C. (14,15).

Para las poblaciones de regiones endémicas, como es el caso de México, la coccidioidomicosis es una infección fúngica que merece atención, pero que con frecuencia se pasa por alto, debido a que presenta síntomas similares a otras enfermedades respiratorias, lo que resulta en muchos casos que probablemente pasan desapercibidos o se diagnostican erróneamente (16).

Histoplasma spp.

En cuanto a *Histoplasma capsulatum*, es igualmente un hongo dimórfico, la fase micelial está presente en el medio ambiente, principalmente en suelos enriquecidos con nitrógeno, suelos contaminados con excrementos de pájaros o murciélagos (17).

Hay dos tipos de conidios en la forma micelial: macroconidias que varían en tamaño de 8 a 15 μm de diámetro, y microconidias que varían en tamaño de 2 a 5 μm de diámetro; los cuales pueden inhalarse y viajar hasta los alvéolos del huésped, en donde ocurre la transición a levadura, inducida también por cambios en la temperatura, estas levaduras son ovoides y miden de 2 a 5 μm de diámetro. Las células de levadura se reproducen mediante gemación polar, lo que les da su característica de base de gemación estrecha y la apariencia de un puente entre las células madre e hija (17,18).

Pneumocystis jirovecii

Fue identificado por primera vez por Carlos Chagas como un protozoo que se pensaba que era parte del ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*. La confusión con respecto al tipo de organismo surgió de las dos formas de vida únicas de *P.jirovecii*: la forma de vida quística y la forma de vida de trofozoíto (19,20).

Aún se desconoce mucho sobre estas formas de vida, debido a que es extremadamente difícil cultivar a este microorganismo, pero se cree que la forma de vida quística es la forma ambiental y transmisible (21).

Los quistes son inhalados y, cuando se rompen, se liberan las formas de trofozoítos. La forma de trofozoíto se adhiere al epitelio alveolar a medida que se establece la infección (21,22).

Durante la infección, las formas de vida de trofozoíto son mucho más abundantes que los quistes y normalmente están presentes en una proporción de 10:1. Los linfocitos T CD4 y los macrófagos alveolares son clave para la eliminación eficaz de este microorganismo, por lo que representa un grave problema de salud en personas con inmunodeficiencia celular (21).

Cryptococcus spp

Cryptococcus neoformans y *Cryptococcus gattii* son los dos agentes etiológicos de la criptococosis. Pertenecen al filo Basidiomycota y se pueden distinguir fácilmente de otras levaduras como *Candida* por la presencia de una cápsula de polisacárido, la formación de melanina y la actividad de ureasa, que funcionan como determinantes de virulencia (23).

Debido a que este hongo se encuentra distribuido de manera global, la exposición a *C. neoformans* ocurre temprano en la vida a través de la inhalación de esporas o células de levadura desecadas (24).

Esta exposición suele ser asintomática, sin embargo, en personas inmunocomprometidas, *Cryptococcus spp.* puede reactivarse y diseminarse desde los pulmones al torrente sanguíneo. Aunque este hongo es capaz de infectar prácticamente cualquier tejido, tiene una notable predilección por el sistema nervioso central, provocando meningoencefalitis (25).

Diagnóstico

El método de referencia para el diagnóstico de las micosis endémicas es el cultivo (en el caso de *Coccidioides* spp. e *Histoplasma* spp.), sin embargo, estos son hongos de crecimiento lento, lo que puede retrasar el diagnóstico y tratamiento. (12)

Por lo cual se han diseñado métodos diagnósticos basados en serología con técnicas de inmunodifusión, inmunoensayo enzimático y fijación del complemento, las cuáles generalmente tienen mayor rendimiento diagnóstico para infecciones subagudas o crónicas, ya que los títulos de anticuerpos permanecen elevados por meses a años (13,17).

Su mayor uso clínico es para orientar en caso de enfermedad diseminada y para monitorizar la respuesta a tratamiento médico (13,15).

En el caso de *P. jirovecii* es un hongo que no puede ser cultivado, por lo que el diagnóstico se basa en la visualización de las formas quísticas o tróficas en especímenes respiratorios como lavado bronquioalveolar o esputo, con apoyo de tinciones como Gomori y Wright-Giemsa (12). Sin embargo, se ha demostrado que estos métodos de tinción tienen poca sensibilidad para la detección de *P. jirovecii*, por lo que se han desarrollado nuevos métodos moleculares que incluyen la reacción en cadena de la polimerasa (26).

En cuanto al diagnóstico para *Cryptococcus* spp, actualmente el uso de antígeno (polisacáridos de la cápsula), tanto sérico como en LCR, es altamente

sensible y específico para enfermedad diseminada y meningoencefalitis. Teniendo únicamente como limitación la posibilidad de tener falsos positivos con *Trichosporon asahii* y *Capnocytophaga* (23, 25).

Por lo tanto, las pruebas no basadas en cultivos son actualmente esenciales para el diagnóstico (12).

Diagnóstico mediante estudios moleculares

Diversos estudios multicéntricos se han realizado para valorar el rendimiento diagnóstico y la reproducibilidad de ensayos de PCR en tiempo real, a partir de especímenes respiratorios (aspirado traqueal y lavado bronquioalveolar). Uno de ellos, realizado en la Clínica Mayo en Minnesota en el año 2011, evaluó el rendimiento diagnóstico de PCR en tiempo real para la detección de *H. capsulatum*, encontrando una sensibilidad del 73% y especificidad del 100% (27).

Así mismo, se ha evaluado el desempeño diagnóstico de PCR en tiempo real, en la infección por *P. jirovecii*. con lo que se ha determinado que la PCR es más sensible que el examen microscópico para detectar este microorganismo. Un estudio evaluó el rendimiento diagnóstico del kit comercial RealStar de Altona Diagnostic, clasificando a los pacientes en base a los signos clínicos y radiológicos en infección comprobada, probable, posible o sin diagnóstico final. El kit de PCR RealStar presentó un buen rendimiento con muestras de pacientes

con infección comprobada y probable, ya que hubo detección de ADN de *P. jirovecii* en todas estas muestras analizadas. El porcentaje de muestras positivas en la categoría de infección posible fue del 75.9%. En pacientes sin diagnóstico final se detectó ADN de *P. jirovecii* en el 13.4% de las muestras, lo que indicó colonización por este patógeno (28).

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis alternativa:

Existe una alta incidencia de infecciones fúngicas invasivas en pacientes con infección por VIH/SIDA en nuestra región.

Hipótesis nula:

No existe una alta incidencia de infecciones fúngicas invasivas en pacientes con infección por VIH/SIDA en nuestra región.

CAPÍTULO IV OBJETIVOS

Objetivo primario

- Describir la incidencia de infecciones fúngicas pulmonares/ invasivas en pacientes que viven con VIH/SIDA, mediante ensayos moleculares de especímenes respiratorios (lavado bronquioalveolar y aspirado traqueal), en la región.

Objetivos secundarios

- Describir el rendimiento de PCR en LBA/ aspirado traqueal para *H. capsulatum* en comparación con cultivo.
- Describir el rendimiento de PCR en LBA/ aspirado traqueal para *Coccidioides* spp en comparación con cultivo.
- Describir el rendimiento de PCR en LBA/ aspirado traqueal para *P. jirovecii* en comparación con tinción.
- Describir coinfección pulmonar y/o sistémica debido a infecciones bacterianas y por micobacterias en pacientes que viven con VIH/SIDA.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional y analítico, realizado en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y en el Servicio de Infectología.

Para este estudio se invitó a participar a los pacientes que fueran mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de infección por VIH (reciente diagnóstico o con más de un año de abandono de la TAR) y que presentaron sintomatología compatible con IFI (pérdida de peso, fiebre, diaforesis nocturna, disnea, tos), así como infiltrado pulmonar en radiografía de tórax/ tomografía de tórax.

Además, se excluyeron los participantes que habían recibido tratamiento antifúngico sistémico o terapia a base de trimetoprim/sulfametoxazol a dosis de 15-20mg/kg durante las 72 h previas, que tuvieran contraindicación para realizar broncoscopia, que no se encontraban en ventilación mecánica invasiva y a pacientes embarazadas.

Después de firmar el consentimiento informado, se recolectaron muestras respiratorias (lavado bronquioalveolar o aspirado traqueal) y sangre periférica.

Se procesaron cultivos para bacterias, hongos y micobacterias y PCR para *Mycobacterium tuberculosis*/micobacterias no tuberculosas (Anyplex MTB/NTM, Seegene).

Además, se realizó un panel respiratorio fúngico que incluyó citología, la detección molecular de *Coccidioides* spp., *P. jirovecii* e *H. capsulatum* mediante PCR en LBA o aspirado traqueal, e histopatología de biopsia pulmonar.

Además, se realizó antígeno de *C. neoformans* en muestras de sangre periférica.

La PCR para *Coccidioides* spp. e *H. capsulatum* se realizó utilizando los cebadores y las condiciones descritas por Binnicher *et al.* y Babady *et al.*, respectivamente. La detección molecular de *P. jirovecii* se realizó con el kit de PCR RealStar *Pneumocystis jirovecii* (Altona diagnostic).

Análisis estadístico

Para la descripción de variables cualitativas se utilizó frecuencia y porcentaje y para la descripción de variables cuantitativas se utilizaron medias y desviación estándar.

Para variables continuas se utilizaron las pruebas de Wilcoxon y para variables categóricas la prueba exacta de Fisher o Chi-cuadrada.

Además, se utilizaron las tablas de 2 x 2 para el análisis de sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y razón de verosimilitud.

Sobre los resultados de metodología molecular se analizaron mediante MedCalc Software Ltd. *Diagnostic test evaluation calculator* (Version 22.014) y se consideró un valor de $P = \leq .05$ como estadísticamente significativo.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

En este estudio 103 participantes fueron evaluados para determinar su elegibilidad, de los cuáles 51 fueron excluidos debido a diversas causas (19 participantes no tenían infiltrado pulmonar en la radiografía/TAC de tórax, 6 fallecieron antes de realizarse una broncoscopia, 4 habían recibido terapia antifúngica sistémica previo a la firma de consentimiento, 7 recibieron trimetoprim/sulfametoxazol a dosis de ≥ 15 mg/kg en las 72 horas previas, 4 estaban embarazadas y 11 participantes se encontraban con terapia antirretroviral durante el último año). Posteriormente se eliminó un participante debido a que no fue posible la extracción de material genético.

Por lo que se incluyeron a 49 pacientes para el análisis estadístico, 83.6% masculinos, con una media de edad de 35.40 (± 11.15) años, con un recuento medio de LT-CD4 de 79.38 células/ μ L (IQR de 65), encontrando al 50% de la población con < 50 LT-CD4 células/ μ L, con carga viral media de 425,631 copias (IQR de 492,726). En cuanto al diagnóstico de infección por VIH el 71.4% fueron diagnosticados durante la hospitalización actual y el 28.5% tenían más de un año de abandono a la terapia antirretroviral.

Tabla 1. Características demográficas.

Características demográficas	Número de participantes (%)
Media de edad (DE)*	35.40 (±11.15)
Sexo Masculino	41 (83.6)
Recuento LT-CD4 células/μL	
Media LT-CD4 células/μL (IQR)*	79.38 (65)
< 50 LT-CD4 células/μL	18 (50.0)
51-100 LT-CD4 células/μL	11 (30.5)
101-200 LT-CD4 células/μL	2 (5.5)
>200 LT-CD4 células/μL	4 (11.1)
Carga viral VIH copias/mL	
Media CV VIH copias/mL (IQR)*	425,631 copias (492,726)
<100,000 copias/mL	7 (20.5)
>100,000 copias/mL	27 (79.4)
Diagnóstico VIH	
Naive	35 (71.4)
Con abandono al TAR >1 año	14 (28.5)

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana, CV: carga viral del VIH, Naive: con diagnóstico en hospitalización actual y sin uso de terapia antirretroviral, TAR: terapia antirretroviral
 *media, DE: desviación estándar, *IQR: rango intercuartil

Los síntomas de presentación inicial fueron disnea (77.5%), tos (71.4%) y fiebre (67.3%), con una evolución subaguda (8-14 días) en la mayoría de los casos, y los principales patrones radiológicos encontrados fueron opacidades en vidrio despulido (44.8%) e infiltrado micronodular (40.8%).

Tabla 2. Características clínicas y radiográficas.

Características clínicas	Número de participantes (%)
Hallazgos en Rx/TAC tórax	
Vidrio despulido	22 (44.8)
Patrón miliar/ micronodular	20 (40.8)
Patrón mixto	15 (30.6)
Infiltrado fibrocavitario	8 (16.3)
Síntomas	
Disnea	38 (77.5)
Tos	35 (71.4)
Fiebre	33 (67.3)
Diaforesis nocturna	22 (44.8)
Hemoptisis	7 (14.2)
Rx: radiografía de tórax, TAC: tomografía axial computarizada	

La infección fúngica invasiva que se encontró de manera predominante en la población estudiada fue neumocistosis probable en un 30.6% (15 participantes), y neumocistosis comprobada en un 16.3% (8 participantes), seguida de criptococosis en un 14%.

En cuanto a infecciones fúngicas endémicas la incidencia encontrada fue del 6% para *Histoplasma spp.*, y *Coccidioides spp.* respectivamente.

Resaltando de esta manera que el 75.5% (37/49) de los participantes tuvieron al menos una infección fúngica invasiva.

Tabla 3. Infecciones fúngicas invasivas en la población.

Infecciones fúngicas invasivas	Número de participantes (%)
Neumocistosis Probable	15 (30.6)
Neumocistosis Comprobada	8 (16.3)
Histoplasmosis	3 (6.1)
Coccidioidomicosis	3 (6.1)
Criptococosis	
Antigenemia	7 (14.2)
Meningitis	1 (2.0)
Total, de IFI en la población	37 (75.5)

P. jirovecii probable: cualquier característica radiográfica compatible (opacidades en vidrio despolido, infiltrado nodular, infiltrados multifocales, patrón miliar) y cuadro clínico compatible: tos, disnea e hipoxemia. Detección de ADN de *P. jirovecii* mediante PCR de especímenes respiratorios.
IFI: infecciones fúngicas invasivas.

El rendimiento diagnóstico por PCR de *Coccidioides* spp. demostró una sensibilidad del 67% y una especificidad del 100%, con una incidencia de la enfermedad del 6%. En cambio, el diagnóstico de *Histoplasma capsulatum* demostró una sensibilidad del 67% y una especificidad del 98%, debido a que se encontró un falso positivo, y en la población analizada se presentó una incidencia del 6%.

El rendimiento diagnóstico para infección comprobada por *P. jirovecii* demostró una sensibilidad del 75% y una especificidad del 100%, debido a dos falsos negativos, encontrando una incidencia de 16% y para infección probable una sensibilidad y especificidad del 100%, con una incidencia del 30%.

El rendimiento diagnóstico del “panel respiratorio fúngico” cuando en el análisis solo se incluyeron los casos de *Coccidioides* spp., *Histoplasma*

capsulatum e infección comprobada por *P. jirovecii*, demostró una sensibilidad del 71% y especificidad del 97%, con un VPP del 92% y VPN del 89%.

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico mediante biología molecular para infecciones fúngicas invasivas

Variable	Biología Molecular para IFI							
	PCR <i>Histoplasma sp.</i>		PCR <i>Coccidioides spp.</i>		PCR <i>P. jirovecii</i> Comprobada		PCR <i>P. jirovecii</i> Probable*	
		IC (95%)		IC (95%)		IC (95%)		IC (95%)
Sensibilidad	67%	9 - 99%	67%	9- 99%	75%	35 - 97%	100%	78 - 100%
Especificidad	98%	89 - 99%	100%	92 - 100%	100%	87- 100%	100%	91 - 100%
Razón de verosimilitud positiva	31.33	3.8 - 255.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Razón de verosimilitud negativa	0.34	0.07 - 1.69	0.33	0.07 - 1.65	0.25	0.08 - 0.83		
Incidencia	6%		6%		16%		30%	
VPP	67%	20 - 94%	100%	16 - 100%	100%	54 -100%	100%	78 - 100%
VPN	98%	90 - 99%	98%	90 - 99%	98%	95 - 99%	100%	91 - 100%
Precisión	96%	86 - 99%	98%	89 -100%	96%	83 - 100%	100%	94 - 100%

PCR: reacción en cadena de polimerasa, NA: no aplica, IFI: infecciones fúngicas invasivas, IC: Intervalo de confianza, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.
 * *P. jirovecii* probable: cualquier característica radiográfica compatible (opacidades en vidrio despulido, infiltrado nodular, infiltrados multifocales, patrón miliar) y cuadro clínico compatible: tos, disnea e hipoxemia. Detección de ADN de *P. jirovecii* mediante PCR de especímenes respiratorios.

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico de panel respiratorio fúngico.

Desempeño de biología molecular para IFI*		
Variable		IC
Sensibilidad	71%	42- 92%
Especificidad	97%	85 - 100%
Razón de verosimilitud positiva	25.71	3.62 - 182.70
Razón de verosimilitud negativa	0.29	0.13 - 0.67
Prevalencia	30%	
Valor predictivo positivo	92%	61 - 99%
Valor predictivo negativo	89%	77 - 95%
Precisión	89%	77 - 96%

*IFI: infecciones fúngicas invasivas: *Coccidioides spp.*, *Histoplasma sp.*, *P.jirovecii* comprobada.

El número de casos por 100 años/persona fueron de 0.17 casos para coccidioidomicosis e histoplasmosis y de 0.46 casos para neumocistosis comprobada y para criptococosis.

Tabla 5. Incidencia y número de casos por 100 años persona.

Infección fúngica invasiva	Incidencia	Número de casos por 100 años persona
Coccidioidomicosis	6%	0.17 casos por 100 años persona
Histoplasmosis	6%	0.17 casos por 100 años persona
Neumocistosis Comprobada	16%	0.46 casos por 100 años persona
Neumocistosis Probable	30%	0.87 casos por 100 años persona
Criptococosis	16%	0.46 casos por 100 años persona

* *P. jirovecii* probable: cualquier característica radiográfica compatible (opacidades en vidrio despulido, infiltrado nodular, infiltrados multifocales, patrón miliar) y cuadro clínico compatible: tos, disnea e hipoxemia. Detección de ADN de *P. jirovecii* mediante PCR de especímenes respiratorios.

La principal coinfección encontrada en la población total del estudio fue Complejo *Mycobacterium tuberculosis* en un 32% (16/49 participantes) y en la población con IFI fue bacteriemia y neumonía por *Salmonella* spp. (3/37 participantes) seguida por neumonía por *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

Tabla 6. Coinfecciones en población total y población con IFI.

Coinfecciones	Número de participantes (%)	
	Población total n=49	Población con IFI n=37
Etiología bacteriana		
<i>M. tuberculosis</i>	16 (32)	0 (0.0)
<i>Escherichia coli</i>	4 (8.0)	2 (5.4)
<i>Salmonella</i> spp.	3 (6.0)	3 (8.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (6.0)	1 (2.7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (4.0)	2 (5.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (4.0)	1 (2.7)
<i>Nocardia cyriacigeorgica</i>	1 (2.0)	1 (2.7)
Etiología parasitaria		
<i>Toxoplasma gondii</i>	2 (4.0)	1 (2.7)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	1 (2.0)	0 (0.0)
Etiología viral		
Citomegalovirus *	2 (4.0)	1 (2.7)
Herpes virus tipo 2 **	1 (2.0)	1 (2.7)

*PCR CMV detectada en tejido perianal (1) y PCR CMV detectada en sangre total (1)
 ** PCR herpes virus tipo 2 detectada en tejido perianal
 IFI: infecciones fúngicas invasivas, n= número de participantes

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

En el presente estudio la incidencia encontrada para infección por *Coccidioides* spp., fue del 6%, 3/49 participantes, con 0.17 casos por 100 años persona. Los últimos datos reportados por pruebas de coccidioidina en México fueron en 1994, reportando 493 casos anuales, en las regiones endémicas: zona norte (Sonora, Chihuahua, Nuevo León), la zona de la costa del pacífico (Nayarit, Jalisco y Michoacán) y la zona central (Durango), sin embargo, se carece de una comprensión completa de la incidencia durante el último siglo, dada la escasa detección de casos y su notificación (29,30).

En el suroeste de los Estados Unidos, las principales regiones endémicas son Arizona, California, Nuevo México, Nevada y el oeste de Texas, en dichas regiones se ha observado un aumento de 5.3 casos por 100,000 habitantes en 1998 a 42.6 casos por 100,000 habitantes en 2011 (31).

En California se ha encontrado un aumento de 2.4 a 18.8 casos por 100,000 habitantes de 2000 a 2018, un aumento del 800 %, y en Arizona un aumento del 58 % en la incidencia desde octubre de 2017 hasta marzo de 2018 en comparación con los años previos (31,32).

En este estudio la incidencia de infección por *Histoplasma* sp., fue del 6%, 3/49 participantes, con 0.17 casos por 100 años persona. Los últimos datos disponibles en base a pruebas cutáneas de histoplasmina fueron igualmente en

1994, reportando 107 casos anuales, principalmente en estados del suroeste del país (Veracruz, Oaxaca, Campeche, Tabasco y Chiapas) (6).

En Estados Unidos, las áreas con mayor número de casos, 6.1 casos por cada 100,000 habitantes se reportan en el centro y este del país: Valle de los Ríos Ohio y Mississippi (5).

Sin embargo, no se cuenta con información en México acerca de incidencia de infecciones fúngicas con base en un diagnóstico clínico, microbiológico o por biología molecular (30).

La incidencia encontrada en este estudio para infección comprobada por *P. jirovecii* fue de 16%, 8/49 participantes con 0.46 casos por 100 años persona.

La neumocitstosis es una de las principales infecciones oportunistas en personas que viven con VIH. Sin embargo, es difícil determinar el número exacto de casos debido a que no existe una vigilancia nacional para la enfermedad. En un estudio realizado en Estados Unidos y Canadá, *P. jirovecii* fue la infección oportunista más común durante 2008–2010 (7,8).

Con respecto al rendimiento diagnóstico mediante biología molecular encontrado en nuestro estudio, la PCR de *Coccidioides* spp., demostró una sensibilidad del 67%, debido a un falso negativo y una especificidad del 100%.

Estudios previos han descrito la identificación de *Coccidioides* spp. mediante PCR, sin embargo, la mayoría de los ensayos de PCR para *Coccidioides* spp. descritos en la literatura han utilizado tecnología de PCR convencional, un método que posee una utilidad limitada como herramienta de

diagnóstico debido a que es un sistema abierto y, por lo tanto, tiene un mayor potencial para eventos de contaminación, además que presenta una menor sensibilidad en la detección del producto amplificado en comparación de la PCR en tiempo real (33,34).

Un estudio realizado en la Clínica Mayo por Binnicher *et al*, utilizó un ensayo de PCR en tiempo real basado en la plataforma LightCycler para la detección rápida de *Coccidioides* spp. directamente de muestras clínicas. Se tomaron un total de 480 muestras clínicas (266 muestras respiratorias, 148 muestras de tejido incluidas en parafina y 66 muestras de tejido fresco). En este estudio determinaron que el ensayo de PCR era altamente sensible y específico, con una sensibilidad del 80% y especificidad de 98 % a partir de las muestras respiratorias (35).

El rendimiento diagnóstico mediante biología molecular encontrado en nuestro estudio para *Histoplasma capsulatum*, demostró una sensibilidad del 67% y una especificidad del 98%, debido a que se encontró un falso positivo.

Se han informado previamente varios ensayos de PCR en tiempo real para el diagnóstico de *Histoplasma* spp., uno de los ensayos que recabo la mayor cantidad de especímenes clínicos, (782 muestras respiratorias), fue realizado en la Clínica Mayo, por Babady *et al.*, en el cual se reportó una sensibilidad 73% y especificidad 100% para *Histoplasma* spp. valores muy similares a los encontrados en el presente estudio (27).

La PCR para *Coccidioides* spp. e *H. capsulatum* se realizó utilizando los cebadores y las condiciones descritas por Binnicher *et al.* y Babady *et al.*, respectivamente, lo que podría explicar los valores de sensibilidad y especificidad tan similares a los reportados por ambos autores.

En este estudio el rendimiento diagnóstico para infección por *P. jirovecii* comprobada demostró una sensibilidad del 75% y especificidad del 100%, debido a dos falsos negativos y para infección probable una sensibilidad y especificidad del 100%.

Otro estudio que utilizó el mismo kit de PCR RealStar® *P. jirovecii*, detectó ADN de *P. jirovecii* en todas las muestras clínicas (lavado bronquioalveolar y esputo) de pacientes con *P. jirovecii* comprobada y probable, con una sensibilidad y especificidad del 100% (28).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, como limitantes regionales, debido a que la mayoría de los participantes pertenecieron al norte de México.

Además, realizar un ensayo unicéntrico puede limitar la aplicabilidad de los resultados obtenidos.

Finalmente, este estudio nos ofrece información acerca del rendimiento diagnóstico mediante biología molecular, un método diagnóstico con alta eficacia y que nos puede brindar un diagnóstico rápido, para así disminuir la morbimortalidad consecuente a retrasos en diagnóstico e inicio de tratamiento en infecciones fúngicas invasivas.

CAPITULO VIII

CONCLUSIÓN

En este estudio que se centró en analizar a pacientes con infección por VIH de reciente diagnóstico o con abandono del TAR en el último año, con la presencia de infiltrado pulmonar de cualquier tipo, se encontró que 37 participantes, el 75.5 % tuvo al menos una infección fúngica invasiva y la infección por *P. jirovecii* se encontró con mayor frecuencia.

El "panel respiratorio fúngico" exhibió eficacia diagnóstica en la identificación de IFI, con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 97%, lo que subraya su potencial para un diagnóstico preciso y oportuno de IFI en la población de pacientes estudiada.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, Accessed January 23, 2022
2. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Definitions of Invasive Fungal Disease 2020.
3. Coccidioidomycosis: A Contemporary Review, Nancy F. Crum, Infectious Diseases and Therapy (2022).
4. Centers for Disease Control and Prevention. Valley fever (coccidiomycosis) statistics, 2020.
5. Baddley JW, Winthrop KL, Patkar NM, Delzell E, Beukelman T, Xie F, et al. Geographic distribution of endemic fungal infections, United States. Emerging Infectious Diseases, 2011.
6. Burden of serious fungal infections in Mexico, D. E. Corzo-Leon, D. Armstrong-James and D. W. Denning, Mycoses, 2015.

7. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in patients with HIV. Centers for Disease Control and Prevention, 2020.
8. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Jr., Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study AIDS 2010.
9. *Cryptococcosis*. Alexis C. Gushiken, MD, Kapil K. Saharia, MD, MPH, John W. Baddley. Infect Dis Clin N Am 35 (2021) 493–514
10. Cryptococcal Meningitis in a Mexican Neurological Center. Graciela Cárdenas, MD, PhD, Luis Felipe Vargas-García, MD et al. The Neurologist, July 2023
11. Garcia Garcia SC, Salas Alanis JC, Flores MG, Gonzalez Gonzalez SE, Vera Cabrera L, Ocampo Candiani J. Coccidioidomycosis and the skin: a comprehensive review. Anais Brasileiros de Dermatologia 2015.
12. Andrés Tirado-Sánchez, Gloria M. González & Alexandro Bonifaz. Endemic mycoses: epidemiology and diagnostic strategies. Expert Review of Anti-infective Therapy 2020.
13. Coccidioidomycosis: a review Royce H Johnson, Rupam Sharma , Rasha Kuran, Isabel Fong, Arash Heidari. J Investig Med 2021;69:316–323. doi:10.1136/jim-2020-001655
14. Coccidioidomycosis: Epidemiology, Fungal Pathogenesis, and Therapeutic Development Hazael Hernandez, Victor H. Erives, Luis R. Martinez. Curr Trop Med Rep. 2019 September 15; 6(3): 132–144. doi:10.1007/s40475-019-00184-z.

15. Cole GT, et al. Isolation and morphology of an immunoreactive outer wall fraction produced by spherules of *Coccidioides immitis*. *Infect Immun*. 1988;56(10):2686–94. [PubMed: 3138180]
16. Laniado-Laborin R, et al. Coccidioidomycosis in Latin America. *Med Mycol*. 2019;57(Supplement_1):S46–55 [PubMed: 30690597]
17. Histoplasma Capsulatum: Mechanisms for Pathogenesis. Jamie Mittal, et al. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019 ; 422: 157–191. doi:10.1007/82_2018_114
18. Nosanchuk JD, Gacser A (2008) Histoplasma capsulatum at the host-pathogen interface. *Microbes Infect* 10(9):973–977. 10.1016/j.micinf.2008.07.011 [PubMed: 18672088]
19. Kovacs JA, Masur H. Evolving health effects of Pneumocystis: one hundred years of progress in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2009; 301: 2578–2585.
20. Martinez A, Aliouat el M, Standaert-Vitse A et al. Ploidy of cell-sorted trophic and cystic forms of *Pneumocystis carinii*. *PLoS One*. 2011; 6: e20935.
21. Martinez A, Halliez MC, Aliouat el M et al. Growth and airborne transmission of cell-sorted life cycle stages of *Pneumocystis carinii*. *PLoS One*. 2013; 8: e79958.
22. Ma L, Cissé OH, Kovacs JA. A molecular window into the biology and epidemiology of *Pneumocystis* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31: e00009

23. Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii, the Etiologic Agents of Cryptococcosis. Kyung J. Kwon-Chung, James A. Fraser, Tamara L. Doering, et al. 2014 Cold Spring Harbor Laboratory Press; doi: 10.1101/cshperspect.a019760
24. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, et al. 2017. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. Lancet Infect. Dis. 17:873–81
25. Perfect JR, Casadevall A. 2002. Cryptococcosis. Infect. Dis. Clin. N. Am. 16:837–74
26. Diagnosing Pneumocystis jirovecii pneumonia: A review of current methods and novel approaches Marjorie Bateman, Rita Oladele and Jay K Kolls. Medical Mycology, 2020, 58, 1015–1028 doi:10.1093/mmy/myaa024
27. Detection of Blastomyces dermatitidis and Histoplasma capsulatum from culture isolates and clinical specimens by use of Real-Time PCR, N. Esther Babady, Seanne P. Buckwalter, Leslie Hall, Kara M., Matthew J. Binnicker, Nancy L. Journal of Clinical Microbiology, 2011.
28. Performance of the RealStar® Pneumocystis jirovecii PCR kit for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia Margot Salse, Victor Mercier, Marie-José Carles, Catherine Lechiche, Milene Sasso. Mycoses, 2021.
29. Prevalence of Skin Reactivity to Coccidioidin and Associated Risks Factors in Subjects Living in a Northern City of Mexico, A Padua y Gabriel, V A Martínez-Ordaz, et al. Archives of Medical Research, September 1999.
30. Coccidioidomycosis: epidemiology, Jennifer Brown Kaitlin Benedict et al. Clinical Epidemiology 2013

31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increase in reported coccidioidomycosis—United States, Morbidity and Mortality Weekly Report 2013
32. California Department of Public Health. Epidemiological summary of coccidioidomycosis in California, 2018.
33. Johnson, S. M., K. A. Simmons, and D. Pappagianis. 2004. Amplification of coccidioidal DNA in clinical specimens by PCR. *J. Clin. Microbiol.* 42:1982– 1985.
34. Umeyama, T., A. Sano, K. Kamei, M. Niimi, K. Nishimura, and Y. Uehara. 2006. Novel approach to designing primers for identification and distinction of the human pathogenic fungi *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* by PCR amplification. *J. Clin. Microbiol.* 44:1859–1862.
35. Detection of *Coccidioides* Species in Clinical Specimens by Real-Time PCR, M. J. Binnicker, S. P. Buckwalter, et al *Journal of clinical microbiology*, 2007