

# Histoplasmosis en pacientes infectados por VIH en la era "HAART"

**Pedro Cahn**

Director de la  
Fundación Huésped  
Buenos Aires  
Argentina

El advenimiento de la *highly active antiretroviral therapy* (HAART), en castellano tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), ha cambiado la historia natural de la enfermedad VIH/sida. No sólo han caído dramáticamente las tasas de hospitalización y la mortalidad, sino también la incidencia de infecciones oportunistas. Datos de estudios de cohortes observacionales y randomizados han documentado el beneficio de la terapia HAART, especialmente en pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 200 células/mL<sup>1</sup>. La reconstitución inmunológica inducida por esta terapia ha cambiado también los criterios sobre profilaxis primaria y secundaria para las infecciones asociadas a la inmunodeficiencia. Las micosis no escapan a esta definición.

Sin embargo, todavía una proporción significativa de pacientes (30% en nuestro centro) toma contacto con el sistema médico y conoce su infección por HIV a partir del diagnóstico de su infección oportunista. Asimismo, muchos pacientes no tienen acceso adecuado a los cuidados médicos, mientras que otros no presentan una respuesta sostenida a la terapia HAART por diversas razones. Entre estas se cuentan adherencia insuficiente, toxicidad, interacciones de drogas, y resistencia a las drogas antirretrovirales. En estos pacientes, las micosis y otras infecciones oportunistas siguen produciendo elevada mortalidad si el tratamiento específico no es iniciado rápidamente<sup>2</sup>. En esta edición de *Enfermedades emergentes*, Corti, *et al.* publican un estudio retrospectivo sobre 26 pacientes con sida e histoplasmosis diseminada. Al igual que en otras series, el nivel de inmunodeficiencia es severo, con una media de 21 células/ml<sup>3</sup>. Los autores reportan una mortalidad inmediata del 27%, que se eleva al 46% a los 2 años. Nótese que la histoplasmosis es una enfermedad tratable, con buena tasa de respuesta a Amfotericina B y a itraconazol (esta segunda opción para casos menos severos).

La Histoplasmosis clásica es una infección sistémica que afecta al sistema retículo endotelial, causada por *Histoplasma capsulatum*. Es endémica de zo-

nas templadas o tropicales, con predominio en África y en América, pero su distribución es universal. Afecta por igual a todas las razas y a ambos sexos antes de la pubertad, pero en los adultos predomina en los hombres mayores de 50 años, fumadores crónicos y alcohólicos. Es considerado un hongo oportunista en los pacientes inmunosuprimidos debido a trasplante de órganos, linfomas, leucemia, sida y administración de corticoesteroides o inmunosupresores. La histoplasmosis es la micosis sistémica de mayor relevancia en los pacientes con VIH/sida, después de la criptococosis.

La histoplasmosis en el huésped comprometido se caracteriza por defectos en la inmunidad celular que predisponen para la aparición de las formas graves. Las formas diseminadas agudas de la enfermedad resultan de la reactivación de la infección latente y son mucho más graves en sujetos con sida que en personas con otras inmunodeficiencias<sup>3</sup>. No resulta claro si la patogenia de la histoplasmosis diseminada en pacientes con sida responde a una infección aguda o a la reactivación de una infección latente, pero se considera que ambos mecanismos pueden estar presentes<sup>4</sup>. La presentación clínica es la de las formas diseminadas agudas, con síndrome febril, astenia, manifestaciones cutáneo-mucosas (papulares y eventualmente ulceradas) e infiltrados pulmonares. Puede observarse hepatomegalia, esplenomegalia y adenomegalias. Una proporción variable, aunque minoritaria de pacientes, se presentan en estado de shock séptico con elevada mortalidad.

El diagnóstico de histoplasmosis en un paciente HIV reactivo requiere el inicio de terapia antirretroviral en el mínimo plazo posible. ¿Cómo identificar ese plazo? Si bien en teoría el inicio de la terapia HAART debería ser concomitante con la instalación de la terapéutica específica para la infección oportunista en curso, esto resulta complejo de llevar a la práctica. Interacciones medicamentosas, toxicidades sumatorias, excesivo número de comprimidos a ingerir, el estado neurológico del paciente, la presen-

Correspondencia:

Pedro Cahn  
Director de la Fundación  
Huésped  
Angel Peluffo 3932  
(C1202ABB)  
Buenos Aires, Argentina  
E-mail:  
pcahn@huesped.org.ar



cia de vómitos y/o diarreas, son algunos de los problemas que limitan la instalación simultánea de ambas terapéuticas. En nuestra experiencia, si el número de CD4 es superior a 100, se difiere el inicio de HAART hasta terminada la fase de inducción. Sin embargo, con recuentos menores, iniciamos los antirretrovirales en cuanto el paciente esté en condiciones de ingerirlos. El fundamento para esta conducta puede encontrarse, entre otras fuentes, en el trabajo que motiva este comentario editorial. Allí los autores reportan que el 50% de los casos presentó una segunda infección oportunista durante su hospitalización. Resulta obvio que el tratamiento limitado a la infección oportunista "visible" que motiva la internación no alcanza para rescatar al paciente del grave riesgo de muerte que plantea su inmunodeficiencia profunda. El médico tratante debe estar alerta ante respuestas incompletas a la terapéutica instituida o aparentes recidivas precoces y sospechar la existencia de otra infección oportunista.

Un fenómeno específico de la era HAART es el síndrome de respuesta inflamatoria por reconstitución inmunológica. Un rango amplio de patologías que incluye a la neumonía por *Pneumocystis carinii*, micobacteriosis atípicas, tuberculosis, toxoplasmosis, retinitis CMV, micosis, sarcoma de Kaposi y leucoencefalopatía multifocal progresiva entre otras puede presentar este síndrome<sup>5,6</sup>.

Los síndromes de reconstitución inmune están caracterizados por fiebre alta y empeoramiento del cuadro clínico, a pocas semanas del inicio de la terapia HAART. El uso de drogas antiinflamatorias no esteroides y, en casos severos, de corticoesteroides ha sido preconizado. La mayor experiencia al respecto reside en casos de tuberculosis, patología en la que las llamadas reacciones paradójales fueron descriptas aún en ausencia de coinfección con HIV.

Otro escenario complejo es aquel en que una infección oportunista se presenta en paciente bajo tratamiento antirretroviral de alta eficiencia. Estas pueden ser categorizadas en 3 grupos. El primer grupo incluye aquellos pacientes donde la infección oportunista se presenta dentro de los 3 primeros meses de iniciación de la terapia HAART. Estos casos podrían corresponder a infecciones preexistentes, que adquieren evidencia clínica cuando se produce la reconstitución inmunológica. Habitualmente no obligan a modificar la terapia HAART<sup>7</sup>. El segundo grupo incluye a los enfermos que presentan infecciones oportunistas, pese a tener supresión virológica y recuentos de CD4 mayores a 200 células/ $\mu$ L. El tercer grupo incluye las infecciones oportunistas en pacientes en fallo virológico e inmunológico, es decir fallo a la terapia ARV. Si en este último es obvia la necesidad

de reestructurar el régimen de tratamiento ARV, es en el caso anterior donde no hay conductas que puedan ser recomendadas sobre la base de evidencias clínicas. En opinión del autor, es difícil mejorar la eficacia virológica de una combinación que mantiene establemente una carga viral por debajo de 50 copias/mL. Intervenciones con inmunomoduladores, como IL-2, actualmente en estudio podrían representar una opción de tratamiento coadyuvante para estos casos.

Finalmente la terapia HAART ha modificado los paradigmas de profilaxis secundaria. Itraconazol 200 mg en una sola dosis diaria debe ser indicado en todos los pacientes con inmunodeficiencia. Hasta avanzada la década del 90 la profilaxis secundaria para histoplasmosis y otras infecciones oportunistas debía mantenerse de por vida. En la actualidad diversas normas han incorporado la suspensión de profilaxis secundaria para *Pneumocystis carinii*, ***Mycobacterium avium***<sup>8</sup> y otros patógenos oportunistas. Nuestro grupo presentó en la Conferencia de Barcelona evidencias que en pacientes adherentes al tratamiento antirretroviral, cuyos CD4 se recuperaran en forma sostenida, la profilaxis puede ser suspendida sin evidencias de riesgo en el corto plazo<sup>10</sup>.

En síntesis, la histoplasmosis y otras infecciones oportunistas en la era HAART siguen representando enfermedades potencialmente mortales, y plantean nuevos desafíos para el tratamiento concomitante de la inmunodeficiencia. Lamentablemente, aun en el año 2004, para el 95% de los hombres, mujeres y niños del mundo viviendo con VIH/sida, esto no constituye un problema. Simplemente se mueren antes sin acceder a tratamiento alguno. Será la comunidad internacional capaz de enfrentar seriamente este problema?<sup>11</sup>

## Bibliografía

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60.
2. Couppie P, Sobesky M, Aznar Ch, Bichat S, Clyti E, Bissuel F, et al. *Histoplasmosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome: A study of Prognostic Factors CID* 2004;38:134-8
3. Corti M, Negroni R, Esquivel P, Villafañe M. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA: análisis epidemiológico, clínico, microbiológico e inmunológico de 26 pacientes. Enfermedades Emergentes, España, Ed. Nexus (En prensa).

4. United States Public Health Service (USPHS)-Infectious Disease Society of America (IDSA) Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infections in Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *MMWR* 2004 (En prensa).
5. Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, Cosin J, Lopez J, Padilla B, *et al.* Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15(14):1900-2.
6. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133(6):447-54.
7. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, *et al.* Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360(9327):119-29.
8. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among HIV Infected Persons 2002 Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2002;51 (RR08):1-46.
9. Currier J, Williams P, Koletar S, Cohn S, Murphy R, Heald A, *et al.* Discontinuation of Mycobacterium avium prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133(7):493-503.
10. Sued O, Abusamra L, Helou S, Cassetti I, Guelfand L, Negroni R, Cahn P. *Discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis: A study of 39 patients.* XIV Int Conference on AIDS Abstract ThPeC 7476, Barcelona, España 2002.
11. Hogg R, Cahn P, Katabira E, Lange J, Samuel N, O'Shaughnessy M, *et al.* Time to act: global apathy towards HIV/AIDS is a crime against humanity. *Lancet* 2002;360(9347):1710-1.