



Universidad Nacional del Nordeste

Facultad de Medicina

Maestría en Micología Médica

Perfil clínico y epidemiológico de las micosis pulmonares en pacientes sintomáticos respiratorios de dos Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) de la ciudad de Popayán. Cauca, Colombia.

FABIOLA EUGENIA GONZALEZ CUELLAR

Trabajo de grado para optar al título de magister en micología medica

Director:

DOCTOR RICARDO NEGRONI.

Médico Infectólogo



Fuente: www.cauca.gov.co

2015

DEDICATORIA

A MIS PADRES QUE DESDE EL CIELO ME ACOMPAÑAN.

***A CARLOS ALBERTO Y LAURITA MIS AMORES Y COMPAÑEROS DE
VIDA POR SU PACIENCIA Y CARIÑO.***

AGRADECIMIENTOS

A DIOS Y A LA VIRGEN POR SU BENDICION TODOS LOS DIAS.

A TODOS LOS PROFESORES DE LA MAESTRIA POR SUS ENSEÑANZAS EN EL APASIONANTE MUNDO DE LA MICOLOGIA Y A MIS QUERIDOS COMPAÑEROS POR EL TIEMPO COMPARTIDO.

AI DOCTOR RICARDO NEGRONI, POR LA REVISION Y CORRECCION DEL ESCRITO.

A LOS ESTUDIANTES DEL PROGRAMA DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DEL CAUCA, ERIKA TATIANA BRAND, YINA MARCELA GUTIERREZ Y JORGE ANDRES POTOSI POR SU COLABORACION EN LA VERIFICACION DE DATOS EN LAS HISTORIAS CLINICAS.

A LA PROFESORA SANDRA JACOME, POR SUS SUGERENCIAS EN EL ANALISIS DE DATOS, A LA FONOAUDIOLOGA ADRIANA CASAS POR SU ASESORIA EN LA ESCRITURA DE ESTE TRABAJO, A MARIA FERNANDA MESIAS POR SU AYUDA EN LA PREPARACION DE LOS MATERIALES DE LABORATORIO, A MIS COLEGAS LINA MARIA MUÑOZ, JULIETA MONTERO, SANDRA DIAZ Y LUZ DARY SOLARTE POR TODA SU COLABORACION EN LA LOGISTICA DEL PROYECTO.

FINALMENTE A LOS PACIENTES QUE ACEPTARON PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Caracterización sociodemográficas de los pacientes sintomáticos respiratorios	38
Tabla 2	Frecuencia de las impresiones diagnósticas de los pacientes sintomáticos respiratorios	40
Tabla 3	Frecuencias presentación de signos vitales	42
Tabla 4	Frecuencia de resultados de paraclínicos	44
Tabla 5	Frecuencia de resultados de radiografía de tórax	45
Tabla 6	Resultados micológicos y de micobacterias	46
Tabla 7	Frecuencia de hongos identificados	48
Tabla 8	Resultados pruebas convencionales para la identificación de levaduras	49
Tabla 9	Resultados identificación de mohos monomorfos y dimorfos	51
Tabla 10	Relación de los hongos identificados y las muestras clínicas	55
Tabla 11	Caracterización sociodemográficas y clínica de los pacientes a quienes se les aisló <i>Candida</i> spp	56
Tabla 12	Caracterización sociodemográfica de los pacientes a quienes se les hizo aislamiento de <i>Aspergillus</i> spp	57
Tabla 13	Factores de riesgo para colonización y/o infección de los pacientes a quienes se les hizo aislamiento de <i>Aspergillus</i> spp	58
Tabla 14	Signos/síntomas y paraclínicos en pacientes a quienes se les hizo aislamiento de <i>Aspergillus</i> spp	59
Tabla 15	Caracterización sociodemográfica de los pacientes a quienes se les hizo aislamiento de <i>Cryptococcus neoformans</i> var <i>grubii</i>	61
Tabla 16	Relación aislamiento de <i>Cryptococcus neoformans</i> var <i>grubii</i> y factores de riesgo para colonización y/o infección	62
Tabla 17	Frecuencia de signos vitales en pacientes con aislamiento de <i>Cryptococcus neoformans</i> var <i>grubii</i>	62
Tabla 18	Frecuencia de signos/síntomas y paraclínicos en pacientes con aislamiento de <i>Cryptococcus neoformans</i> var <i>grubii</i>	64
Tabla 19	Frecuencia de factores de riesgo para colonización y/o infección por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	66
Tabla 20	Frecuencia de signos vitales en los pacientes con neumocistosis	66
Tabla 21	Signos/síntomas y paraclínicos en pacientes con neumocistosis	67
Tabla 22	Frecuencia de factores de riesgo para colonización y/o infección por <i>Histoplasma capsulatum</i>	69
Tabla 23	Frecuencia de signos vitales en los pacientes a quienes se les aisló <i>Histoplasma capsulatum</i>	69
Tabla 24	Signos/síntomas y paraclínicos en pacientes con histoplasmosis	71
Tabla 25	Clasificación de las micosis diagnosticadas	73

LISTA DE GRAFICOS

		Pág.
Grafico 1	Frecuencia de las enfermedades de base y/o factores de riesgo de la población total	41
Grafico 2	Frecuencia de signos y síntomas de la población total	43
Grafico 3	Distribución de los hongos encontrados	54

LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Ubicación geográfica del departamento del Cauca.	29
Figura 2	Montaje de muestras en cabina de flujo laminar	33
Figura 3	Frecuencia de los pacientes sintomáticos respiratorios según procedencia por zonas del departamento del Cauca. Colombia	39
Figura 4	Examen directo: Hifas hialinas septadas	47
Figura 5	Examen KOH: se observan pseudohifas y levaduras de <i>Candida</i> spp	47
Figura 6	Tinta china: se observan levaduras encapsuladas de <i>Cryptococcus</i> spp	47
Figura 7	Tinción de Giemsa: se observan levaduras intracelulares de <i>Histoplasma capsulatum</i>	47
Figura 8	Tinción de Giemsa: se observa levadura de <i>Cryptococcus</i> spp	47
Figura 9	Tinción de Giemsa: se observa aglomeración de ascos de <i>Pneumocystis jirovecii</i>	47
Figura 10	Cultivo de colonia de levadura inicial en agar Sabouraud	48
Figura 11	Montaje en azul de lactofenol de levaduras	48
Figura 12	Subcultivo de colonia de levadura en agar Sabouraud	49
Figura 13	Prueba de tubo germinal positivo	49
Figura 14	Prueba de ureasa	49
Figura 15	Prueba de clamidoconidios	50
Figura 16	Prueba de asimilación de azúcares	50
Figura 17	Cultivo de <i>Cryptococcus gattii</i>	50
Figura 18	Fotografía del gel de la amplificación por PCR de <i>Cryptococcus</i>	50
Figura 19	Colonias de moho	51
Figura 20	Montaje de microcultivo	51
Figura 21	Colonias de <i>Aspergillus fumigatus</i>	52
Figura 22	Cabeza aspergilar de <i>Aspergillus fumigatus</i>	52
Figura 23	Colonias de <i>Aspergillus flavus</i>	52
Figura 24	Cabeza aspergilar de <i>Aspergillus flavus</i>	52
Figura 25	Colonias de <i>Aspergillus terreus</i>	52
Figura 26	Cabeza aspergilar de <i>Aspergillus terreus</i>	52
Figura 27	Colonias de <i>Histoplasma capsulatum</i>	53
Figura 28	Macroconidios de <i>Histoplasma capsulatum</i>	53

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1	Consentimiento informado	Pág. 103
Anexos 2	Asentimiento informado	106
Anexo 3	Encuesta	109

INDICE

	Pág.
RESUMEN	9
1. INTRODUCCIÓN	11
2. JUSTIFICACIÓN O PROBLEMÁTICA DEL TEMA	24
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	27
4. OBJETIVOS	28
4.1. Objetivo General	28
4.2. Objetivos específicos	28
5. MATERIALES Y MÉTODOS	29
5.1. Área de estudio	29
5.2. Tipo de estudio	29
5.3. Universo	30
5.4. Muestra	30
5.5. Criterios de inclusión	30
5.6. Criterios de exclusión	30
5.7. Variables	30
5.8. Instrumentos	31
5.9. Procedimiento de colección de datos	31
5.10. Transporte y procesamiento de muestras respiratorias	32
5.11. Lectura e interpretación de resultados	34
5.12. Técnicas y pruebas estadísticas utilizadas	35
5.13. Consideraciones éticas	35
6. RESULTADOS	36
6.1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes sintomáticos respiratorios.	36
6.2. Identificación de los hongos aislados en las muestras clínicas y los patrones moleculares de los aislados del complejo <i>C. neoformans/C. gattii</i> .	48
6.3. Descripción de la distribución de los hallazgos micológicos con los factores sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos establecidos y la correlación con las micosis pulmonares diagnosticadas.	54
7. DISCUSIÓN.	74
8. CONCLUSIONES	94
9. RECOMENDACIONES	96
10. BIBLIOGRAFÍA	97
11. ANEXOS	102

RESUMEN

Introducción: los hongos están formados por células eucariotas, son saprobios ambientales y en su mayoría se clasifican según su morfología en levaduras y mohos, que pueden ser monomorfos y dimorfos según variaciones de la temperatura o del sustrato. El tracto respiratorio puede estar continuamente expuesto a las partículas infectantes de los hongos, para que se produzca una micosis a este nivel se requiere de una serie de factores que favorezcan la adherencia, la multiplicación y la diseminación de las estructuras micóticas; esto va a depender del sistema inmunitario del huésped y del número, tamaño y/o virulencia de los propágulos infectantes. La infección puede ser aguda, subaguda o crónica, el cuadro clínico más frecuente a nivel pulmonar es una neumonía, con signos y síntomas no característicos; en Colombia las micosis no son de notificación obligatoria y en el departamento del Cauca se desconoce su epidemiología.

Objetivo: determinar la frecuencia de los hongos causantes de micosis pulmonar y correlacionarlos con los factores sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos establecidos.

Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo en 120 pacientes sintomáticos respiratorios, que asistieron a dos instituciones prestadoras de salud de tercer nivel de la ciudad de Popayán que cumplieron con los criterios de inclusión; se aplicó una encuesta estructurada sobre datos sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos y se procesaron muestras clínicas del tracto respiratorio inferior de cada paciente para exámenes microscópicos, cultivos para hongos y para micobacterias.

Resultados: el 69.2% de los pacientes fueron atendidos en la Clínica La Estancia y el 30.8% en el Hospital Universitario San José. En el 55.8% de las muestras clínicas se hizo aislamiento y/o visualización de hongos y el 44.2% resultaron negativos. Se identificaron hongos denominados patógenos oportunistas, *Candida* spp (32.5%), *Aspergillus* spp (9.2%), *Cryptococcus neoformans* var *grubii* (5.8%), *Pneumocystis jirovecii* (3.3%) y *C. laurentii* (0.8%) y hongos patógenos primarios del pulmón causantes de micosis endémicas *Histoplasma capsulatum* (3.3%) y *C. gattii* (0.8%). Los pacientes positivos para hongos presentaron factores de riesgo clínicos y epidemiológicos que favorecen el desarrollo de las micosis. Se determinó colonización por hongos en un 35.8%, micosis pulmonares probadas o demostradas en un 10.8%, micosis pulmonares probables en un 5.8% y se detectó neumocistosis en un 3.3%.

Conclusión: este es el primer estudio realizado en el departamento del Cauca, donde se describen las características clínicas y epidemiológicas en un grupo de pacientes sintomáticos respiratorios, a quienes se les determinó presencia de hongos a partir de muestras clínicas del tracto respiratorio inferior, observándose que los factores predisponentes que influyeron en el desarrollo de micosis pulmonares y/o diseminadas fueron principalmente la inmunosupresión por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV por su sigla en inglés) y el uso de corticosteroides.

1. INTRODUCCION

Los hongos son seres vivos eucariotas, en su mayoría ubicuos en el medio ambiente, por lo general en el suelo y la vegetación en descomposición, por lo tanto la exposición del aparato respiratorio a conidios o esporas de hongos es común, principalmente a hongos oportunistas como *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp y *Cryptococcus neoformans* variedad *grubii* y menos frecuente por hongos endémicos con nichos ecológicos restringidos como lo son el *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii* y *Penicillium marneffe*[1].

Con la inhalación, los conidios y las esporas se pueden depositar en distintas regiones del tracto respiratorio, produciendo variedad de cuadros clínicos, pero generalmente los pulmones son el principal órgano afectado. Para que se produzca una micosis a este nivel se requiere de una serie de factores que favorezcan la adherencia, la multiplicación y la diseminación de las estructuras micóticas; esto va a depender del sistema inmunitario del huésped y del número, tamaño y/o virulencia de los propágulos infectantes[2].

Las micosis del tracto respiratorio inferior clínicamente se clasifican en oportunistas y en endémicas; las primeras se presentan en pacientes inmunosuprimidos, más frecuente en los infectados por el HIV o en pacientes inmunodeficientes, principalmente en estados relacionados con el uso de corticosteroides y neutropenia en los que se puede desencadenar una infección pulmonar y/o diseminada de alta morbi-mortalidad; la segunda clasificación, es causada por hongos patógenos primarios que pueden afectar igualmente personas inmunocompetentes con cuadros clínicos que suelen ser autolimitados hasta procesos de evolución crónica[3].

En los pacientes infectados por el HIV, este ejerce un efecto dañino sobre los linfocitos CD₄+, principales células efectoras del sistema inmune, este daño es responsable de la progresión clínica al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), el cual se caracteriza por la presencia de infecciones oportunistas, incluyendo micosis como candidiasis, criptococosis, neumocistosis, histoplasmosis, paracoccidiodomicosis (PMC) y coccidiodomicosis; estos tipos de micosis definen la gravedad clínica y la estimación del deterioro del sistema inmunitario en la que el conteo de células T CD₄+ generalmente están por debajo de 200/μl; aquellas causadas por *Candida spp*, *C. neoformans* variedad *grubii* y *P. jirovecii*, son de distribución global, mientras que la coccidiodomicosis y la histoplasmosis son importantes en áreas endémicas[4].

Durante muchos años las principales intervenciones para mejorar y prolongar la vida de las personas infectadas por el HIV, han sido la profilaxis para las infecciones oportunistas y la asistencia por profesionales con experiencia en sida, en los países desarrollados la incidencia de estas infecciones se redujo de forma drástica coincidiendo con uso del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), pero en los países con pocos recursos económicos, estas infecciones son todavía muy frecuentes y constituyen la principal causa de mortalidad asociada al HIV[5].

De las micosis oportunistas a nivel pulmonar que afectan a los pacientes con HIV que no reciben TARGA y/o profilaxis, la más común es la neumocistosis, con síntomas de neumonía que progresa en semanas hacia la insuficiencia respiratoria y muerte del paciente[6].

Otra micosis de amplia distribución geográfica es la criptococosis, considerada como una infección fúngica invasora (IFI), causada principalmente por *C. neoformans* variedad *grubii*; la manifestación de la enfermedad más grave es la meningoencefalitis, mientras que la neumonía criptococócica está subdiagnosticada y puede diseminarse

al sistema nervioso central (SNC) y otros sitios, dependiendo de las defensas del huésped y la administración o no de la terapia antimicótica adecuada[7].

Las micosis endémicas que afectan el tracto respiratorio, son un grupo de infecciones causadas en general por hongos dimorfos, que existen en forma de moho en el medio ambiente y se desarrollan como levaduras a la temperatura corporal, como en la blastomicosis, la histoplasmosis, la PMC y la peniciliosis o como esferas en el caso de la coccidioidomicosis, todas estas micosis se presentan en regiones geográficas específicas y distintos parámetros epidemiológicos[8].

Estas micosis, que pueden ser asintomáticas o desarrollarse como procesos crónicos en pacientes inmunocompetentes, no se definen clínicamente en una entidad establecida y sus síntomas y signos radiológicos hacen pensar en una tuberculosis (TB), un cáncer pulmonar o en abscesos pulmonares crónicos; a menudo son pasadas por alto como causas de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), graves y fatales en casi el 10% de los casos.[9]; pero entre los pacientes inmunocomprometidos, principalmente en individuos con sida, desnutrición y en terapia inmunosupresora, la infección puede progresar a enfermedad fulminante diseminada[10].

La población objetivo para la micosis endémica en su mayoría está representada por trabajadores rurales, agricultores de bajos ingresos, con acceso limitado al sistema de la salud pública o privada; los datos clínicos y epidemiológicos son escasos, desconociendo el impacto significativo en la salud pública, por lo que el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado siguen siendo importantes[11].

Para que se produzca una micosis pulmonar, se requiere de la alteración de los mecanismos de protección, que puede ser en la primera línea de defensa del sistema

respiratorio o aparato mucociliar, el cual está formado por células ciliadas que revisten las vías aéreas, por las células secretoras y por las secreciones, este aparato atrapa partículas de tamaño entre 10 a 20 μm por la acción ciliar que son eliminadas por la tos; las partículas más pequeñas tienden a alojarse fuera del árbol traqueobronquial y su eliminación dependerá de la normalidad ciliar; las que miden de 0.5 a 3 μm , poseen el tamaño ideal para alojarse en los alvéolos pulmonares, a este nivel los macrófagos y monocitos tienen una acción esencial en la fagocitosis y la muerte de las esporas, impidiendo así su transición a las formas parasitarias del hongo[12].

Estudios recientes de la inmunidad protectora contra patógenos micóticos indican que esta se logra mediante la integración de los dos brazos del sistema inmune, cuyas respuestas están íntimamente vinculadas y controladas por grupos de moléculas y por los receptores reconocedores de patógenos(RRP), presentes en las células del sistema inmunitario, que actúan para generar la forma más eficaz de la inmunidad para la protección contra estos patógenos, explicado principalmente en términos de balance de las respuestas de citoquinas Th1/Th2[13].

Los hongos presentan estructuras químicas asociadas a patógenos (PAMP la sigla en inglés) que se ligan a los RRP, como los receptores de manosa, Dectina-1 que reconoce β -glucanos y los receptores "toll-like" que se encuentran en los polimorfonucleares, los macrófagos y las células dendríticas; una vez que esta unión tiene lugar, se producen proteínas de transición MyD 88 (Myeloid Differentiation Factor 88) que dan inicio a la reacción inflamatoria. Las células dendríticas producen IL₂ proinflamatoria, que determina el estallido y degranulación de las células fagocitarias, lo que conduce a la generación de citoquinas de tipo Th₁/Th₂ por parte de las células CD₄⁺, de esta manera se enlazan la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa[14].

La utilización de estos distintos RRP y la forma en que estos desencadenan la respuesta inflamatoria inicial depende del hongo, de la fase en que este se encuentre y de la carga infectante, ya que los hongos producen potentes reguladores de la respuesta inflamatoria del huésped que contribuyen a su evasión, por ejemplo la pared celular de los hongos es una estructura dinámica que está cambiando continuamente durante la transición de todo el ciclo celular, bloqueando el reconocimiento inmune innato del huésped[15].

Por lo tanto una buena defensa pulmonar depende de la integridad del epitelio respiratorio, de los macrófagos alveolares y del sistema inmunológico; en condiciones normales la activación de los linfocitos T CD₄⁺ da una respuesta con un predominio del tipo Th₁, que permite el control más eficiente de la infección a través de la activación de los macrófagos y la formación de granulomas epitelioides compactos, cuando los macrófagos no son capaces de eliminar completamente al antígeno que tienen fagocitado, las células T CD₈⁺ producen la destrucción de ambos mediante un mecanismo citotóxico[14].

Existen factores que afectan la respuesta inmune, por ejemplo las carencias nutricionales de vitaminas A, E, C, piridoxina, Zn, Cu, Se, Fe, carotenos y un déficit relativo de glutamina se asocia a un aumento de las células linfáticas en el lavado alveolar y bronquial, con un descenso en la población de los linfocitos T facilitadores/linfocitos T supresores y disminución del movimiento ciliar con aumento de la adherencia de microorganismos a las células epiteliales lo que se observa frecuentemente en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) agudizada, así como en el distrés respiratorio del adulto (ADRS en inglés) [16].

En los pacientes con alteraciones de las linfocitos T CD₄⁺, por inmunodeficiencia o inmunosupresión, hay mayor predisposición a sufrir una infección micótica grave con

una intensa reacción granulomatosa laxa e ineficiente, cuya respuesta mediada por citoquinas Th₂ produce fiebre, astenia y pérdida de peso, esta alteración de la inmunidad celular favorece la diseminación desde el pulmón al torrente sanguíneo (fungemia), al sistema nervioso central (meningitis), al sistema retículo endotelial y al sistema óseo e igualmente se pueden producir manifestaciones cutáneas[17].

El cuadro clínico más frecuente que causan los hongos a nivel pulmonar es una neumonía, enfermedad inflamatoria que afecta el parénquima, con signos y síntomas no característicos de tos seca o expectoración purulenta, dolor torácico, disnea, hemoptisis, fiebre, insuficiencia respiratoria y/o derrame pleural; la producción de la expectoración o esputo que es eliminado por la tos, consta de moco, líquido trasudado de los tejidos, saliva, material celular, enzimas e inmunoglobulinas que envuelven los microorganismos eliminados[18].

Estas micosis pueden presentar una gran variedad de alteraciones pulmonares, como la presencia de calcificaciones, cavitaciones, reacción pleural, adenopatías hiliares, nódulos y los infartos hemorrágicos; algunos mohos como *Aspergillus*, *Fusarium* y Mucorales forman bolas de hongos cuando encuentran cavidades preexistentes, por ejemplo en pacientes que han sufrido previamente de tuberculosis, en las muestras clínicas se observan las estructuras fúngicas del moho completo[19].

Para el diagnóstico, en cuanto a las muestras clínicas el lavado broncoalveolar(LBA) es la muestra no invasora de elección, ya que posee un valor predictivo mayor o igual al 80%, el esputo y el aspirado traqueal son de utilidad en las micosis endémicas pero para las micosis oportunistas se recomienda el uso de muestras estéril tales como el tejido pulmonar y el líquido pleural. Existen pruebas de laboratorio como los exámenes directos, cultivos, estudios histopatológicos y pruebas para determinación de antígenos y anticuerpos de gran utilidad diagnóstica[20].

Referente a estas micosis tanto oportunistas como endémicas, se tienen datos a nivel mundial y nacional; por ejemplo en los Estados Unidos en la primera década de la epidemia del HIV se registraron anualmente más de 100.000 casos de neumocistosis, su disminución en cuanto a la incidencia se produjo después de la introducción de la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol en 1989 y el TARGA en 1992, sin embargo, todavía sigue siendo esta micosis la infección oportunista más común en pacientes con infección avanzada por el HIV que no las reciben[6].

La criptococosis es otra importante infección oportunista que causa un estimado de 1 millón de casos y 625.000 muertes por año debido a la meningitis solo entre los pacientes infectados por HIV en todo el mundo[7]. De las especies que causan infección en el humano las más frecuentes pertenecen al complejo *C. neoformans/C. gattii*, pero la especie que más afecta a los pacientes HIV/sida es *C. neoformans var. grubii* (serotipo A), el cual es cosmopolita y tiene como hábitat principal excretas de palomas[21].

Según los datos de la encuesta nacional de notificación pasiva de la criptococosis en Colombia, entre los años 2006 a 2010, un total de 526 casos fueron informados, la mayoría de los pacientes (76,6%) eran hombres, el 74,9% entre 21-50 años de edad; el factor de riesgo más frecuente fue la infección por HIV (83,5%); la criptococosis definió el sida en el 23% de los casos; en la población general la incidencia para el año 2010 fue de $2,4 \times 10^6$ habitantes, mientras que en los pacientes con sida ésta aumentó a $3,3 \times 10^3$; de 413 aislamientos de *Cryptococcus*, el 95,6% se identificaron como *C. neoformans var. grubii*, el 1% de *C. neoformans var. neoformans* y un 3.4% de *C. gattii* [22].

A nivel local, en el departamento del Cauca, según las encuestas y cepas registradas en el laboratorio de la secretaria departamental de salud, entre los años 2001-2014, se tienen 27 casos de criptococosis (Dato suministrado por la persona encargada de la sección de microbiología).

Respecto a las micosis endémicas, están hacen parte del grupo de infecciones exportadas a Europa, las cuales han aumentado en las últimas décadas, este incremento se ha asociado a algunos cambios que se han observado, como un aumento de la población inmigrante procedente de regiones endémicas e igualmente el contacto con el hongo en viajeros que vuelven de Latinoamérica.

Por ejemplo España es uno de los países de Europa donde se han descrito más infecciones por *Histoplasma*, hasta un 20% de los pacientes presentan una prueba de intradermorreacción con histoplasmina positiva y son factores de riesgo el viaje a Centroamérica, dormir al aire libre, una duración del viaje mayor de un mes o visitar cuevas[23]. También han descrito casos autóctonos en Alemania, Turquía e Italia en pacientes que no han viajado fuera de su país de origen[24].

Sobre PMC los casos descritos en Europa suelen ser pacientes que han vivido en zonas rurales de Venezuela, Brasil, Colombia, Perú, Ecuador o Argentina, muchos de ellos inmigrantes españoles que regresaron a su tierra natal como Galicia o Canarias[25].

Otras como la coccidioidomicosis y la blastomicosis son mucho menos frecuentes y de zonas geográficas más localizadas, también conviene considerar la infección sistémica por *P. marneffe* en pacientes inmunodeprimidos por el HIV procedentes del sudeste asiático[25].

En la región pacífica del Asia, estas micosis son un problema frecuente con un gran impacto en la salud pública, a pesar de que los datos clínicos y epidemiológicos para esta región son limitados, la más comunes son la histoplasmosis y la peniciliosis causada por *P. marneffe*[26]. En América del Norte, estas se deben a *H. capsulatum*, *C. immitis*, *C. posadasii* y *B. dermatitidis* y recientemente *C. gattii*, en Vancouver y Columbia británica como en los estados de Oregón y Washington[10].

Los casos de histoplasmosis se han descrito también en África, donde las dos variedades (*capsulatum* y *duboisii*) coexisten y en el Sudeste de Asia, particularmente en Tailandia, Malasia, Indonesia, India y Vietnam, rara vez se ha diagnosticado en Europa, excepto en Italia, donde se han observado pocos casos; la variedad *duboisii* se produce sólo en zonas tropicales de África, con el 70% de los casos de Nigeria, Zaire, Uganda y Senegal, casos esporádicos han sido publicados de inmigrantes africanos en Europa[27].

En el continente americano la histoplasmosis se encuentra ampliamente distribuida, es muy frecuente en ciertas áreas de Estados Unidos (regiones central y sur a lo largo de los valles de los ríos Ohio y Mississippi), México, Honduras, Guatemala, Nicaragua, Panamá, varias islas del Caribe (Jamaica, Puerto Rico, Martinica y Cuba) y varios países de América del Sur, especialmente Venezuela, Colombia, Perú, Brasil, Argentina y Uruguay[11, 28].

Para América del Sur, las micosis endémicas, incluyen la histoplasmosis (causada en América Latina por dos de los ocho grupos de clados de *H. capsulatum* el a y b; la PCM, por el complejo *P. brasiliensis*: PS1 (presente en Brasil, Argentina, Paraguay, Perú y Venezuela), PS2 (en Brasil y Venezuela) y PS3 (restringido a Colombia) y *P. lutzii* "Pb01-like" (Que se encuentran casi exclusivamente en la región Centro-Oeste de Brasil, principalmente Mato Grosso y Goiás); la coccidioidomicosis (*C. immitis* y *C.*

posadasii), restringida a zonas áridas o semiáridas de algunos países[11] y actualmente también se incluye la Criptococosis por *C. gattii*[29].

Estudios epidemiológicos realizados en algunos países de América del Sur, indican que las micosis endémicas más frecuentes son la histoplasmosis y la PMC; la ecología *H. capsulatum* var. *capsulatum*, ha sido ampliamente estudiada en las últimas décadas, el hongo se ha aislado de suelos enriquecidos con guano de murciélagos y excretas de aves, con una temperatura ambiental entre 20 y 30°C y la humedad relativa entre 70 y 90%, se ha encontrado frecuentemente en cuevas, minas, granjas, bosques y edificios antiguos[30].

En la actualidad la histoplasmosis ha adquirido una mayor importancia, ya que está considerada una enfermedad endémica en amplias áreas del continente americano; se reconoce como una infección oportunista marcadora de sida, por lo que su importancia clínica y epidemiológica se ha ido extendiendo en la medida en que ha avanzado el HIV; se ha relacionado también con diferentes actividades laborales por lo que también está registrada en muchos países como una enfermedad ocupacional[31]

En Brasil, antes de la llegada del sida, la histoplasmosis rara vez se diagnosticaba, se observada sólo en los pacientes con linfoma u otros cánceres, esporádicamente en los receptores de trasplantes renales; en el año 1980 con la llegada del sida, cientos de casos de histoplasmosis en particular en forma diseminada se observaron entre los portadores de este síndrome, e igualmente las epidemias de histoplasmosis aguda se han producido en áreas endémicas y no endémicas después de la exposición a ambientes contaminados con el hongo, en particular las cuevas de murciélagos, gallineros, techos de las casas abandonada etc[27].

En Colombia, según los últimos datos publicados de la encuesta nacional, entre los años 1992 a 2008, un total de 434 casos de histoplasmosis fueron reportados en 20 departamentos del país; la mayoría de los pacientes (96,1%) eran adultos, el 77% eran varones con una edad media de 38,4 años; sólo el 3,9% eran niños menores de 15 años de edad, en la población adulta el sida se informó en el 70,5% de los casos y un 7,0% de pacientes con otras condiciones inmunosupresoras[32].

El hongo *P. brasiliensis* tiene una distribución geográfica limitada al continente americano a partir de 23° del norte (sur de México) hasta 34,5° Latitud sur (Argentina, Uruguay), la temperatura en las zonas endémicas oscila entre 17 y 24 °C, la pluviosidad es moderada (900-1810 mm / año); hay bosques y ríos, una temporada de invierno corto y un verano lluvioso; Brasil, Colombia, Venezuela y Argentina son los países latinoamericanos en particular donde esta infección es endémica, pero no se conoce exactamente su nicho ecológico, se ha asociado a la presencia de armadillo de 9 bandas (*Dasypus novemcinctus*)[30].

Aproximadamente 10 millones de personas en América Latina están infectados con *P. brasiliensis*, de los cuales sólo alrededor del 1-2% desarrollará PCM.[11]. Esta micosis afecta con mayor frecuencia trabajadores agrícolas (cultivadores de café) o de otros oficios en los cuales hay un contacto prolongado con la tierra, y en individuos desnutridos de 30 a 60 años de edad; el adulto varón se ve mucho más afectado que las mujeres en una relación de 15:1, en estas últimas se ha encontrado como factor protector las hormonas femeninas 17 beta estradiol que inhiben la transición de conidio a levadura[28].

La Corporación para Investigaciones Biológicas de Medellín (CIB) y el Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia, indican que para los años 1984 a 1994, la incidencia de PMC fluctuó entre 0.05 y 0.22 por cada 100.000 habitantes[33]; han definido como

áreas endémicas los departamentos de Antioquia, Santander, Cundinamarca, Meta, Norte de Santander, Caldas, Boyacá y Tolima, con base en el número de casos clínicos reportados entre 1949 y 1999 y en el número de años de diagnóstico (1980-1999) en cada departamento dividiéndolos en cuatro categorías: endémicos más de 32 casos; baja endemicidad: de 9 a 32 casos; no endémicos menos de 9 casos[34].

En cuanto a la coccidioidomicosis es una micosis sistémica causada por dos especies diferentes *C. immitis* y *C. posadasii*, cuya clasificación se ha establecido por análisis moleculares ya que las cepas son morfológicamente similares; este hongo crece en áreas arenosas alcalinas semiáridas de arcilla con estaciones cortas de lluvias que ayudan a la germinación del hongo; las tormentas de polvo en seco áreas endémicas pueden facilitar su inoculación, que se adquiere por inhalación de artroconidias[35].

C. immitis se encuentra en regiones de las zonas áridas y semi-áridas del hemisferio norte en latitudes entre 40°N y 40°S, en el suroeste de Estados Unidos (valle de San Joaquin) y en el noroeste de México.[36] y *C. posadasii* en otros estados de los Estados Unidos(Arizona, Texas) y regiones semiáridas en México Guatemala, Nicaragua, Argentina (provincias del centro y el oeste del país), la zona noreste de Brasil tienen aéreas endémicas con informes de pacientes infectados[35].

En Colombia Sales-Sales, publicó el primer caso humano autóctono de coccidioidomicosis, en 1958, el segundo caso fue comunicado por Robledo en 1965 y en 1968 demostró la existencia de esta micosis en la península de la Guajira, con baja prevalencia de Infección, esta región tiene características de un desierto tropical[37].

La levadura *C. gattii*, es más frecuentemente asociada a infección pulmonar y/o neurológica en pacientes con un sistema inmune normal y en animales domésticos. Este hongo durante años se encontró solamente en las regiones tropicales y subtropicales,

asociado principalmente a árboles como los eucaliptus que se consideran su nicho ambiental, sin embargo la aparición en la Isla de Vancouver(Canadá), donde provocó un brote entre los seres humanos aparentemente inmunocompetentes y en los animales; indica que la distribución y la ecología de *C. gattii* está cambiando con su capacidad para asociarse con una amplia variedad de árboles, tales como abetos y robles[38].

En Colombia, la ciudad de Cúcuta es la que tiene mayor reporte de aislamientos clínicos de *Cryptococcus gattii* de serotipo B, el cual se recupera comúnmente de pacientes inmunocompetentes con criptococosis, pero no ha sido recuperado del ambiente a pesar su alta incidencia, que es de 77 % de los casos reportados[39].

2. JUSTIFICACIÓN O PROBLEMÁTICA

En la actualidad, las afecciones pulmonares, representan un grave problema de salud pública, entre ellas la TB, la neumonía ó bronconeumonía, el asma, el EPOC o el cáncer broncopulmonar, que en su conjunto son importantes causas de morbilidad, mortalidad, discapacidad y búsqueda de atención médica en todos los países del mundo, independientemente del nivel de desarrollo, influenciados por factores como el crecimiento poblacional y la urbanización, la contaminación ambiental, el aumento del tabaquismo y la epidemia de HIV/sida.

Como respuesta mundial a esta situación, desde 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado y promovido una estrategia conocida como Enfoque Práctico de Salud Pulmonar/Practical Approach to Lung Health (PAL por sus siglas en ingles), que tiene por objetivo mejorar el manejo de los pacientes con enfermedades respiratorias en el primer nivel de atención, definiendo síndromes respiratorios basados en la anamnesis y los síntomas del paciente, orientando el diagnóstico y tratamiento, mejorando así la eficiencia de la atención de los servicios, haciendo énfasis en la coordinación, estandarización e integración del manejo del paciente respiratorio dentro del sistema de salud.

La consideración general para la atención, es la tos que es el síntoma más frecuente que refieren los pacientes con afecciones respiratorias, cuando es persistente por más de 15 días, se denomina sintomático respiratorio e indica alguna condición de daño a la salud de carácter relevante.

En pacientes con neumonías persistentes crónicas como suelen presentarse las micosis pulmonares por hongos endémicos, debe iniciarse con una historia clínica muy detallada buscando claves epidemiológicas como exposición a patógenos (lugar de

residencia o viajes a zonas con mayor prevalencia de hongos, exposición a excretas de aves como palomas, gallinas, pollos o exposición a guano de murciélagos), actividad laboral como tala de árboles, agricultura e igualmente se debe indagar sobre los antecedentes clínicos que pueden incidir en las infecciones oportunistas por hongos; para lo cual se debe tener una encuesta muy bien estructurada para ir condensando toda esta información que luego le permita al médico enfocar hacia un diagnóstico presuntivo.

En cuanto a los signos y síntomas de una micosis pulmonar, no son característicos, por lo que se confunden con otras enfermedades de origen bacteriano como la TB o el cáncer pulmonar ya que son de evolución crónica.

Para hacer el diagnóstico diferencial y poder determinar de qué tipo de afección pulmonar se trata, se deben realizar los exámenes complementarios, que en el caso de las micosis es a través del estudio de muestras clínicas, solicitando e implementando técnicas micológicas básicas como los exámenes directos y los cultivos de gran sensibilidad cuando se trabaja con muestras respiratorias bien recolectadas.

Se tiene reportes en la literatura, donde se presentan que casos tratados como una tuberculosis resultaron ser micosis e igualmente se han encontrado coinfección entre una micosis y una TB; por ejemplo, la combinación de la PCM y TB pueden ocurrir simultáneamente o secuencialmente, la frecuencia de esta combinación oscila entre 5,5 a 19%, el descenso en la inmunidad celular parece ser el detonante principal para ambas enfermedades[40-43].

Para Colombia las micosis no son de notificación obligatoria, por lo que se desconoce su frecuencia y su impacto en la salud pública, pero se han hecho esfuerzos por parte

del INS para hacer una vigilancia pasiva de la histoplasmosis y la criptococosis a través de encuestas nacionales, que permiten conocer el comportamiento de estas dos micosis en este país.

Las personas más afectadas por estas micosis, son los pacientes inmunocomprometidos como los HIV; en Colombia para los años 2013 se notificaron 7.956 casos de HIV, para el 2014 se reportaron 8.306 casos, de los cuales 9.700 presentaron estadio HIV/sida y 657 aparecen con condición final muerto[44]. En el municipio de Popayán se tienen registrados 60 casos nuevos de infectados por el HIV en el año 2014(Datos suministrados por la Secretaria Municipal de Salud de Popayán).

Este estudio permitió conocer la epidemiología y el comportamiento de las micosis en un grupo de pacientes en esta región, lo que ayudara a promover la implementación de la estrategia "Enfoque practico de salud pulmonar", como lo recomienda la OMS, utilizando en primer lugar una encuesta clínico-epidemiológica que les permita a los clínicos condensar la información de la anamnesis y la historia clínica del paciente, para aproximarse al diagnóstico presuntivo y solicitar los paraclínicos correspondientes, realice tratamientos empíricos más aproximados si se requieren, confirme con los resultados y se replanteen los tratamientos que permita la recuperación de la salud del paciente y no lleguen a desenlacen fatales como ocurrió en el 15% (n=18) de los pacientes.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION

Como es el comportamiento clínico epidemiológico de las micosis en una población sintomática respiratoria estudiada en la ciudad de Popayán?

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Describir el perfil clínico epidemiológico de las micosis en sintomáticos respiratorios que fueron atendidos en dos entidades prestadoras de servicios de Salud en la ciudad de Popayán. departamento Cauca, Colombia.

4.2. Objetivos específicos

4.2.1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes sintomáticos respiratorios del estudio.

4.2.2. Identificar los hongos aislados en las muestras respiratorias y los patrones moleculares de los aislamientos clínicos del complejo *C.neoformans/C.gattii*.

4.2.3. Describir la distribución de los hallazgos micológicos con los factores sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos establecidos y clasificar las micosis pulmonares encontradas.

5. MATERIALES Y METODOS

5.1. Área de estudio

El estudio se llevó a cabo en el hospital Universitario San José y la clínica La Estancia, centros de asistencia en salud de tercer nivel de complejidad, ubicadas en la ciudad de Popayán, departamento de Cauca, el cual está localizado en el suroeste de Colombia con una extensión de 29.308 km², su capital es Popayán con una extensión territorial de 512 km², se encuentra a 1.760 metros sobre el nivel del mar y tiene una temperatura media de 18/20°C. En el año 2005, último censo nacional, el Cauca contaba con 1.255.333 habitantes, distribuidos en sus 41 municipios, incluida su capital con una población de 257.512 habitantes.



Figura 1. Ubicación geográfica del departamento del Cauca
Fuente: www.popayán-cauca.gov.co

5.2. Tipo de estudio: se desarrollo un estudio de tipo descriptivo de corte transversal durante un año.

5.3. Universo: pacientes sintomáticos respiratorios que fueron atendidos en la clínica La Estancia y el Hospital Universitario San José durante el periodo del estudio.

5.4. Muestra: todo paciente sintomático respiratorio que fue atendido en estos IPS y que cumplieron los criterios de inclusión.

5.5. Criterios de inclusión:

- Paciente sintomático respiratorio con cuadro clínico de más de quince días de evolución.
- Paciente mayor de 15 años de edad, sin distinción de sexo o pertenencia étnica que acepto voluntariamente y firmo el consentimiento o asentimiento informado.
- Paciente cuyas muestras clínicas cumplieron los criterios microbiológicos para su procesamiento.

5.6. Criterio de exclusión:

- Paciente que no acepto ingresar al estudio.

5.7. Variables:

1. Sociodemográficas: Edad, sexo, municipio de residencia, zona urbana/ rural, vereda, estado conyugal, pertenencia étnica, estrato social en área urbana, ocupación, último año de educación aprobada, tipo de régimen de seguridad social, nombre de la EPS afiliación.
2. Clínicas: hospitalización, en tratamiento con antimicóticos y antirretrovirales, profilaxis con trimetoprima- sulfametoxazol, manifestaciones clínicas, valores

del hemograma, recuento de CD4, resultado de la radiografía de pulmón, Factores de riesgo clínicos (enfermedades de base, uso de antibióticos, corticosteroides, trasplante, neutropenia, desnutrición, EPOC).

3. Epidemiológicas: Exposición ambiental (excretas de aves, guano de murciélagos, presencia de armadillos, ingreso a cuevas, árboles cercanos a su sitio de residencia o trabajo, exposición al humo y al cigarrillo); exposición laboral (tala de árboles, demolición, remoción de tierra, cultivo de café, tenencia de aves domesticas, humo de leña), antecedentes de viajes.

5.8. Instrumentos:

Se utilizó material impreso para el consentimiento informado, asentimiento para personas entre 15 a 18 años o para paciente en malas condiciones clínicas que requerían que el familiar responsable firmara el consentimiento informado y una encuesta estructurada, en las cuales se registraron los datos sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos de cada paciente. (Anexos 1,2,3)

5.9. Procedimiento de colección de datos:

El estudio se realizo desde el primero de agosto de 2013 al 31 de agosto de 2014.

Los médicos internistas de las dos IPS fueron informados del estudio, si detectaban un paciente hospitalizado sintomático respiratorio informaba al investigador (Fabiola E González C), quien se desplazaba en búsqueda del paciente y si se trataba de un paciente ambulatorio con una orden medica lo remitía al laboratorio.

Una vez el investigador contactaba el paciente, lo invitaba a participar en el estudio, informándole a través del consentimiento informado, si el paciente aceptaba y firmaba se daban las recomendaciones para la recolección de las muestras clínicas y se le

hacían las preguntas sociodemográficas y epidemiológicas para llenar la encuesta, en el caso de que faltaran datos se revisaron las historias clínicas previo consentimiento del paciente, en los que se tenía dificultad para comunicarse por su condición clínica, se solicitaba la colaboración del familiar responsable.

5.10. Transporte, procesamiento de las muestras respiratorias:

Las muestras clínicas se llevaron en contenedores estériles, al laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca, las muestras y cultivos se manipularon en cabina nivel II de bioseguridad.

Determinación de calidad de la muestra de esputo: inicialmente se hizo un extendido para tinción de Giemsa. La observación al microscopio de más de 25 leucocitos polimorfonucleares (PMN) y menos de 10 células epiteliales por campo microscópico (10x), indicaba que la muestra era apta para el estudio microbiológico, sino era rechazada y se solicitaba nueva muestra.

Medios de cultivo y montaje de las muestras: Se utilizaron los medios de cultivo recomendados en los protocolos de los laboratorios de micología[45].

Los medios de cultivo fueron y vertidos en tubos de 25 x 150 mm y solidificados en forma de agar inclinado, (agar Sabouraud con antibiótico cloranfenicol, agar mycosel, agar BHI con sangre, agar Ojawa Kudoh); el agar *Guizotia abyssinica* en caja de Petri para mejor visualización de las colonias de *Cryptococcus*.

Procesamiento de las muestras de esputo: Las muestras que fueron aptas para el estudio micológico se procesaron siguiendo los protocolo en cabina de bioseguridad tipo II[2, 20, 45]. (Figura 2)



Figura 2. Montaje y procesamiento de las muestras clínicas (Foto Fabiola E González C)

Una parte de la muestra de esputo se colocó en una caja de Petri, se mezcló con pipeta Pasteur estéril, las porciones de la muestra más purulentas y/o con sangre se inocularon directamente en los medios de cultivo, se sembraron en dos tubos de cada uno de los medios de cultivo, para colocar un tubo de cada medio en incubación a 37°C y los otros a temperatura de 28°C; otra parte de la muestra se colocó en un tubo falcón de 15 ml, se añadió 2 ml de solución mucolítica y 2 ml solución de antibióticos, se dejó 30 minutos a temperatura ambiente para la fluidificación de la muestra, posteriormente se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos, se retiró el sobrenadante, y el sedimento se inoculó en los medios de cultivo igual que el procedimiento antes mencionado y se hicieron montajes en fresco, KOH y tinta china y extendidos para tinción de Giemsa, Zielh Neelsen y Kinyoun.

Los lavados broncoalveolares y líquidos pleurales se colocaron en tubos estériles, se centrifugaron durante 10 minutos a 3000 rpm y luego se procesaron los sedimentos de estas muestras siguiendo el mismo protocolo; la muestra de tejido se colocó en una caja de Petri estéril y se trituró y homogeneizó con un bisturí, luego se inoculó fragmentos asegurando que quedarán bien adheridos a la superficie del agar.

5.11. Lectura e interpretación de resultados:

Las muestras para exámenes microscópico en fresco se visualizaron inmediatamente y las placas una vez teñidas. Los medios de cultivo para hongos se revisaron diariamente hasta por cuatro semanas para ya reportarlos como negativos, pero ante la observación macroscópica de colonias, se procedió a su identificación con montaje en azul de lactofenol y visualización microscópica, se hizo repiques en agar Sabouraud, en caso de levaduras se identificaron con métodos convencionales (Tubo germinal, prueba de ureasa, prueba de clamidoconidios en agar harina de maiz, crecimiento a 45°C, crecimiento en medio con cicloheximida, prueba de asimilación de azucares (Técnica API 20 C aux de Biomerieux) si se requería confirmación.

A las cepas ureasa positivas se les realizo además las pruebas de producción de melanina en medio *Guizotia abyssinica* y asimilación de la glicina en agar L-cavaniva-glicina-azul de bromotimoll (GCB). A los aislados del complejo *Cryptococcus*, se les realizó pruebas de biología molecular en el INS de Colombia para conocer los patrones moleculares por PCR utilizando el gen (GTG)5 y RFLP del gen URA5 siguiendo el protocolo descrito por Meyer y colaboradores[46].

En el caso de mohos se hizo observación y descripción macroscópica, luego se hacía montaje en azul de lactofenol, si solamente se veían hifas se procedió a hacer microcultivos con agar harina de maíz, incubándolo a 28°C, revisándolo cada tres días, hasta la observación de estructuras de esporulación que permitieron identificarlo, los cultivos para micobacterias se revisaron cada 8 días hasta tres meses para reportarlos como negativos.

Para la interpretación y reporte del resultado en el laboratorio se tuvieron en cuenta los criterios establecidos por la EORTC/MSGs.

5.12. Técnicas y pruebas estadísticas utilizadas

Se realizó una base de datos de las variables evaluadas en el estudio. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22, donde se registraron los hallazgos durante el estudio. Se describieron proporciones y con un análisis descriptivo en tablas de contingencia, se observó la distribución entre las variables evaluadas y los hongos aislados con más frecuencia. Posteriormente, se utilizó la prueba de chi cuadrado (χ^2) entre algunas variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas y se tomó como nivel de significancia estadística p menor de 0,05. Las tablas y gráficos se realizaron con Excel XP y SPSS v.22.

5.13. Consideraciones éticas

Se cumplieron los preceptos de investigación en seres humanos, según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. El anteproyecto, consentimientos informados y encuesta del estudio fueron aprobados por los Comités de Ética del Hospital Universitario San José y la Clínica la Estancia. Al paciente o familiar responsable se les invitó a participar en el estudio y se obtuvo el consentimiento informado.

6. RESULTADOS

Del primero de agosto de 2013 al 31 de agosto de 2014, se incluyeron 120 pacientes sintomáticos respiratorios que cumplieron los criterios de inclusión planteados en el estudio. El 69,2% (n=83) de los pacientes fueron atendidos en la clínica La Estancia y el 30,8% (n=37) en el Hospital Universitario San José.

Se procesaron 46 esputos seriados, muestras que cumplieron los requisitos del laboratorio para ser aptas para estudios microbiológicos, 33 lavados broncoalveolares, 25 líquidos pleurales, 13 secreciones bronquiales, 2 tejidos pulmonares y un cepillado bronquial.

En el 55,8% (n=67) de las muestras se hizo aislamiento y/o visualización de hongos y el 44,2% (n=43) resultaron negativos.

6.1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes sintomáticos respiratorios.

6.1.1. Características sociodemográficas:

El 60.8% (n=73) de los pacientes pertenecían al género masculino, con edades comprendidas entre 15 a 91 años, con una media de 57 años, el grupo etario más frecuente se encontró en un 40% entre 51 a 70 años, El 40% (n=48) eran solteros; el mayor grupo étnico eran mestizos en un 73.3%(n=88), seguidos de la población indígena en un 20.8% (n=25); el 57,5% (n=69) vivían en zona urbana; en cuanto a escolaridad el 53.3% (n=64) solo habían estudiado algún grado de educación escolar básica primaria; el 40.8% (n=49) no tenían distribución del estrato social por vivir en área rural, seguido de los estratos 1 y 2 en un 35%; el 71.7% (n=86) tenían régimen de

seguridad social subsidiado y en relación a la ocupación el 29.2% (n=35) de los pacientes refería que no tenía una ocupación definida. (Tabla 1)

Tabla 1. Caracterización sociodemográficas de los pacientes sintomáticos respiratorios(N=120)

Variables	n	%
Sexo		
Masculino	73	60,8
Femenino	47	39,2
Edad		
51-60	24	20.0
61-70	24	20.0
71-80	19	15.8
>de 80	19	15.8
41-50	16	13.3
31-40	9	7.5
21-30	6	5.0
14-20	3	2.5
Estado civil		
Soltero	48	40.0
Casado	45	37.5
Unión libre	15	12.5
Viudo	12	10.0
Etnia		
Mestizo	88	73.3
Indígena	25	20.8
Afro descendiente	7	5.8
Zona del municipio		
Zona centro	85	70.8
Zona Sur	19	15.8
Zona oriente	9	7.5
Zona norte	7	5.8
Área		
Área urbana	69	57.5
Área rural	51	42.5
Nivel de Educación		
Primaria	64	53.3
Secundaria	49	40.8
Universitario	5	4.2
Tecnología	1	0.8
Analfabeta	1	0.8
Estrato		
Sin clasificar	49	40.8
Estrato 1	30	25.0
Estrato 2	18	15.0
Estrato 3	18	15.0
Estrato 4	3	2.5
Estrato 5	2	1.7
Régimen de seguridad		
Subsidiado	86	71.1
Contributivo	33	27.5
Especial	1	0.8
Ocupación		
Desempleado	35	29.2
Ama de casa	32	26.7
Agricultor	24	20.0
Empleado	14	11.7
Comerciante dependiente	7	5.8
Jubilado	5	4.2
Estudiante	2	1.7
Ganadero	1	0.8

La distribución de los pacientes por los municipios del departamento del Cauca:

Zona centro El 70.8% (n=85): Popayán 51.7% (n=62), de Piendamó 5.8% (n=7), Timbio 5.0% (n=6), El Tambo 4.2% (n=5), Cajibío 2.5% (n=3) y Morales 1.7% (n=2).

Zona sur El 15.8% (n=19): Bolívar 4.2% (n=5), Argelia 3.3% (n=4), La Vega 2.5% (n=3); Balboa 2.5% (n=3), Patía 1,7% (n=2), Almaguer 0.8% (n=1) y San Sebastián 0.8% (n=1).

Zona oriente: El 7.5% (n=9): Silvia 4.2% (n=5), Caldono 1.7% (n=2), Púrcce 0.8% (n=1) y Totoro 0.8% (n=1).

Zona norte: El 5.8% (n=7): Santander de Quilichao 1.7% (n=2), Miranda 0.8% (n=1), Suarez 0.8% (n=1) y Puerto Tejada 0.8% (n=1). (Figura 3)

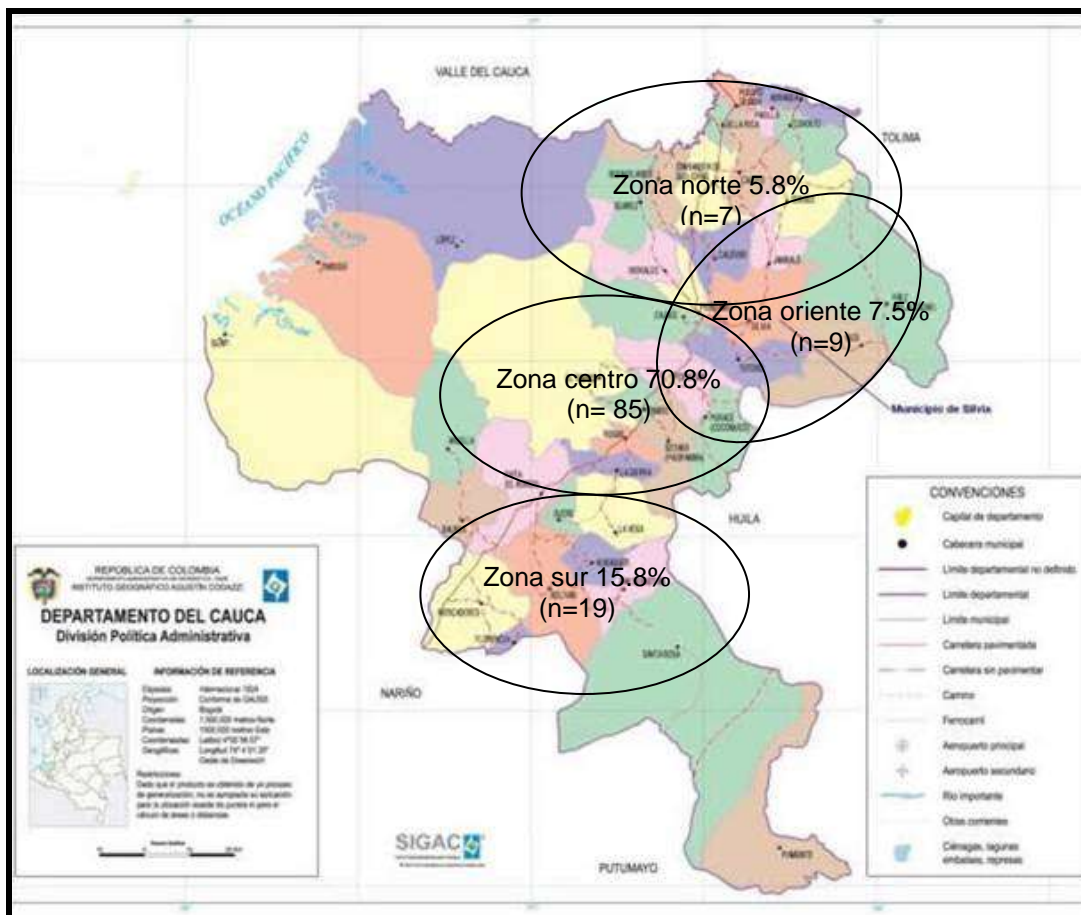


Figura 3. Frecuencia de los pacientes sintomáticos respiratorios según procedencia por zonas del departamento del Cauca. Colombia. Colombia. (N=120). Fuente: www.cauca.gov.co

6.1.2. Características clínicas:

En la tabla dos se describen los diagnósticos presuntivos que se les hicieron a los pacientes en la consulta, ingreso o durante su estancia hospitalaria, ocupando el primer lugar la neumonía no específica en un 33.3% (n=40), seguido de TB en un 11.7%(n=14) y la Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en un 10.8%. (Tabla 2)

Tabla 2. Frecuencia de impresiones diagnósticas en los paciente sintomáticos respiratorios(N=120)

Impresión diagnóstica	n	%
Neumonía no específica	40	33.3
TB	14	11.7
ICC	13	10.8
Bronquitis	11	9.2
Sepsis	8	6.7
Sida	6	5.0
EPOC	5	4.2
Asma	4	3.3
Meningitis	4	3.3
Sin diagnóstico	4	3.3
Hipertensión arterial	3	2,5
Hipertensión pulmonar	3	2.5
Insuficiencia respiratoria aguda (IRA)	2	1.7
Neumonía bacteriana	1	0.8
Neumoconiosis	1	0.8
Epilepsia	1	0.8

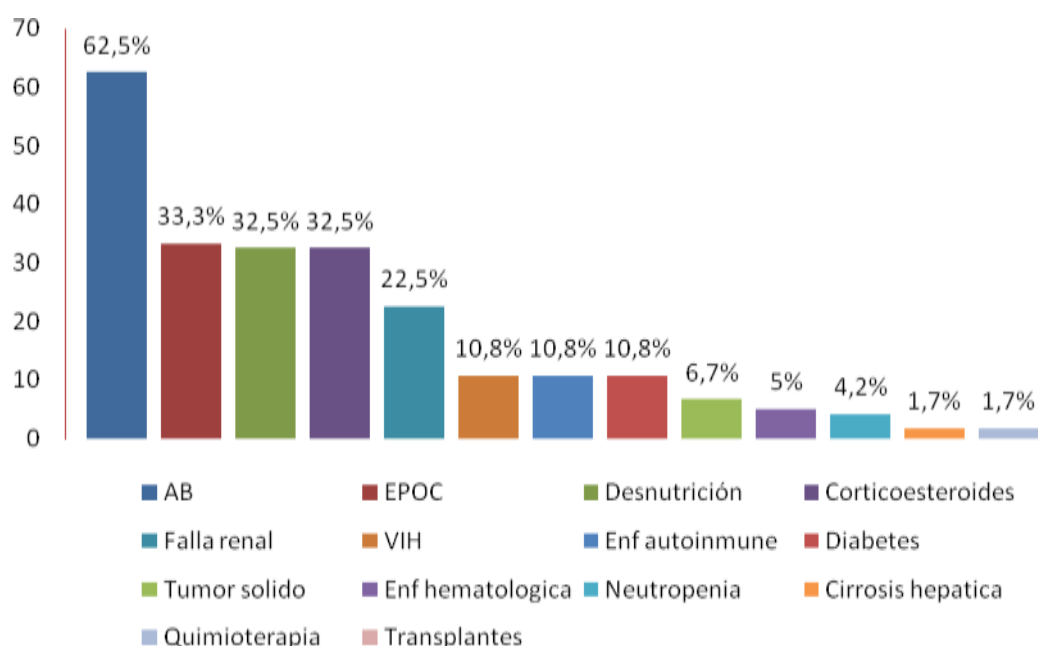
El 90% de los pacientes estaban hospitalizados en alguna de las salas, el 45% (n=54) en salas de medicina interna; el 25,8% (n=31) en la unidad de cuidados intensivos (UCI), el 19,2% (n=23) en urgencias; con una estancia hospitalaria de menos de una semana un 30,8% (n=37), de dos a tres semanas un 30% (n=36), de una semana un 19,2% (n=23), de un mes a tres meses un 6,7% (n=8) y más de tres meses 3,3% (n=4); un 10% (n=12) fueron atendidos en consulta externa.

En el grafico uno se observan las enfermedades de base y/o factores de riesgo que se encontró en estos pacientes para una colonización y/o micosis, uso de antibióticos(AB)

en un 62.5% (n=75), seguido del EPOC con un 33.3% (n=40) y la desnutrición y tratamiento con corticosteroides con un 32,5% (n=39) para cada una. (Grafico 1)

El 15% (n=18) de los pacientes fallecieron durante su estancia hospitalaria.

Grafico 1. Frecuencia de las enfermedades de base y/o factores de riesgo en los pacientes sintomáticos respiratorios(N=120)



Signos vitales

En la tabla tres se ilustra la variabilidad de signos vitales que presentaron los pacientes, en el cual se puede observar que el 48.3% (n=58) presentaron presiones arteriales < a 120/80 mg/ Hg, el 50% (n=60) tenían una frecuencia de pulso entre 60-90 pulsaciones/minuto y el 47.5% (n=57) presentaron temperaturas < a 36,4°C.

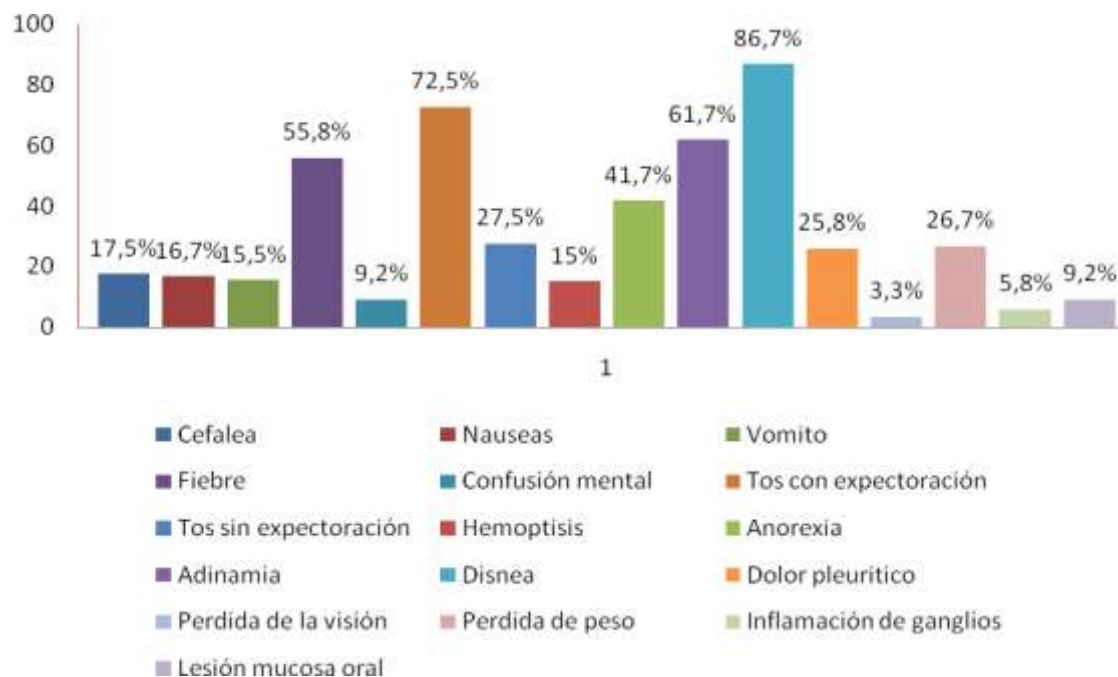
Tabla 3. Frecuencia de signos vitales en los pacientes sintomáticos respiratorios (N=120)

Variables	n	%
Presión arterial /mm/Hg		
< de 120/80	58	48.3
Entre 121-139/81-89	25	20.8
120/80	19	15.8
> de 140/90	18	15.0
Frecuencia del pulso/puls x min		
normal(60-90)	60	50.0
Frecuencia alta(> de 90)	58	48.3
Frecuencia baja(<de 60)	2	1.7
Tipo de temperatura/°C		
< de 36,4	57	47.5
Entre 36.5-37.4	51	42.5
>de 37.5	12	10.0

Signos y síntomas:

En el grafico dos, se presentan los signos y síntomas clínicos de los pacientes, en el cual se observa que el 86,7% (n=104) presentaron disnea; el 72,5% (n=87) tos con expectoración; el 61.7% (n=74) adinamia, el 55.8% (n= 67) fiebre y el 41.7% (n= 50) anorexia. (Grafico 2)

Grafico 2. Frecuencia de signos y síntomas en los pacientes sintomáticos respiratorios (N=120)



Paraclínicos:

En la tabla cuatro se presentan los resultados de paraclínicos como el hemograma y la radiografía de tórax que se les realizó a los pacientes en el momento de solicitar los exámenes micológicos, donde se observa que un 43.3% (n=52) presentaron leucocitos dentro de los valores normales, pero un 50% (n=60) neutrofilia, un 51.7% (n=62) anemia y un 89.2% (n=106) alteraciones de la radiografía de torax. (Tabla 4)

Tabla 4. Frecuencia de resultados de paraclínicos en los pacientes sintomáticos respiratorios(N=120).

Variables	n	%
Hemograma		
Leucocitos/ μ l		
Entre 4.500-10.000	52	43.3
Entre 10.050-15.000	38	31.7
> de 15.000	20	16.7
<de 4.500	10	8.3
Neutrófilos/ μ l		
>de 8.000	60	50.0
Entre 2.500-8.000	56	46.7
< de 2.500	4	3.3
Linfocitos/ μ l		
Entre 1.000-4.000	77	64.2
< de 1.000	40	33.3
> de 4.000	3	2.5
Eosinófilos/ μ l		
< de 50	79	65.8
Entre 50-500	32	26.7
> de 500	9	7.5
Hemoglobina gr/dl		
Entre 5.0-11-9	62	51.7
Entre 12.0-14.5	44	36.7
> de 14.6	13	10.8
< de 5.0	1	0.8
Hematocrito %		
Entre 15-34	63	52.5
Entre 34.5-45	43	35.8
> de 45.1	13	10.8
<de 15	1	0.8
Plaquetas/ μ l		
Entre 150.000-400.000	82	68.3
< de 150.000	22	18.3
> de 400.000	16	13.3
Recuento de células CD4+/μl		
< de 100	9	7.5
Entre 101-200	3	2.5
Entre 101-500	1	0.8
No se realizo	107	89.2
Radiografía de Tórax		
Anormal	106	89.2
Normal	14	10.8

Al analizar con la prueba de Chi cuadrado, las variables fallecimiento y resultados del hemograma, se encontró que de los diez y ocho pacientes que murieron, ocho presentaron cifras de leucocitos dentro de cifras normales, seis leucopenia, y cuatro leucocitosis con leucocitos > de 15.000/ μ l, (p=0,000) e igualmente 10 pacientes presentaron anemia (p=0,040) y diez trombocitopenia (p=0.000); de los pacientes HIV nueve estaban en fase sida con recuento de células CD₄ < de 200 células/ μ l (p=0,000); datos que fueron estadísticamente significativos.

De los 18 pacientes que murieron, a seis no se les hizo aislamiento ni visualización de hongos, a cinco se les aisló *C. neoformans* variedad *grubii* serotipo A, a tres *H. capsulatum*, a tres se les visualizó *P. jirovecii* y a uno se le aisló *C. albicans*.

Respecto a los reportes de la radiografía de tórax, 106 presentaron alteraciones del pulmón; un 23.3% (n=28) pacientes presentaron derrame pleural. (Tabla 5)

Tabla 5. Frecuencia de resultados de radiografía de tórax de los pacientes sintomáticos respiratorios(N=120).

Variables	n	%
Normales	14	11,7
Obliteración/derrame pleural	28	23,3
Patrón alveolar localizado	16	13,3
Engrosamiento pleural	13	10,8
Patrón Intersticial difuso	13	10,8
Patrón alveolar difuso	7	5,8
Atelectasias	7	5,8
Nódulos múltiples	4	3,3
Patrón intersticial reticular	4	3,3
Patrón intersticial micronodular	3	2,5
Patrón destructivo difuso	3	2,5
Patrón intersticial lineal septal	2	1,7
Patrón intersticial vidrio esmerilado	2	1,7
Patrón intersticial lineal no septal	1	0,8
Masa pulmonar	1	0,8
Bullas apicales	1	0,8
Cavernas	1	0,8

Resultados de exámenes micológicos

En la tabla 6, se indican los resultados de los exámenes para hongos y micobacterias, donde se puede observar que en el 55.9% (n=67) de las muestras se hizo aislamiento y/o visualización de hongos, para todas las muestras el hongo más frecuentemente aislado fue *Candida* spp. En líquido pleural que es una muestra estéril se hizo el aislamiento de dos hongos oportunistas como son *C. laurentii* y *C. albicans*. En los LBA se hizo aislamiento o visualización de veinte especies de hongos, los cultivos para micobacterias todos fueron negativos y en las tinciones no se observaron bacilos ácido alcohol resistentes.

Tabla 6. Resultados micológicos y de micobacterias de los pacientes sintomáticos respiratorios(N=120).

Variables	n	%
Resultados micológicos		
Negativos	53	44.2
Positivos:		
Hongos Oportunistas	62	51.7
Hongos Endémicos	5	4.2
Cultivo para hongos		
Negativos	57	47.5
Positivos	63	52.5
Directo(fresco) y KOH		
No se observan elementos micóticos.	65	54.2
Seudohifas y levaduras de <i>Candida</i> spp	37	30.8
Hifas hialinas septadas	8	6.7
Levaduras grandes unigemantes	5	4.2
Nubes/ grupo de ascos de <i>P. jirovecii</i>	4	3.3
Levaduras pequeñas	1	0.8
Tinta China		
No se observan elementos micóticos	115	95.8
Levaduras encapsuladas	5	4.2
Giemsa		
No se observan elementos micóticos.	61	50.8
Seudohifas y levaduras de <i>Candida</i> spp	37	30.8
Hifas septadas	8	6.8
Levaduras grandes de <i>Cryptococcus</i> spp	5	4.2
Ascos de <i>P. jirovecii</i>	4	3.3
Levaduras intracelulares de <i>H. capsulatum</i>	4	3.3
Levaduras pequeñas	1	0.8
Resultados micobacterias		
Zielh Neelsen/Kinyou	0	100
Cultivos seriados	0	100

En las figuras 4,5,6,7,8,9 se pueden observar algunos ejemplos de las estructuras micóticas vistas al microscopio en Fresco, KOH, tinta china y tinción de Giemsa

RESULTADOS MICROSCOPICO

DIRECTOS (Frescos)

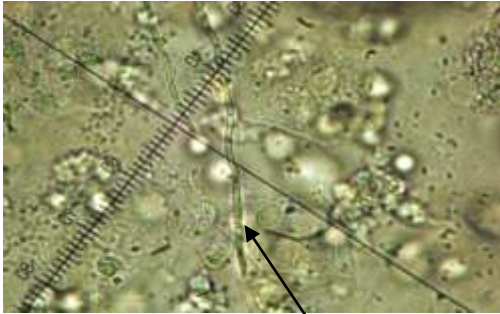


Figura 4. Fresco: Se observan hifas hialinas septadas 40x
(Foto Fabiola E González C)



Figura 5. KOH: Se observan pseudohifas y levaduras de *Candida* spp 40x
(Foto Fabiola E González C)



Figura 6. Tinta china: Se observan levaduras encapsuladas de *Cryptococcus* spp 40x
(Foto Fabiola E González C)

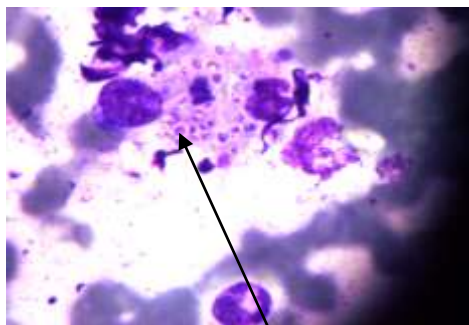


Figura 7. Tinción de Giemsa; Se observan levaduras intracelulares de *H. capsulatum* 100x
(Foto Fabiola E González C)

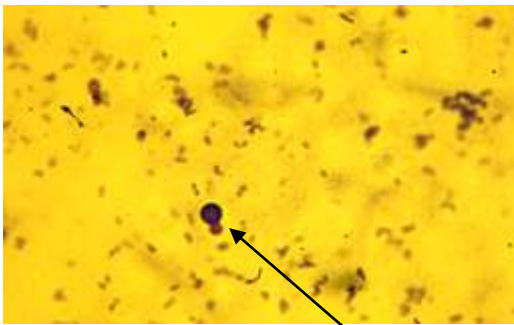


Figura 8. Tinción de Giemsa: Se observan levaduras de *Cryptococcus* spp 40x
(Foto Fabiola E González C)

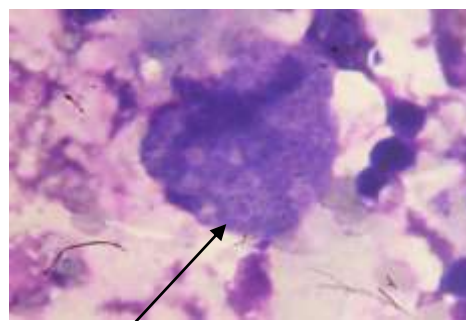


Figura 9. Tinción de Giemsa: Se observa aglomeración (cluster) de ascos de *P. jirovecii* 100x.
(Foto Fabiola E González C)

6.2. Identificación de los hongos aislados en las muestras clínicas y los patrones moleculares de los aislados del complejo *C. neoformans/C. gattii*

En la tabla siete se mencionan los géneros y especies de hongos identificados a partir de las muestras clínicas.

Tabla 7. Frecuencia de hongos identificados (N=67)

	Hongos oportunistas	Hongos endémicos
<i>Candida</i> spp. (n=39)	<i>C. albicans</i> (n=30) Complejo <i>C. tropicalis</i> (n=5) Complejo <i>C. parapsilosis</i> (n=2) <i>C. dubliniensis</i> (n=1) <i>C. glabrata</i> (n=1).	<i>H. capsulatum</i> (n=4)
<i>Aspergillus</i> spp (n=11)	Sección <i>A. fumigatus</i> (n=7) Sección <i>A. flavus</i> (n=3) Sección <i>A. terreus</i> (n=1)	
<i>Cryptococcus</i> spp (n=9)	<i>C. neoformans</i> variedad <i>grubii</i> (n=7) <i>C. laurentii</i> (n=1)	<i>C. gattii</i> (n=1).
<i>P. jirovecii</i> (n=4)	<i>P. jirovecii</i>	

Se aislarón 48 cultivos de colonias mucoides o pastosas de levaduras que se confirmaron por morfología, pruebas convencionales y asimilación de azúcares, en la tabla 8 se describen los resultados de las pruebas convencionales y las figuras 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 17 son fotos tomadas a algunos de estos resultados.



Figura 10. Cultivo de colonias de levadura (Foto Fabiola E González C)

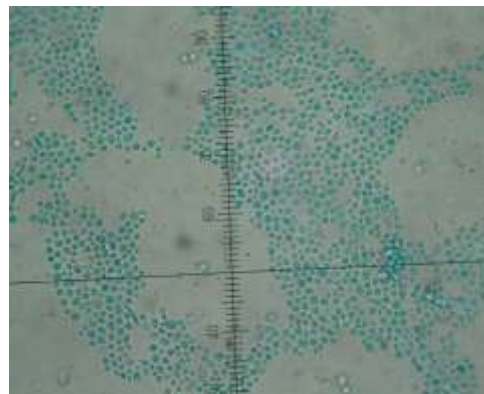


Figura 11. Montaje en azul de lactofenol Inicial Se observan levaduras (40x) (Foto Fabiola E González C)



Figura 12. Subcultivo de colonia de levadura
(Foto Fabiola E González)

Tabla 8. Resultados pruebas convencionales para la identificación de levaduras

	Tubo germinal	Ureasa	Clamidoconidios	Crecimiento en cicloheximida	Crecimiento a 45°C	producción de melanina	asimilación de la glicina medio CGB
<i>C. albicans</i> n=30	+	-	+	+	+		
<i>C. tropicalis</i> n=5	-	-	-	+	-		
<i>C. parapsilosis</i> n=2	-	-	-	-	-		
<i>C. dubliniensis</i> n=1	+	-	+	+	-		
<i>C. glabrata</i> n=1	-	-	-	-	-		
<i>C. neoformans</i> n=7	-	+	-	-	-	+	-
<i>C. gattii</i> n=1	-	+	-	-	-	+	+
<i>C. laurentii</i> n=1	-	+	-	-	-	+	-

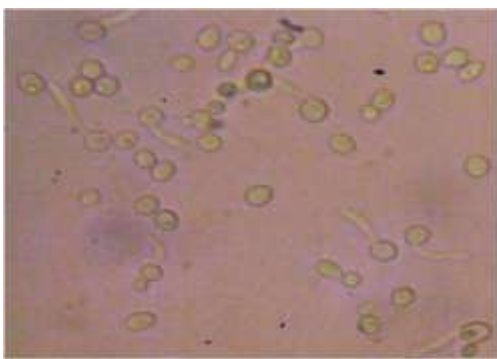


Figura 13. Prueba de tubo germinal positiva
(Foto Fabiola E González C)



Figura 14. Prueba de ureasa
Color fuschia: Ureasa positiva
(Foto Fabiola E González C)

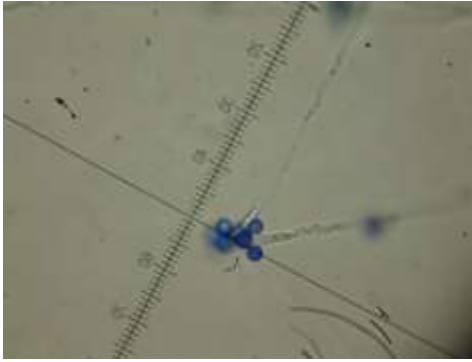


Figura 15. Prueba de clamidoconidios positiva Para *C. dubliniensis* (Foto Fabiola E González C)



Figura 16. Prueba de asimilación de azúcares API 20 C aux (Biomérieux) (Foto Fabiola E González C)

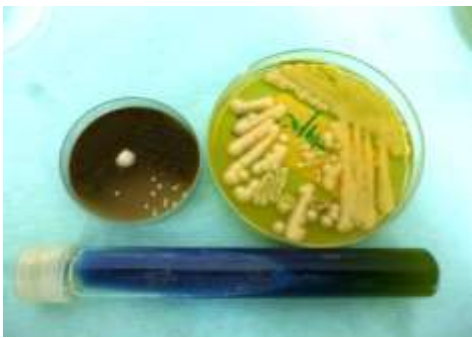


Figura 17. Cultivo de *C. gattii*
 Agar *Guizotia abyssinica*: detección de melanina y Agar GCB positivo.
 (Foto Fabiola E González C)

De los aislados del complejo *C. neoformans/C.gattii*, se identificaron siete cepas como *C. neoformans* var. *grubii*, serotipo A, patrón molecular VNI y una cepa para *C. gattii* patrón molecular VGII. (Figura 18)

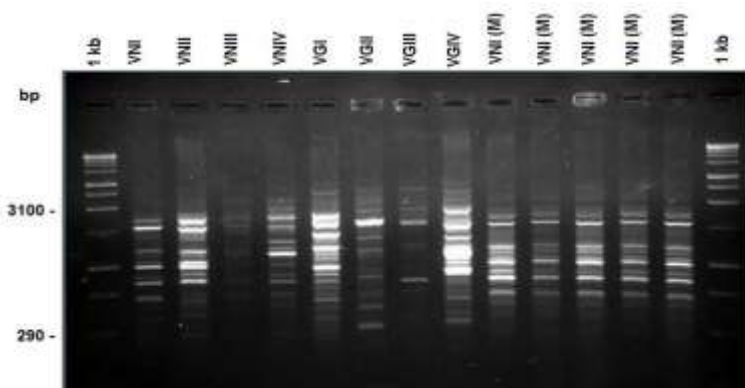


Figura 18. Fotografía del gel de la ampliación del iniciador (GTG)5 por PCR. Carril 1 y 15 marcador de peso molecular 1 kb; carril 2 al 9 cepas control (2: VNI, 3: VNII, 4: VNIII, 5: VNIV, 6: VGI, 7: VGII, 8: VGIII, 9: VGIV); Carril 10 al 14 cepas correspondientes al patrón molecular VNI. (Foto Cristian Anacona)

Identificación de los mohos monomorfos y dimorfos

Se aislaron 11 cultivos de mohos monomorfos y 4 cultivos de un hongo dimorfo, en la tabla nueve se describen las características macroscópicas y microscópicas que permitieron identificarlos y las figuras 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 y 28 se observan fotos tomadas a las colonias y a las estructuras de esporulación características de cada uno de ellos.



Figura 19. Colonias de Moho



Figura 20. Montaje de Microcultivo
(Foto Fabiola E González C)

Tabla 9. Resultados identificación de mohos monomorfos y dimorfos

	Descripción macroscópica	Descripción microscópica
<i>Aspergillus fumigatus</i> n=7	Colonias verde oscuro, planas, pulverulentas.	Conidióforo liso, de pared delgada. Cabezuelas columnares, uniseriadas. Vesículas en forma de clava, 20-30 µm de ancho. Conidias verrugosas, esféricas, 2.5 - 3 µm diámetro.
<i>Aspergillus flavus</i> n=3	Colonias amarillas-verdosas pulverulentas.	Conidióforos hialinos de pared rugosa. Cabezuela radiada, biseriada, vesículas esféricas de 25 a 45 µm de diámetro. Conidias equinuladas, esféricas, de 3.5 µm de diámetro.
<i>Aspergillus terreus</i> n= 1	Colonias de inicio blancas algodonosas que se tornaron pulverulentas o granulares de color amarillos-café.	Conidióforos de pared delgada, hialinos. Cabezuelas levemente columnares. Vesículas subesféricas. Biseriado. Las metulas son de igual tamaño a las fialides. Conidias de pared delgada, esféricas a elipsoidales, hialinas.
<i>Histoplasma capsulatum</i> n=4	Colonias secas, blancas muy adheridas al agar a 28°C	Hifas delgadas, septadas, hialinas, macroconidias tuberculadas, de doble membrana y microconidias piriformes adheridas a la hifa.

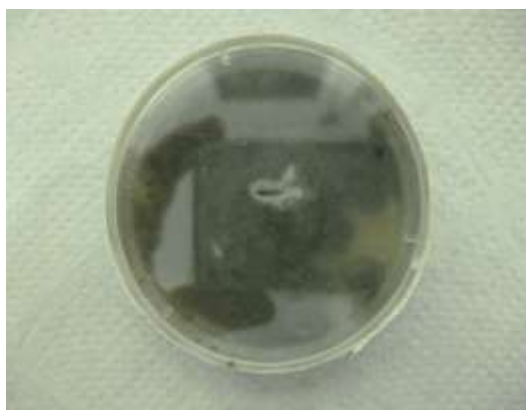


Figura 21. Colonias de *A. fumigatus*
(Fotos Fabiola E González C)



Figura 22. Cabeza aspergilar de *A. fumigatus*
(Fotos Fabiola E González C)



Figura 23. Colonias de *A. flavus*
(Fotos Fabiola E González C)



Figura 24. Cabeza aspergilar de *A. flavus*
(Fotos Fabiola E González C)



Figura 25. Colonias de *A. terreus*
(Fotos Fabiola E González C)

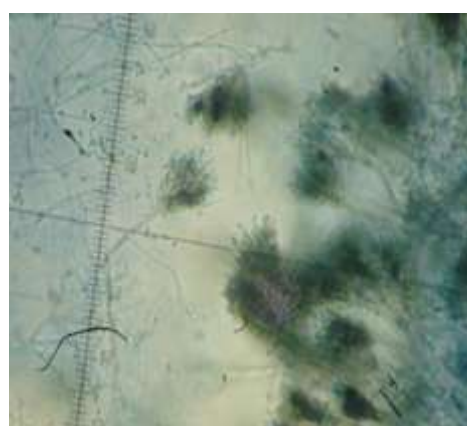


Figura 26. Cabeza aspergilar de *A. terreus*
(Fotos Fabiola E González C)

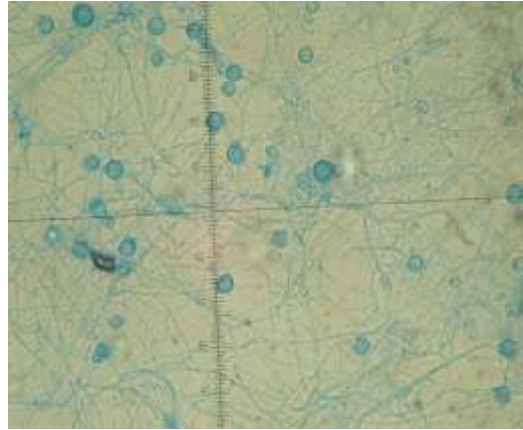


Figura 27. Colonias de *H. capsulatum* (TA)

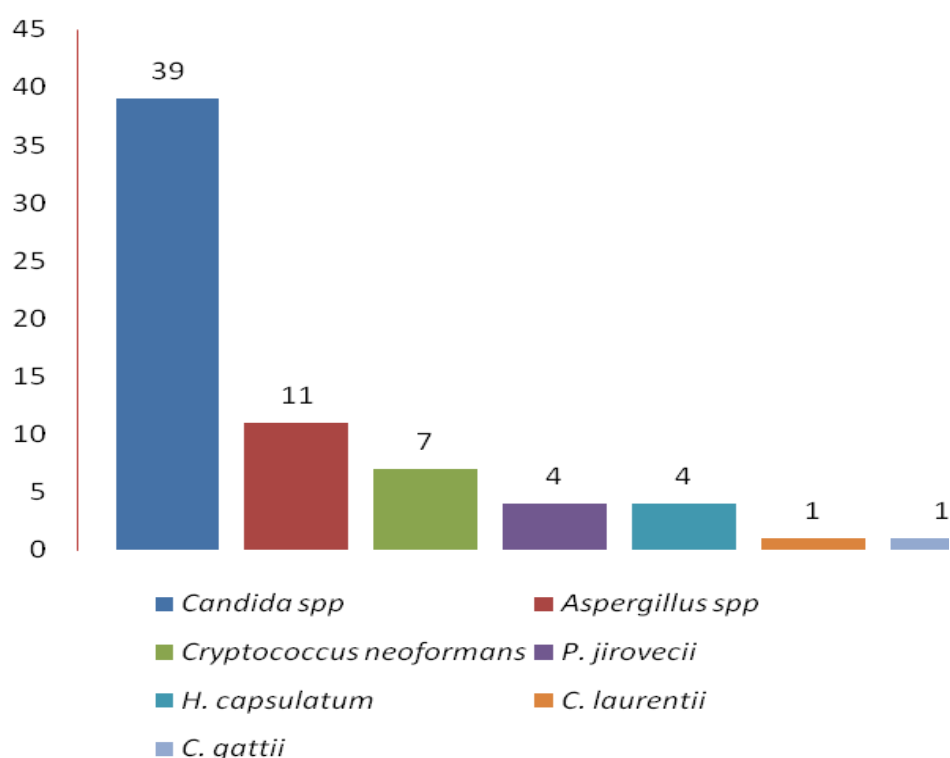
Figura 28. Macroconidios de *H. capsulatum*

(Fotos Fabiola E González C)

6.3. Descripción de la distribución de los hallazgos micológicos con los factores sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos establecidos y la correlación con las micosis pulmonares diagnosticadas.

De las 67 muestras clínicas que resultaron positivas para hongos, en 62 de estas, se identificaron hongos denominados patógenos oportunistas (*Candida* spp, *Aspergillus* spp, *C. var grubii*, *C. laurentii* y *P. jirovecii*) y en cinco, hongos patógenos primarios del pulmón causantes de micosis endémicas (*H. capsulatum* y *C. gattii*). (Grafico 4)

Grafico 3. Distribución de los hongos encontrados (N=67)



Para definir colonización, infección fúngica pulmonar demostrada, infección fúngica pulmonar probable e infección fúngica pulmonar posible, se tuvieron en cuenta los criterios establecidos por la EORTC/MSGs, se analizaron los resultados de aislamiento de cada hongo con las variables clínicas y epidemiológicas.

En la tabla diez se relacionan los hongos aislados y las muestras clínicas estudiadas, datos útiles para poder definir si se trataba de colonización o infección por hongos. (Tabla 10)

Tabla 10. Relación de los hongos y las muestras clínicas (N=67)

Hongo	Muestra				n
	Espuito seriado	LBA	Líquido pleural	Secreción bronquial	
<i>Candida</i> spp	22	11	1	5	39
<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>	1	5	0	1	7
<i>C. laurentii</i>	0	0	1	0	1
<i>C. gattii</i>	1	0	0	0	1
<i>Aspergillus</i> spp	7	1	0	3	11
<i>P.jirovecii</i>	1	3	0	0	4
<i>H. capsulatum</i>	4	0	0	0	4

6.3.1. Hongos oportunistas

6.3.1.1. *Candida* spp se aisló en veintidos esputos seriados, en once LBA, en un líquido pleural y en cinco secreciones bronquiales.

De los treinta y nueve pacientes a quienes se les aisló *Candida* spp, veintitres eran del sexo masculino y mayores de 61 años; treinta y siete estaban hospitalizados (dato que no fue estadísticamente significativo); en salas de medicina interna (n=17), UCI (n=6), con una estancia hospitalaria de menos de una semana (n=15) y de dos a tres semanas (n=13); con uso de AB(n=18), corticosteroides (n=12) y enfermedades de base como diabetes (n=6), EPOC (n=13); falla renal (n=11) y desnutridos (n=9). (Tabla 11).

Se aisló *Candida albicans* de líquido pleural, de un paciente de 83 años de UCI, neutropénico, con diagnóstico presuntivo de neumonía, quien presentó tos con expectoración, anorexia, adinamia y disnea, la hemoglobina, el hematocrito y las plaquetas estaban dentro de las cifras normales, la radiografía de torax reportó derrame pleural, el paciente falleció.

Tabla 11. Caracterización sociodemografica y clínica de los pacientes a quienes se les aisló *Candida* spp (N=39)

Variable	n
Edad	
61-70	8
> 80	8
51-60	7
71-80	7
41-50	5
31-40	3
21-30	1
Sexo	
Masculino	23
Femenino	16
Hospitalización	37
Estancia hospitalaria	
Menos de una semana	15
Dos a tres semanas	13
Un mes a tres meses	5
Más de tres meses	2
Una semana	2
Sala	
Medicina Interna	17
Urgencias	14
UCI	6
Consulta externa	2
Clínica	
Uso AB	18
EPOC	13
Corticosteroides	12
Falla renal	11
Desnutrición	9
Enfermedas autoinmune	7
Diabetes	6
Tipo de enf autoinmune:	
Artritis reumatoidea	3
Lupus eritematoso sistémico(LES)	3
Enf pulmonar intersticial	1
Malignidad hematologica	1
Neutropenia	1
HIV	1

6.3.1.2. *Aspergillus* spp se aisló en once de los 67 pacientes, en siete muestras de esputos seriados, en un LBA y en tres secreciones bronquiales, las estructuras micoticas compatibles con *Aspergillus* spp, se observaron en ocho muestras al examen microscópico directo.

Los pacientes, tenían los siguientes diagnóstico presuntivos: bronquitis (n=3), TB (n=2), ICC (n=2), EPOC (n=2), pneumoconiosis (n=1), sin diagnóstico (n=1).

En la tabla doce se describen las características sociodemográficas. El aislamiento fue más frecuente en personas mayores de 50 años (n=10).

Tabla 12. Características sociodemográficas de los pacientes a quienes se les hizo aislamiento de *Aspergillus* spp (N=11)

Variable	n
Genero	
Masculino	6
Femenino	5
Edad	
51-60	4
71-80	3
61-70	2
Mayor 80	1
41-50	1
Area	
Urbana	6
Rural	5
Municipios	
Popayán	4
Timbio	2
El Tambo	1
Piendamó	1
Silvia	1
Cajibío	1
Bolívar	1
Etnia	
Mestizo	10
Indígena	1
Ocupación	
Agricultura	3
Empleados	3
Ama de Casa	3
Comerciante	1
Desempleado	1

En la tabla trece se describen los factores de riesgo para colonización y/o infección que presentaron los pacientes. El aislamiento de *Aspergillus* spp se presentó en ocho de los hospitalizados y en cinco de los que llevaban una estancia hospitalaria de dos a tres semanas, en sala de medicina interna (n=6) y en ocho de los que padecían de EPOC (n=8) y corticosteroides (n=4). (Tabla 13)

Tabla 13. Factores de riesgo para colonización y/o infección en los pacientes a quienes se les hizo aislamiento de *Aspergillus* (N=11)

Variable	n
Hospitalización	8
Estancia hospitalaria	
Dos a tres semanas	5
Un mes a tres meses	2
Una semana	1
Sala	
Medicina Interna	6
UCI	2
Consulta externa	3
Factores de riesgo clínicos	
EPOC	8
Corticosteroides	4
Desnutrición	2
Tumor sólido	1
Cáncer de hígado	1
Cirrosis hepática	1

En la tabla catorce se describen los signos y síntomas que presentaron los pacientes e igualmente los resultados de los paraclínicos.

Los signos y síntomas más frecuentes fueron tos con expectoración, adinamia y disnea (n=9). (Tabla 14)

Nueve pacientes presentaron alteración de radiografía de tórax, con engrosamiento pleural (n=2). (Tabla 14).

Tabla 14. Signos y síntomas y paraclínicos de los pacientes a quienes se les aisló *Aspergillus* spp (N=11)

Variables	n
Signos y síntomas	
Tos con expectoración	9
Adinamia	9
Disnea	9
Fiebre	5
Perdida de peso	4
Cefalea	3
Confusión mental	3
Anorexia	3
Dolor pleurítico	3
Perdida de visión	3
Tos sin expectoración	2
Lesiones en piel	2
Tipo de lesión en piel:	
Macula	1
Pápulas	1
Inflamación ganglios	1
Lesiones en mucosa oral	1
Leucocitos/ μl	
Entre 4.500-10.000	7
Entre 10.050-15.000	2
> de 15.000	2
Neutrófilos/ μl	
> de 8.000	5
Entre 2.500-8.000	5
<de 2.500	1
Linfocitos/ μl	
Entre 1.000-4.000	9
< de 1.000	2
Eosinófilos/ μl	
< de 50	8
Entre 50-500	1
>de 500	2
Hemoglobina gr/dl	
Entre 12-14.5	7
Entre 5.0-11.9	4
Hematocrito %	
Entre 34.5-45	7
Entre 15-34	4
Plaquetas/ μl	
Entre 150.000-400.000	10
< de 150.000	1
Radiografía Torax	
Anormal	9
Normal	2
Alteraciones Rx	
Engrosamiento pleural	2
Patrón alveolar difuso	1
Patrón intersticial difuso	1
Patrón intersticial reticular	1
Derrame pleural	1
Atelectasias	1
Bullas apicales	1
Cavernas	1

6.3.1.3. *C. neoformans* variedad *grubii* se aisló en siete de los 67 pacientes; en cinco muestras de LBA, en un esputo seriado y en una secreción bronquial.

Todas las cepas de *C. neoformans* variedad *grubii*, correspondían al serotipo A tipo molecular VNI.

Diagnóstico presuntivos, meningitis (n=3), sida (n=2), TB (n=1) e ICC (n=1).

En cuanto a las características sociodemográficas, cinco eran del sexo masculino, en cuanto a la edad, tres tenían entre 31 a 40 años y cinco vivían en área urbana. (Tabla 15)

En cuanto al antecedente clínico, cinco eran HIV/sida y presentaron meningitis por este hongo, el cual se aisló en muestras clínicas tanto del tracto respiratorio como del líquido cefalorraquídeo, dos estaban recibiendo actualmente tratamiento antirretroviral, pero solo uno lo recibía en forma regular, los cinco fallecieron; los otros dos recibían corticosteroides.

Los siete pacientes estaban hospitalizados, seis en UCI y uno en la sala de medicina interna.

En la tabla quince se relacionan las características sociodemográficas que presentaron

Tabla 15. Características sociodemográficas de los pacientes a quienes se les hizo aislamiento de *C. neoformans var grubii* (N=7)

Variable	n
Genero	
Masculino	5
Femenino	2
Edad	
31-40	3
14-20	1
41-50	1
51-60	1
61-70	1
Area	
Urbana	5
Rural	2
Municipios	
Popayán	3
Silvia	2
El Tambo	1
Argelia	1
Etnia	
Mestizo	5
Indígena	1
Afrodescendiente	1
Ocupación	
Empleados	2
Desempleado	2
Estudiante	1
Ama de Casa	1
Comerciante	1

En la tabla dieciseis se relacionan los factores de riesgo clínicos y epidemiológicos para colonización e infección por este hongo que presentaron los pacientes.

Se observó más frecuentemente en pacientes infectados por el HIV (n=5), en desnutridos (n=5) y en los que criaban aves (n=5). (Tabla 16)

Tabla 16. Relación aislamiento de *C. neoformans*/factores de riesgo relacionados para colonización e infección por este hongo (N=7)

Variable	n
Factores de riesgo clínicos	
HIV	5
Tiempo de diagnóstico	
Una semana	3
Hace 15 días	1
Más de 1 año	1
Desnutrición	5
Corticosteroides	3
Enfermedad autoinmune /LES	2
Falla renal crónica	2
Neutropenia	1
Factores de riesgo epidemiológicos	
Cria aves	5
Pollos	3
Aves ornamentales	2
Contacto con palomas	1
Presencia de árboles cerca a su casa	1

En la tabla diecisiete, se presentan los datos de los signos vitales que se les tomó a los pacientes en el momento de la entrevista, se observó la presión arterial baja (n=5), frecuencia del pulso alta (n=4) y temperatura corporal entre 36.5°C a 37.4°C (n=6). (Tabla 17)

Tabla 17. Frecuencias de signos vitales de los pacientes con *C. neoformans* var *grubii* (N=7)

Variable	n
Presión arterial	
< de 120/80 mm/hg	5
>de140/90 mm/hg	1
120/80 mm/hg	1
Frecuencia de pulso	
Frecuencia normal (60-90 puls/m)	2
Frecuencia alta (> de 90 pul/m)	4
Frecuencia baja (< de 60 pul/m)	1
Temperatura corporal	
Entre 36,5-37,4 °C	5
< de 36,4 °C	1
>de 37,5 °C	1

En la tabla diez y ocho se relacionan las frecuencias de los signos y síntomas y los paraclínicos. Seis presentaban disnea y cinco anorexia; seis tenían un recuento de leucocitos dentro de los parámetros normales, un recuento de linfocitos (n=4) < de

1.000/ μ l y tres presentaban anemia, cinco tenían recuentos de células CD₄⁺ < a 200/ μ l. (Tabla 18)

Tres presentaron radiografías de torax normales y cuatro anormal. (Tabla 18)

Tabla 18. Frecuencia de signos/síntomas y paraclínicos en pacientes con aislamiento de *C.neoformans var grubii* (N=7)

Variables	n
Signos y síntomas	
Disnea	6
Anorexia	5
Cefalea	5
Tos con expectoración	5
Adinamia	4
Nausea	4
Vómito	4
Fiebre	3
Confusión mental	2
Lesiones en mucosa oral(candidiasis oral)	3
Tos sin expectoración	2
Perdida de peso	3
Lesiones en piel	2
Tipo de lesión en piel (pápulas)	2
Dolor pleurítico	1
Inflamación ganglios	1
Leucocitos/ μl	
Entre 4.500-10.000	6
< de 4.500	1
Neutrofilos/ μl	
Entre 2.500-8.000	7
Linfocitos/ μl	
< de 1.000	4
Entre 1.000-4.000	3
Eosinofilos/ μl	
<de 50	7
Hemoglobina gr/dl	
Entre 5.0-11.9	3
Entre 12-14.5	3
<de 5.0	1
Hematocrito %	
Entre 15-34	3
Entre 34.5-45	3
< de 15.0	1
Plaquetas/ μl	
Entre 150.000-400.000	5
< de 150.000	2
Recuento de células CD4+/μl	
< de 100	3
Entre 101-200	2
No hay dato	2
Radiografía Torax /Rx	
Anormal	4
Normal	3
Resultado Rx	
Normal	3
Patrón destructivo difuso	2
Patrón intersticial difuso	1
Patrón alveolar difuso	1

6.3.1.4. *P. jirovecii* se visualizó por tinción de Giemsa en cuatro de los 67 pacientes; en tres muestras de LBA y en un esputo seriado

A dos se les hizo diagnóstico presuntivo de neumonía no específica, a uno de sida y a uno de hipertensión arterial.

A tres se les hizo diagnóstico de sida, luego del reporte de células CD₄⁺, e iniciaron profilaxis con trimetoprima sulfametoxazol y tratamiento con fluconazol ya que presentaban candidiasis oral y uno inició con antiretroviral, ninguno estaba en tratamiento antiretroviral ni profiláctico en forma regular.

Los cuatro pertenecían al género masculino. Dos tenían edades comprendidas entre 21 y 30 años, uno entre 31 y 40 años y uno entre 51 a 60 años. Dos eran mestizos y dos indígenas.

Tres vivían en área urbana y uno en área rural, dos eran empleados dependientes, uno comerciante y un agricultor. Dos vivían en el municipio de Popayán, uno en Piendamó y uno en Santander de Quilichao.

Los cuatro se encontraban hospitalizados en la UCI.

En la tabla diez y nueve se indican los factores de riesgo que se observó, tres eran portadores del HIV y uno estaba en tratamiento con corticosteroides para un LES.

(Tabla 19)

Tabla 19. Frecuencia de factores de riesgo para colonización e infección por *P. jirovecii* (N=4)

Variable	n
Factores de riesgo clínicos	
HIV	3
Tiempo Dx	
Una semana	2
Más de un año	1
Corticosteroides	1
Enfermedades autoinmune /LES	1
Tumor solido	1
Neutropenia	1
Falla renal crónica	1
Desnutrición	1

En la tabla veinte se observa que tres pacientes, presentaban hipotensión y temperatura < de 36.4°C.

Tabla 20. Signos vitales de los pacientes con *P. jirovecii* (N=4)

Variable	n
Presión arterial	
< de 120/80 mm/hg	3
120/80 mm/hg	1
Pulso	
Frecuencia normal (60-90 puls/m)	2
Frecuencia alta (más de 90 pul/m)	2
Temperatura	
<de 36,4 °C	3
Entre 36,5-37,4 °C	1

En la tabla veintiuno se indican la frecuencia de signos y síntomas, tres presentaron fiebre, adinamia, disnea y lesiones en mucosa oral por *Candida* spp.

En cuanto a los paraclínicos, tres tenían leucocitos dentro de los parametros normales, linfocitos < de 1000/ µl, anemia y recuento de células CD4+ < a 100 x µl; dos presentaban un patrón intestinal difuso en la radiografía de toráx. (Tabla 21)

Tabla 21. Frecuencia de signos/síntomas y resultados de paraclínicos de los pacientes con *P. jirovecii* (N=4)

Variables	n
Signos y síntomas	
Fiebre	3
Adinamia	3
Disnea	3
Lesiones en mucosa oral (Candidiasis oral)	3
Tos con expectoración	2
Tos sin expectoración	2
Hemoptisis	2
Anorexia	2
Pérdida de peso	2
Pérdida de visión	1
Inflamación ganglios	1
Lesiones en piel	1
Tipo de lesión en piel: Tumoracion/Sarcoma de Kaposii	1
Leucocitos/ μl	
< de 4.500	1
Entre 4.500-10.000	3
Neutrofilos/ μl	
Entre 2.500-8.000	3
> de 8.000	1
Linfocitos/ μl	
< de 1.000	3
Entre 1.000-4.000	1
Eosinofilos/ μl	
<de 50	4
Hemoglobina gr/dl	
Entre 5.0-11.9	3
Entre 12-14.5	1
Hematocrito %	
Entre 15-34	3
Entre 34.5-45	1
Plaquetas/ μl	
Entre 150.000-400.000	3
<de 150.000	1
Recuento de células CD4/μl	
< de 100 xmm	3
No hay dato	1
Radiografía Torax	
Anormal	4
Alteraciones Rx	
Patrón intersticial difuso	2
Patrón intersticial lineal no septal	1
Patron en vidrio esmerilado	1

6.3.1.5. *C. laurentii* Se aisló en líquido pleural de un solo paciente, quien presentó náuseas, vómito, fiebre, tos sin expectoración, anorexia, adinamia y disnea; había presentado derrame pleural con engrosamiento y obliteración de ángulos costodiafragmáticos.

Este paciente indígena de 60 años, sufría de artritis reumatoidea por lo que recibía tratamiento con corticosteroides; refirió no tener contacto con aves cerca de su residencia ni de su sitio de trabajo, su ocupación era agricultor, vivía en el municipio de Piendamó en el área rural; estaba hospitalizado hacía más de un mes en la sala de medicina interna; presentó hipertensión, pulso > de 90 x minuto y temperatura < de 36.4°C; recibía tratamiento antiTB y antibióticos como ampicilina/subactam; con recuento de leucocitos > de 15.000/ µl, neutrofilos > de 8000/ µl, hb > de 14.6 y hto > de 45.1%.

6.3.2. Hongos endémicos

6.3.2.1. *H. capsulatum* se aisló en muestras de esputo de cuatro pacientes, en dos se hizo diagnóstico presuntivo de sida, en uno de neumonía y en otro de TB.

Tres eran del sexo masculino y uno femenino, Dos tenían edades comprendidas entre 41 a 50, uno entre 21 a 30 y el otro entre 31 a 40 años

Tres vivían en área rural de los municipios del Tambo, Piendamó y Morales y uno en el área urbana de la ciudad de Popayán; dos eran mestizos y dos eran indígenas.

Todos se encontraban hospitalizados, tres en la UCI y uno en la sala de medicina interna, tres estaban infectados por el HIV y recibían actualmente tratamiento profiláctico con trimetoprima sulfametoxazol, tratamiento antiretroviral, pero solo uno había estado recibiendo tratamiento regular antiretroviral así como medicación antiTB, los cuatro fueron medicados con antifúngicos, uno con fluconazol y tres con anfotericina B, pero un enfermo con HIV/sida murió, ya que hizo fungemia por

Histoplasma capsulatum, que fue aislado de los hemocultivos y de lesiones cutáneas diseminadas que presentó.

En la tabla veintidos se puede observar los factores de riesgo para colonización e infección que se detectaron en los pacientes en los que se aisló *H. capsulatum*.

Todos estaban desnutridos, tres eran portadores del HIV, dos criaban aves y dos informaron presencia de murciélagos cerca de su sitio de vivienda. (Tabla 22)

Tabla 22. Frecuencia de factores de riesgo para colonización e infección por *H. capsulatum* (N=4)

Variable	n
Factores de riesgo clínicos	
Desnutrición	4
HIV	3
Tiempo Dx HIV(De 2 a 6 meses)	3
Corticosteroides	1
Falla renal crónica	1
EPOC	1
Factores epidemiológicos	
Cria aves (Pollos)	2
Presencia murciélagos	2
Visitas a cuevas	1
Remueve tierra	2
Cultiva café	2
Árboles cerca a vivienda	3

En la tabla veintitres se observa que los pacientes presentaron alteraciones de sus signos vitales, hipotensión (n=4), frecuencia de pulso alta (n=3), temperatura < de 36,4°C (n=2) y temperatura >a 37,5°C (n=2).(Tabla 23)

Tabla 23. Signos vitales de los pacientes a quienes se les aisló *H. capsulatum* (N=4)

Variable	n
Presión arterial	
< de 120/80 mm/hg	4
Frecuencia del pulso	
Frecuencia alta (>de 90 pul/m)	3
Frecuencia normal (60-90 puls/m)	1
Temperatura	
< de 36,4 °C	2
>de 37,5	2

En la tabla veinticuatro se indica la frecuencia de signos y síntomas de los pacientes, tres presentaron fiebre, tos con expectoración, anorexia, adinamia y disnea. En los paraclínicos, tres tenían leucopenia, con leucocitos < de 4.500/ μ l, linfocitopenia, anemia y recuento de células CD4 < de 200/ μ l; en la radiografía de tórax, en tres se reportó patrón intersticial micronodular. (Tabla 24)

Tabla 24. Frecuencia de signos/síntomas y resultados de paraclínicos de los pacientes a quienes se les aisló *H. capsulatum* (N=4)

Variables	n
Signos y síntomas	
Fiebre	3
Tos con expectoración	3
Anorexia	3
Adinamia	3
Disnea	3
Cefalea	2
Nausea	2
Vómito	2
Pérdida de peso	2
Confusión mental	1
Tos sin expectoración	1
Hemoptisis	1
Dolor pleurítico	1
Inflamación ganglios	1
Lesiones en mucosa oral	1
Lesiones en piel	1
Tipo de lesión en piel: Pápulas	1
Leucocitos/ μl	
<de 4.500	3
Entre 4.500-10.000	1
Neutrófilos/ μl	
Entre 2.500-8.000	2
> de 8.000	1
< de 2.500	1
Linfocitos/ μl	
< de 1.000	3
Entre 1.000-4.000	1
Eosinófilos/ μl	
< de 50	4
Hemoglobina gr/dl	
Entre 5.0-11.9	3
Entre 12-14.5	1
Hematocrito %	
Entre 15-34	3
Entre 34.5-45	1
Plaquetas/ μl	
<de 150.000	3
> de 400.000	1
Recuento de células CD4/ μl	
< de 100	2
Entre 101-200	1
No hay dato	1
Radiografía Torax	
Anormal	4
Alteraciones Rx	
Patrón intersticial micronodulillar	3
Nodulos multiples	1

6.3.2.2. *C. gattii*, se aisló en esputo seriado de un paciente masculino mestizo, de 80 años que vivía en área rural del municipio de Argelia, dedicado a

la agricultura se le había hecho diagnóstico presuntivo de TB, en tratamiento antituberculoso, ambulatorio, atendido en consulta externa.

Sus signos vitales eran, presión arterial 125/85 mm/Hg, con una frecuencia del pulso 95 por minuto y temperatura 36,7°C.

Refería náuseas, presentaba tos crónica con expectoración y disnea. Se le realizó un hemograma que resultó normal, la radiografía de tórax reportó nodulos múltiples.

A nivel epidemiológico criaba pollos, cultivaba café, cocinaba con leña, era fumador, expuesto a humo, con árboles cercanos a su vivienda tipo *Eucalyptus*, Guayacanes y Guamos.

6.3.3. Clasificación de las micosis

Con los estudios micológicos, presentación clínica y paraclínicos se pudo detectar una colonización por hongos como *Candida* spp y *Aspergillus* spp en cuarenta y dos pacientes; micosis pulmonar demostrada en catorce pacientes, criptococosis por *C. neoformans* var *grubii* en cinco HIV/sida y en dos en tratamiento con corticosteroides, histoplasmosis diseminada en tres HIV/sida e histoplasmosis pulmonar aguda en un inmunocompetente, criptococosis por *C. laurentii* en un caso tratado con corticosteroides, criptococosis por *C. gattii* en un inmunocompetente y una candidiasis (IFI) por *C. albicans*; como micosis pulmonar probable en siete; la neumocistosis se detectó en tres pacientes con HIV/sida y en un paciente que recibía corticosteroides.

(Tabla 25)

Tabla 25. Clasificación de las micosis diagnosticadas (N=67)

Diagnósticos	n
Colonización	
<i>Candida</i> spp	38
<i>Aspergillus</i> spp	4
Infección pulmonar demostrada	
Criptococosis por <i>C. neoformans</i>	7
Histoplasmosis	4
Criptococosis por <i>C. laurentii</i>	1
Criptococosis por <i>C. gattii</i>	1
Candidiasis	1
Infección pulmonar probable	
Aspergilosis (invasor, aspergiloma o crónica)	7
Neumocistosis	4

7. DISCUSION

El presente estudio permitió conocer las características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas de una población de pacientes con sintomatología respiratoria que fueron atendidos en dos IPS de tercer nivel de atención en la ciudad de Popayán y se correlacionó con el aislamiento de hongos de significado clínico.

En cuanto a las características sociodemográficas se observó que la afección pulmonar se presentó en un 60.8% de los hombres, con edades desde los 51 a más de 80 años, población más vulnerable por condiciones clínicas crónicas de base que comprometen los mecanismo de defensa, que si no son controladas o diagnosticadas a tiempo puede llevarlos a hospitalización para manejo terapéuticos que pueden favorecer la colonización e infección por microorganismos oportunistas[47-49].

Se detectó que la mayoría de los pacientes estaban establecidos en la capital del Cauca, que un 51.6% vivían en la zona urbana, en estratos sociales 1 y 2; un 46.7% estaban desempleados y un 33.9% solo había estudiado algún grado de educación básica primaria; esto indica las deficientes condiciones de vida, salubridad y educación, ya que viven en la periferia de la ciudad, en sitios llamados asentamientos urbanos, la migración de mucha población caucana desde los otros municipios a la capital es debido a situaciones de violencia, conflicto y pobreza que sufre la población del Cauca; igualmente se observa el desplazamiento de la población indígena a la capital ya que sus sitios de origen son la zona oriental del departamento.

Un 48.4% de los pacientes fueron remitidos de nivel uno de atención, desde poblaciones cercanas a la ciudad de Popayán, esto debido a que se requería un centro de atención médica de tercer nivel de complejidad para el manejo del paciente, que para el caso del departamento del Cauca solo hay tres ubicados en la ciudad de

Popayán; no se presentaron pacientes de la zona occidental ya que ellos no tienen acceso vial a esta capital, lo que les dificulta su desplazamiento para su atención.

Un 71.7% de los pacientes estaban afiliados a una seguridad social subsidiada por el gobierno nacional, lo cual es de gran ayuda para la población desplazada y rural que les permite acceder a un tratamiento médico en cualquier nivel de atención.

En los aspectos clínicos se hicieron muchos diagnósticos presuntivos, ocupando el primer lugar los procesos infecciosos como la neumonía no específica en un 33.3% seguido de la TB en un 11.7% de los pacientes y en tercer lugar en un 10.8% se reportó ICC, esta última es una patología crónica no infecciosa que se manifiesta con síntomas pulmonares como la fatiga, estertores, disnea y tos nocturna, que produce alteración crónica del drenaje linfático y edema en el pulmón que predispone a la colonización microbiana y desarrollo de neumonías[50].

La neumonía es un proceso infeccioso agudo o subagudo de difícil diagnóstico clínico, causa importante de morbilidad y mortalidad en los adultos, se clasifica actualmente en tres tipos: nosocomial o adquirida en el hospital (NAH), la NAC y la neumonía en pacientes inmunocomprometidos, en el que el diagnóstico diferencial es mucho más amplio y puede ser causado también por virus y hongos; en la mayoría de los casos el tratamiento es empírico sin considerar factores asociados[49, 51].

Este trabajo detectó que un alto porcentaje de pacientes presentaron factores de riesgo que pueden favorecer la neumonía por hongos, entre éstas, los más frecuentes fueron el uso prolongado con antibióticos y la desnutrición que favorecen la colonización y las neumonías nosocomiales por *Candida* spp y otros factores que favorecen las NAC como son el tabaquismo y enfermedades de base como el EPOC, insuficiencia renal, enfermedades autoinmunes, ICC y diabetes mellitus y además el

uso de corticosteroides e infección por HIV que favorecen las neumonías en inmunocomprometidos. Datos similares a los encontrados en un trabajo realizado en Polonia desde diciembre de 2009 a noviembre de 2010, en el que indican que la edad avanzada, las enfermedades de base y factores de riesgo favorecían la neumonía[52].

E igualmente a un trabajo de Montubar y colaboradores en Antioquia Colombia, en cuanto a NAC indican que el mayor factor de riesgo en su población fue el tabaquismo en un 50.0% y el EPOC en un 77.1% como enfermedad concomitante[53].

En los pacientes que tenían diagnóstico presuntivo de neumonía no específica, se les hizo aislamiento y/o visualización de hongos, entre estos *Candida* spp, *C. laurentii*, *H. capsulatum* y *P. jirovecii*, estos dos últimos hongos se asocian a infección por HIV de fase tardía.

A nivel mundial y para Colombia, en trabajos de investigación y en guías de manejo se indica que la NAC es la sexta causa de mortalidad general y la primera causa de mortalidad por enfermedad infecciosa, que los pacientes de alto riesgo, son los de mayor edad, mayor grado de comorbilidad y deterioro funcional y mayor prevalencia de insuficiencia respiratoria e infiltrados multilobares[51, 54-58].

Existen factores o condiciones que incrementan el riesgo de infección con patógenos específicos, como ciertas condiciones clínicas, enfermedades ocupacionales concomitantes o factores sociodemográficos que generan un comportamiento epidemiológico diferente y que en los pacientes con NAC, se consideran marcadores y permiten inferir la etiología y definir la terapia empírica, todas estas condiciones denominadas factores de riesgo o enfermedades concomitantes ya han sido bien identificadas en los diferentes estudios de NAC realizados en el ámbito mundial y también han sido corroborados en los estudios colombianos y de Latinoamérica[54].

En el caso de infección por hongos e infección por HIV con recuento de células CD₄+ < de 200/μl, hay que considerar infección por *P. jirovecii*, *Cryptococcus* spp y *H. capsulatum*; igual que la exposición a guano de murciélagos en caso de histoplasmosis y excretas de palomas u otras aves para criptococosis[54].

El tratamiento antituberculoso empírico se suministró a un 22.5% de los pacientes a quienes se les hizo diagnóstico de neumonía y a un 32.1% de los que se les sospecho TB, en estos pacientes se les aisló hongos oportunistas como lo son *C. neoformans*, *A. fumigatus* y *Candida* spp y hongos endémicos como *H. capsulatum* y *C. gattii*, que causan cuadros clínicos muy parecidos. Para Colombia la infección por *Mycobacterium tuberculosis* es de notificación obligatoria, con una alta prevalencia en población vulnerable; según la guía nacional de Colombia toda persona que presente tos y expectoración por más de 15 días, se considera sospechoso de TB y debe practicársele las baciloscopias (BK) seriadas de esputo, independiente de su causa de consulta principal[59].

A todas las muestras se les realizaron las baciloscopías seriadas y cultivos para *Mycobacterias*, pero no se visualizaron bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR), los cultivos resultaron negativos hasta los tres meses de incubación; lo que indica que microbiológicamente no se pudo confirmar TB en esta población.

Es importante tener en cuenta que fuera de presentar factores de riesgo asociadas y enfermedades de base para una neumonía, se puede observar que un gran número de pacientes presentaron alteración de sus signos vitales y sintomatología respiratoria; presión arterial con cifras < a 120/80 en un 48.3%, temperatura <a 36,4°C en un 47.5%, aunque el pulso estaba normal en el 50.0% de los pacientes pero el 48.3% tenían taquicardia con > de 90 pulsaciones por minuto, en cuanto a los signos y

síntomas clínicos de los pacientes, el 86,7% presentaron disnea; el 72,5% tos con expectoración; el 61.7% adinamia, el 55.8% fiebre y anorexia en un 41.7%.

Estos signos y síntomas están implicados en las complicaciones y morbilidad de los pacientes; en este trabajo se encontró que un 15% de los pacientes que fallecieron, presentaban enfermedades de base y complicaciones como HIV/sida(n=13), leucemia linfocítica aguda (n=2), diabetes(n=2), cirrosis hepática(n=1), desnutrición(n=12), tratamiento con corticosteroides(n=6), neutropenia(n=3) y falla renal(n=4).

El hemograma y la radiografía de torax son herramientas importantes en el diagnóstico de neumonía, los que a pesar de que no son exámenes específicos pueden orientar su diagnóstico. El 48.4% de los pacientes presentó leucocitosis, que podrían sugerirla, igualmente se observó anemia en el 53.0%, esto puede estar asociado a desnutrición y enfermedades hematológicas en los pacientes que las presentaron, e igualmente indica la gravedad de los pacientes que murieron, ya que de estos en el 78% (n=14) presentaron leucopenia, un 22% (n=4) leucocitosis > a 15.000/ μ l y un 50% (n=9) trombocitopenia (p=0,000).

En este trabajo se hizo aislamiento y/o visualización de hongos en el 55.9% de las muestras; el hongo más frecuentemente aislado fue *Candida* spp seguido de *Aspergillus* spp, *C. neoformans* variedad *grubii*, *H. capsulatum*, *P. jirovecii*, *C. laurentii* y *C. gattii*. Esto difiere de un estudio realizado en Chile durante tres años en pacientes de cinco hospitales de la Región de Valparaíso para el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora o no invasora, en que el principal hongo aislado fue *A. fumigatus*[60].

Candida spp es una levadura colonizadora de vías respiratoria alta, por lo que en muestras contaminadas como el esputo no tiene validez diagnóstica, sin embargo la

colonización multifocal en pacientes de la UCI en presencia de factores de riesgo está asociado con una alta incidencia de candidiasis invasora, por lo que es importante la vigilancia en enfermos críticos con el test de Pitett y el índice de colonización[61, 62].

A un 70% de los pacientes en los que se les sospechó neumonía, se les había suministrado tratamiento con AB; que de acuerdo a los protocolos puede ser empírico, tras valorar la gravedad del cuadro, la etiología más probable y la prevalencia de resistencias de los microorganismos más frecuentes implicados, pero puede favorecer el aumento de la colonización por *Candida* spp principalmente en las unidades de cuidado intensivo y corresponde a la quinta causa de infección del torrente sanguíneo, causante de IFI, con alta mortalidad, incremento de ingreso hospitalario e impacto económico[63].

A pesar del frecuente aislamiento de *Candida* spp del tracto respiratorio, el tratamiento antimicótico no está recomendado debido a que una neumonía por éstas especies es excepcional en pacientes no neutropénicos, y además se requieren muestras estériles como el tejido pulmonar para demostrar la invasión tisular y confirmar una candidiasis pulmonar según los criterios de la EORTC/MSG[64].

Se aisló una cepa de *C.albicans* en una muestra de líquido pleural en un paciente con HIV/sida, neutropénico, séptico, lo que indica que el paciente hizo una IFI que pudo ser la causa de su muerte, el paciente estaba ingresado en la UCI.

En un estudio realizado Manchado JE, en un hospital de tercer nivel en Pereira, Colombia, las variables frecuencia cardiaca >120/minuto (OR:3.8; IC 95%:1.492-10.008, p=0.005), sepsis (OR:6.7; IC95%:2.193-20.823, p=0.001), ingreso a UCI (OR:8.9; IC 95%:2.831-28.592, p<0.001) se asociaron estadísticamente con riesgo de morir por NAC[58].

Se estima que el 5% de los pacientes hospitalizados en las UCI van a desarrollar una enfermedad por hongos, especialmente candidiasis invasora (3%-6%) que acarrea morbilidad y mortalidad altas, representa el 75% de las infecciones invasoras por hongos en pacientes hospitalizados en Estados Unidos; su frecuencia varía de acuerdo con el servicio de hospitalización y los factores de riesgo del paciente, además existen variaciones en su prevalencia y en la resistencia de algunas especies a los antimicóticos según su localización geográfica[65].

C. albicans predomina como causante de candidemias y enfermedad invasora, *C. glabrata* es una levadura emergente con facilidad para desarrollar resistencia al fluconazol y se ha incrementado desde el año 1993 como causa de candidemia en Norte America; el complejo *C. parapsilosis* es patógeno exógeno se asocia a infección adquiridas a través de las manos en ambientes hospitalarios y nutrición parenteral y *C. tropicalis* es causa importante de candidiasis invasora, para América Latina y Asia su incidencia en candidemia es mayor del 15%[66].

Estudios en hospitales en América Latina sugieren que la frecuencia de IFI por *Candida* spp es superior a lo identificado en países desarrollados, su incidencia en hospitales colombianos es cercana a 2,3 casos por 1.000 días de estancia en la UCI, y su prevalencia es del 1,4% de los pacientes hospitalizados en estas unidades; su incidencia se ha mantenido estable en los últimos años, aunque ha aumentado la frecuencia de candidemias por *Candida* no *albicans*[65].

Otra levadura patógena oportunista aislada en una muestra de líquido pleural, fue una cepa de *C. laurentii*, de un paciente que tenía como factor de riesgo el uso de corticosteroides para una artritis que padecía.

Los corticosteroides tienen la capacidad de aliviar las manifestaciones de la inflamación, las reacciones alérgicas y algunos fenómenos inmunitarios, por eso se utilizan en aquellas enfermedades que tienen gran componente inflamatorio como la artritis reumatoidea.

El efecto de los corticosteroides sobre la respuesta inmunológica del huésped afecta a múltiples niveles alterando la función de linfocitos, neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas, entre sus muchas funciones, disminuyen la capacidad para crear una respuesta inmunológica mediada por linfocitos T, CD₄⁺ productores de citoquinas de tipo Th1 y aumentan la producción de citoquinas relacionadas con los linfocitos Th2; además, alteran la capacidad de fagocitosis y los procesos oxidativos de las células de defensa; algunos autores han descrito que tienen un efecto sobre el propio hongo favoreciendo la capacidad de adherencia a las mucosas[67].

Se encuentran reportes en la literatura donde se indica que cada día es más frecuente el aislamiento de *C. laurentii* en muestras clínicas, asociado a patologías infecciosas como fungemia, meningitis, peritonitis, infecciones pulmonares, cutáneas y oftálmicas en pacientes con factores de riesgo como el uso crónico de corticosteroides muy activos, infección por el HIV, hospitalizaciones prolongadas, dispositivos médicos invasores en la UCI[68-71].

El otro hongo oportunista aislado fue *A. fumigatus* que causa más del 80% de las aspergilosis humanas, le sigue *A. flavus*. Este moho monomorfo se encuentra en aproximadamente el 50% de los aislamientos en la UCI indicando colonización y el otro 50% de los casos están asociados a aspergilosis pulmonar invasora (API), una infección con una alta mortalidad; los principales factores de riesgo de una IFI en la

UCI son el tratamiento previo con esteroides y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica(EPOC)[64].

En los pacientes con EPOC la actividad ciliar y el epitelio están alterados, lo que facilita que las esporas de este hongo lleguen al pulmón y penetren en el bronquio, además los corticosteroides que estos pacientes reciben, ayudan al crecimiento del hongo, inhiben los neutrófilos y la producción de citoquinas con disminución de la respuesta del huésped frente a *Aspergillus*, lo que facilita el desarrollo de la aspergilosis pulmonar[72].

En este trabajo, el aislamiento de *Aspergillus* spp, se dio en diez pacientes mayores de 50 años; los factores de riesgo fueron padecer de EPOC que se presentó en ocho de ellos, el tratamiento con corticosteroides en cuatro y estar hospitalizado en sala de UCI en dos. En cuanto a la presentación clínica, la disnea, la adinamia y la tos con expectoración se presentó en nueve de los pacientes.

Teniendo en cuenta que *Aspergillus* spp, son contaminantes ambientales, las pruebas micológicas tiene un rendimiento limitado, la sensibilidad del cultivo de LBA es menor del 50%, por lo anterior la negatividad de los cultivos no excluye la enfermedad, hay que tener en cuenta el estado del hospedero, las imágenes radiológicas y los hallazgos micológicos[73, 74].

En esta investigación, los aislamientos de *Aspergillus* spp no se dieron en muestras estériles por lo anterior no se puede indicar que alguno de los paciente tuviera una aspergilosis invasora confirmada; pero se podría sospechar en siete de los pacientes aspergilosis invasora probable, ya que utilizaban corticosteroides, se les hizo aislamiento de *Aspergillus* spp y visualización de estructuras micóticas compatibles con *Aspergillus* spp, sintomatología respiratoria y alteraciones a la radiografía de pulmón, a

pesar de que no se realizaron tomografías axiales computarizadas(TAC), que permitiera una mayor aproximación para la visualización de lesiones densas bien circunscritas con o sin halo, signo de aire creciente y cavidad como se indica causa *Aspergillus* a nivel pulmonar, solamente se realizaron radiografías de tórax, que mostraron una variedad de resultados no específicos.

En un paciente se observó presencia de cavitaciones, quien además tenía antecedente de TB, podría tratarse de un aspergilosis intracavitaria o aspergiloma, aunque no presentó hemoptisis, otro diagnóstico a tener en cuenta en este paciente es la aspergilosis pulmonar invasora que presentan cavitaciones de pared gruesa de predominio en los lóbulos superiores, secundarias a invasión tisular, formación de abscesos e invasión vascular con o sin infartos[75].

Un factor de riesgo importante observado fue el EPOC, que fue observada en un 33.3% en la población estudiada, dato menor que el del estudio de Caston y colaboradores que fue de un 68.7%[76].

El EPOC causa deterioro de la inmunidad adaptativa mediada por células y/o alteraciones importantes de la arquitectura pulmonar, por lo que en estos pacientes hay que tener en cuenta la aspergilosis invasora crónica como diagnóstico presuntivo; las manifestaciones clínicas más comunes son: tos, expectoración mucopurulenta, hemoptisis, disnea, dolor torácico, hipertermia (febrícula) no constante y pérdida de peso; las hemoptisis son más voluminosas y reiteradas en las formas intracavitarias, en tanto que los síntomas generales son más notables en la aspergilosis invasora crónica; los estudios complementarios de laboratorio suelen presentar anemia, leucocitosis y neutrofilia [77].

En este trabajo se observó que en los pacientes con EPOC y aislamiento de *Aspergillus* spp, presentaron tos con expectoración y disnea (n=7), adinamia (n=6), pero ninguno presentó hemoptisis; fiebre (n=5) y pérdida de peso (n=4); en dos se presentó leucocitosis >10.050/ μ l, en tres neutrofilia >8.000/ μ l y en tres anemia.

En dos pacientes se observó eosinofilia periférica, con un recuento de más de 500/ μ l e igualmente presentaron eosinofilia en las muestras respiratorias del 50%. La eosinofilia con aislamiento de *Aspergillus* spp en muestras de esputo, se asocia al cuadro denominado Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). La ABPA es una reacción de hipersensibilidad, a menudo en pacientes con asma atópica o fibrosis quística, que ocurre cuando los bronquios son colonizados por *Aspergillus*, dando lugar a episodios repetidos de obstrucción bronquial, inflamación e impactación mucoide que puede conducir a la formación de bronquiectasias, fibrosis, y compromiso respiratorio, cursa con asma, eosinofilia pulmonar y sanguínea e infiltrados pulmonares cambiantes[77].

Otra levadura de gran importancia clínica aislada fue *C. neoformans* variedad *grubii* (VNI/AFLP1), en siete pacientes inmunocomprometidos de los cuales, cinco eran portadores del HIV en fase sida y los otros dos estaban en tratamiento con corticosteroides, los dos sufrían LES y uno de ellos presentaba neutropenia.

Los estudios de biología molecular han determinado que el genotipo VNI/AFLP1 de *C. neoformans* var *grubii* es aislado con mayor frecuencia en pacientes HIV/sida de países latinoamericanos y en Colombia según la última encuesta nacional[22, 46].

Antes de la epidemia del HIV, la criptococosis era una infección sistémica infrecuente que afectaba a pacientes con inmunosupresión general asociada con el uso de corticosteroides, diabetes mellitus, enfermedad de Hodgkin, LES u otros tipos de la terapia inmunosupresora; muchos estudios indican que la incidencia de la

criptococosis se ha incrementado dramáticamente en las últimas dos décadas; más que 80 % de los casos de criptococosis en todo el mundo se han asociado con la infección del HIV[22, 78-80].

La literatura reporta que pese a ser la puerta de entrada, la afectación pulmonar por *C. neoformans* es infrecuente ya que puede igualmente colonizar vías respiratorias, pero se puede presentar un cuadro clínico de neumonía que consiste en fiebre, disnea y tos con expectoración y en más de la mitad de los pacientes que tienen $CD_4 < 100$ células/ μ l, además se aísla *Cryptococcus* en sangre y en el 90% se presenta meningitis criptocócica concomitante[7, 78].

En esta investigación se observó en los pacientes HIV/sida que el aislamiento del hongo se dio igualmente en LCR, lo que indica que desarrollaron infección diseminada al SNC, todos ellos tenían $CD_4 < 200$ células/ μ l, datos similares a un trabajo de Helou y colaboradores, donde se indica el hallazgo de este hongo en veintidós muestras de secreciones bronquial, coincidiendo el aislamiento en 19 casos con la comprobación de este microorganismo en otras muestras clínicas[81].

Cuatro de los pacientes no sabían de su situación de portadores del HIV en el momento de ingreso hospitalario, por lo anterior no habían recibido tratamiento antirretroviral, de estos pacientes dos estaban con falla renal y todos presentaban desnutrición.

En la criptococosis pulmonar, sólo en un 5 a 25% de los pacientes con sida padecen tos y disnea, algunos tienen dolor pleural y alteraciones radiológicas, en estos pacientes la mortalidad puede llegar hasta 42%, solamente el 5% de los pacientes son asintomáticos y sólo sufren molestias que semejan un cuadro gripal con febrícula o fiebre, tos, dolor pleural, malestar general y pérdida de peso, más tarde la fiebre se

vuelve continua, hay ataque al estado general, astenia, adinamia, pérdida de peso y tos productiva con expectoración mucoide, rara vez hemoptoica.[82]

Las manifestaciones pulmonares abarcan un amplio espectro que va desde hallazgos radiológicos asintomáticos hasta trastornos respiratorios agudos, pueden presentarse con nódulos, infiltrados lobares, intersticiales, patrón miliar, masas endobronquiales y cavitaciones, la forma localizada pulmonar puede afectar a personas normales o inmunosuprimidas siendo poco frecuente en las primeras. El antígeno polisacárido de *Cryptococcus* suele ser positivo en todos los casos y el cultivo del lavado broncoalveolar lo es en más del 90% de los pacientes inmunocomprometidos. Debido a la frecuencia de la infección diseminada en estos pacientes, se recomienda una evaluación sistemática incluyendo cultivos de sangre y líquido cefalorraquídeo[7, 82].

En este trabajo los signos y síntomas que presentaron los pacientes fueron, disnea (n=6), anorexia, tos con expectoración, anorexia y cefalea (n=5), náusea, adinamia y vómito (n=4), pérdida de peso, lesiones en mucosa oral por *Candida* spp y fiebre(n=3), lesiones cutáneas y confusión mental (n=2).

En cuanto a los paraclínicos, seis pacientes tenían recuento de leucocitos dentro de los valores normales, pero cuatro tenían linfocitos $>1.000/\mu\text{l}$, cuatro presentaban anemia y dos trombocitopenia; la radiografía de tórax fue normal en tres, patrón destructivo difuso (n=2), patrón intersticial difuso y patrón alveolar difuso (n=1); estudios indican que las manifestaciones clínicas son variadas e igualmente los resultados de radiografía de tórax[83-86]

También se observó que a pesar de que los pacientes manifestaron no tener contacto con palomas o sus excretas, cinco pacientes criaban otro tipo de aves como pollos y aves ornamentales.

Estudios ambientales indican que la paloma urbana *Columba livia*, es importante reservorio de este hongo, pero también se ha aislado de excretas de una gran diversidad de especies de aves, entre estos los pollos y aves ornamentales[87, 88].

En un estudio ambiental que se desarrolló en la ciudad de Popayán durante los años 2012 a 2013, se hizo el aislamiento de *C. neoformans* var. *grubii* serotipo A del tipo molecular VNI en un 96,7% en excretas de palomas y en 3,4 % de material vegetal[89].

Otra micosis oportunista que se presentó en cuatro pacientes fue la neumocistosis, en tres infectados por el HIV y en uno que recibía tratamiento con corticosteroides, ya que sufría de LES. La observación de *P. jirovecii* se dio en tres muestras de LBA y en un esputo con tinción de Giemsa.

Trabajos de investigación al respecto indican de la colonización por este hongo en alveolos pulmonares e igualmente se indica que la neumonía por *P.jirovecii* es una de las infecciones micóticas oportunistas más frecuentes en los pacientes con infección por HIV, es marcadora de sida, afecta a enfermos con $CD_4^+ < 200$ células/ μ l, en aquellos pacientes que no reciben o no responden al tratamiento TARGA, o en aquellos que no están diagnosticados y no se hace profilaxis. También puede afectar enfermos que padecen otro tipo de inmunodeficiencias como a los trasplantados o los que sufren de enfermedades malignas y reciben quimioterapia dentro de su esquema de tratamiento[6, 90].

Un trabajo de investigación en el sur de Brasil, entre agosto de 2012 y diciembre de 2012, indica una alta prevalencia de colonización por *P. jirovecii* en los pacientes positivos para el HIV ingresados en un hospital de tercer nivel, la colonización fue más frecuente entre los que tenían un recuento absoluto de $CD_4+\leq 200$ células / μ l; estos hallazgos sugieren que la población infectada por el HIV es un importante reservorio y fuente de infección por *P. jirovecii* y que la identificación de tales individuos pueden contribuir a las estrategias futuras para mejorar la atención de los pacientes infectados por el HIV[91].

En los pacientes HIV la presentación clínica es de carácter subagudo y con menor afectación de la oxigenación alveolar, las muestras de lavado broncoalveolar (LBA) presentan significativamente mayor número de organismos de *Pneumocystis* y menos neutrófilos que en los pacientes sin infección por este virus, lo que supone una mayor rentabilidad diagnóstica del esputo inducido y del lavado broncoalveolar en estos pacientes, con una sensibilidad de la tinción de Giemsa en infectados desde un 35 a 65%, mientras que en los no HIV la sensibilidad es de solo el 20%[92].

Los síntomas clásicos de esta neumonía son fiebre, tos seca y disnea de esfuerzo; el patrón radiológico típico es la presencia de infiltrados intersticiales bilaterales difusos, otros patrones radiológicos menos frecuentes son: nódulo solitario o nódulos múltiples, con infiltrados en los lóbulos pulmonares superiores, neumatoceles, neumotórax, o incluso la radiografía puede ser normal. En los casos de radiografía normal, la tomografía computarizada (TC) de alta resolución puede evidenciar un patrón en vidrio esmerilado[93, 94].

En este trabajo se encontró que los pacientes HIV que presentaron neumocistosis tenían un recuento de $CD_4+< 100$ células/ μ l, además todos presentaron candidiasis oral, dos de los pacientes no sabían que eran portadores del HIV al ingresar al hospital

y un paciente presentó lesiones tumorales en piel que fueron diagnosticados como sarcoma de Kaposi, ninguno recibía profilaxis con trimetoprima sulfametozaxol ni tratamiento antirretroviral; todos presentaron fiebre, adinamia, disnea. Los leucocitos estaban dentro de los parámetros normales con linfocitos < de 1000/ μ l y anemia; en la radiografía de toráx dos presentaban un patrón intersticial difuso y uno patrón en vidrio esmerilado.

En estos pacientes con neumocistosis, dos presentaron tos con expectoración y dos tos seca, los tres pacientes con sida murieron durante su estancia hospitalaria.

En un estudio realizado en la India en pacientes HIV hospitalizados, buscando predictores de muerte, encontraron que los predictores independientes de mortalidad fueron el recuento de CD₄+ \leq 200 células/ μ l, neumonía por *Pneumocystis*, candidiasis esofágica, neoplasia maligna y bacteriuria, el estar en tratamiento antirretroviral antes de la hospitalización se asoció con una menor mortalidad; recomiendan el diagnóstico precoz del HIV y el manejo adecuado de las infecciones oportunistas[95].

El paciente en tratamiento con corticosteroides, presentó tos sin expectoración sin otros síntomas sistémicos. Recientes investigaciones indican que en los pacientes con terapias inmunosupresoras, la colonización por este hongo es frecuente y son portadores asintomáticos en riesgo de desarrollar neumocistosis e igual pueden servir como reservorio para la propagación de la neumonía por transmisión de persona a persona; estos hallazgos sugieren la necesidad de quimioprofilaxis en pacientes inmunocomprometidos sin infección por el HIV, aunque su indicación y la duración son objeto de controversia[96].

Un hongo endémico de gran importancia clínica tanto en pacientes HIV/sida como en personas inmunocompetentes se aisló en cuatro pacientes, se trata de *H. capsulatum*,

en tres pacientes con sida y en una persona dedicada a la agricultura quien utilizaba el guano de los murciélagos que extraía de una cueva cerca de su casa como abono para sus cultivos, en quien se hizo diagnóstico de TB para lo cual recibió tratamiento.

Revisiones de tema, indican que desafortunadamente, la histoplasmosis es todavía ampliamente confundida con tuberculosis multirresistente, que conduce a numerosas muertes evitables, incluso si son fácilmente distinguibles; las nuevas herramientas de diagnóstico y los avances terapéuticos aún no han sido puestos a disposición de las regiones más endémicas, por lo tanto, las opciones terapéuticas adaptadas se pueden hacer mediante el uso de criterios clínicos y paraclínicos simples[97, 98].

En personas inmunocompetentes, quienes inhalan altas concentraciones de microconidios de *H. capsulatum*, suelen cursar con un cuadro agudo o subagudo, con una presentación clínica que incluye fiebre, escalofríos, mialgias, malestar general, dolor de cabeza, tos no productiva, que en algunas semanas puede resolverse o complicarse y causar insuficiencia respiratoria. En pacientes HIV que no reciben tratamiento antirretroviral la infección se presenta en un 55%, se reporta igualmente que un 97% a 100% presentan infiltrados pulmonares bilaterales, en los casos de diseminarse el antecedente de neumonía aguda es generalmente reconocido. La histoplasmosis diseminada es una amenaza para la vida, la infección generalmente se manifiesta por fiebre, pérdida de peso, tos no productiva y diarrea[28].

Las manifestaciones clínicas observadas en los pacientes con histoplasmosis en este trabajo son iguales a las descritas en la literatura[97, 99, 100], como son la fiebre, tos con expectoración, anorexia, adinamia, disnea, manifestaciones clínicas no específicas difícil de diferenciar de otro cuadro infeccioso respiratorio a nivel pulmonar e igualmente la infección por HIV en tres pacientes con recuento de CD₄ <+ a 200

células/ μ l, fue el principal factor de riesgo para la infección y diseminación por este hongo.

Se encontró trece pacientes HIV, de los cuales doce tenían recuento de CD₄⁺ < a 200 células/ μ l, lo que indica que estaban en fase sida, la frecuencia de hongos en estos casos fueron *H. capsulatum* (n=3), *P. jirovecii* (n=3), *C. neoformans* var *grubii* VNI (n=5), *C. glabrata* (n=1), datos que difieren del estudio realizado en Colombia, por el INS en pacientes HIV/sida entre octubre de 2007 y mayo de 2010, donde se incluyeron 336 pacientes, a nivel del tracto respiratorio se encontró que la frecuencia de hongos fueron *H. capsulatum* (n=1), *C. neoformans* (n=8), y *Candida* spp. (n=7)[101].

La alta frecuencia de infecciones micóticas oportunistas observadas en este trabajo, afectando el tracto respiratorio inferior en pacientes en fase sida con diseminación y muerte de los pacientes por falta de un diagnóstico temprano, profilaxis y tratamiento, indican la importancia de iniciar la terapia antirretroviral temprana para reconstituir el sistema inmunológico, dar profilaxis primaria con trimetoprima sulfametoxazol en pacientes con recuento de CD₄⁺ < de 200 células/ μ l e igualmente realizar la detección de antigenemia de *Cryptococcus* utilizado como predictor de criptococosis diseminada, control de tratamiento y cuidados en los pacientes[102, 103]. Todo esto es útil para reducir los desenlaces fatales como sucedió con estos pacientes.

Por último tenemos otro hongo considerado actualmente como causante de micosis endémica como lo es *C. gattii*, aislado de un paciente inmunocompetente, esta micosis es excepcional en personas con sistema inmune aparentemente normal.

Estudios de investigación sugieren que hay grandes diferencias en la respuesta inmune en infección por *Cryptococcus*, ya que *C. gattii* tiene generalmente mayor

capacidad de crecer dentro de los macrófagos que *C. neoformans*; estas cepas hiper virulentas muestran cambios en la expresión génica mitocondrial que se correlaciona estrechamente con el parasitismo de los macrófagos y la virulencia, esto se ha observado en un modelo de ratón, igualmente sugieren que la infección por *C. gattii* amortigua las respuestas inmunitarias Th₁/Th₁₇ mediadas por células dendríticas y regula la expresión de quimioquinas pulmonares lo que ocasiona una incapacidad para la inmunidad protectora en huéspedes inmunocompetentes[104, 105].

Datos clínicos/epidemiológicos sugieren que los pacientes infectados con *C. gattii* presentan principalmente enfermedad pulmonar, mientras que los infectados con *C. neoformans* comúnmente manifiestan meningoencefalitis. En un modelo murino se comparó la patogénesis de las dos especies utilizando las cepas de *C. neoformans* H99 y *C. gattii* R265; *C. neoformans* creció más rápidamente en el cerebro y causó la muerte por meningoencefalitis, mientras que *C. gattii* creció más rápido en los pulmones y causó la muerte sin producir meningoencefalitis fulminantes[106].

Varios estudios ambientales indican el aislamiento de *C. gattii* de material leñoso y huecos de los árboles en los parques, en los campus universitarios y en los parques zoológicos[107-109]. Estudios en Colombia demuestran su aislamiento de una variedad de árboles como almendros, acacias, eucalipto igualmente influenciado por las condiciones climáticas[39, 110-112].

La especie de *C. gattii*, se puede dividir en cuatro tipos moleculares VGI a VGIV, esto es significativo, ya que cada tipo molecular tiene características distintas, los tipos moleculares VGI y VGII, están más frecuentemente asociados con enfermedades en individuos inmunocompetentes, con brotes en América del Norte, del Pacífico Noroeste, en el Territorio del Norte de Australia en los aborígenes y en la provincia

central de Papúa y Nueva Guinea; por otra parte los tipos moleculares VGIII y VGIV parecen más comúnmente producir enfermedad en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo las personas con HIV/sida, con una serie de casos documentados en África y los Estados Unidos, los tipos moleculares VGIII y VGIV parecen ser similares a los perfiles epidemiológicos observado para las variedades de *C. neoformans* [29].

La cepa aislada en este paciente fue *C. gattii* VGII, que es el tipo molecular más frecuente aislado en Colombia, según lo indica el trabajo realizado por Escandón y colaboradores[113].

8. CONCLUSIONES

Este es el primer estudio realizado en el departamento del Cauca donde se hizo búsqueda activa de hongos a partir de muestras clínicas del tracto respiratorio inferior de pacientes con sintomatología en dos instituciones de salud de tercer nivel en la ciudad de Popayán. Cauca. Colombia.

La elaboración de una encuesta estructurada para consignar los datos clínicos y epidemiológicos de cada paciente fueron de gran ayuda, igualmente los otros exámenes paraclínicos para hacer la clasificación de las micosis diagnosticadas.

A nivel clínico se observó que las micosis pulmonares demostradas y la neumocistosis se detectaron en los pacientes que tenían factores de riesgo y enfermedades de base que permitieron el desarrollo de estas y su diseminación, como los enfermos con HIV/sida y en los que tenían tratamiento con corticosteroides y las micosis probables en los que sufrían de EPOC.

Se detectaron hongos tanto oportunistas como endémicos que afectaron una población de pacientes inmunosuprimidos e inmunodeficientes que desencadenaron infecciones sistémicas que llevaron a la muerte del 17.9% de estos.

A nivel epidemiológico se descubrió en el caso de la criptococosis que los pacientes referían contacto con otro tipo de aves, cuyas excretas pueden ser reservorios del hongo e igualmente al entrevistar los pacientes, en dos que desarrollaron histoplasmosis referían presencia de murciélagos cerca a sus sitios de vivienda, estos datos son muy importantes para hacer los diagnósticos presuntivos.

Las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes no son características de una micosis, por lo anterior se deben mirar los factores de riesgo clínicos y epidemiológicos para poder hacer un diagnóstico presuntivo, la confirmación se basa en estudios micológicos que pueden ser convencionales si no se dispone de otras herramientas tecnológicas de mayor sensibilidad.

Los métodos convencionales para detección de hongos a partir de muestras clínicas son engorrosos, requieren de tiempo para el aislamiento de los hongos y un entrenamiento para la observación e identificación microscópica.

9. RECOMENDACIONES

1. Como el departamento del Cauca es una zona endémica para TB, infección bacteriana que cursa un cuadro clínico pulmonar similar a algunas micosis, se recomienda que a los pacientes se les haga solicitud en conjunto de estudios micológicos que ayuden a confirmar o descartar una infección micótica.
2. Hacer seguimiento y concientizar a los pacientes diagnosticados como HIV seropositivos para que hagan su tratamiento antirretroviral, se alimenten bien y así evitar infecciones oportunistas y mortales en estos pacientes que desarrollan sida.
3. A los pacientes que reciban corticosteroides y sufran de EPOC si presentan sintomatología respiratoria, hacer búsqueda de hongos y tratamiento si se requiere para evitar complicaciones.
4. Las Instituciones de salud de tercer nivel deben implementar técnicas rápidas para diagnóstico micológico, por ejemplo detección de antígenos circulantes, los cuales son de gran ayuda diagnóstica.
5. Se recomienda a las entidades de salud pública hacer estudios epidemiológicos ambientales en búsqueda de hongos como el *H. capsulatum* y el complejo *C. neoformans/C. gattii*, que pueden causar micosis endémicas u oportunistas tanto en población inmunocompetente como en los inmunocomprometidos, para conocer las zonas endémicas.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. LeibundGut-Landmann, S., Wuthrich, M., M Hohl, T, *Immunity to fungi*. Current Opinion in Immunology, 2012. **24**: p. 449–458.
2. Lease, E.D., Alexander, B.D, *Fungal Diagnostics in Pneumonia*. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2011. **32**(6): p. 663-672.
3. Avery, R., *Antifungal Prophylaxis in Lung Transplantation*. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2011. **32**(6): p. 717-726.
4. Ramos-e-Silva, M., Oliveira Lima, CM., Casz Schechtman, R., et al, *Systemic mycoses in immunodepressed patients (AIDS)*. Clinics in Dermatology 2012. **30**: p. 616–627.
5. González, A., Tobón, AM, *Infecciones micóticas oportunistas en pacientes con VIH/SIDA*. Infectio 2006. **10**(4): p. 279-288.
6. Gilroy, S.A., Bennett, N. J, *Pneumocystis Pneumonia*. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2011. **32**(6): p. 775-782.
7. Brizendine, K.D., Pappas, P.G., Baddley, J. W, *Pulmonary Cryptococcosis*. Seminars In Respiratory And Critical Care Medicine, 2011. **32**(6): p. 727-734.
8. Anstead, G., Patterson, TF, *Endemic mycoses*. Clinical Mycology, 2009: p. 355-373.
9. Hage, C., Knox, KS., Wheat, LJ, *Endemic mycoses: Overlooked causes of community acquired pneumonia*. Respiratory Medicine, 2012. **106**: p. 769-776.
10. Pfaller, M.A., Diekema, D.J, *Epidemiology of Invasive Mycoses in North America*. Critical Reviews in Microbiology, 2010. **36**(1): p. 1-53.
11. Lopez Colombo, A., Tobón, A., Queiroz-Telles, F., et al, *Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America* Medical Mycology, 2011. **49**: p. 785-798.
12. Garcia-Vidal, C., Carratala, J, *Patogenia de la infección fúngica invasora*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2012. **30**(20): p. 1-8.
13. Romani, L., *Cell mediated immunity to fungi: a reassessment*. Medical Mycology, 2008. **46**: p. 515-529.
14. Romani, L., *Immunity to fungal infections*. Nature Reviews Immunology 2011. **11**: p. 275-288.
15. Steele, C., Wormley, FL, *Immunology of fungal infections: lessons learned from animal models*. CurrentOpinioninMicrobiology, 2012. **15**: p. 413–419.
16. Duarte Díaz, M., Crespo Silva, AM., León Pérez,D., et al, *Nutrición y función respiratoria*. Acta Medica, 2003. **11**(1): p. 26-37.
17. Frare, R., *Fungal infections in immunocompromised patients*. J Bras Pneumol, 2010. **36**(1): p. 142-147.
18. Soto Campos, J.G.d.C.O., D., *Micosis pulmonares*. Medicine, 2010. **10**(67): p. 4597-4604.
19. Hidalgo, A., *Radiología de las infecciones fúngicas invasoras del aparato respiratorio*. Rev Iberoam Micol, 2007. **24**: p. 14-18.
20. Orzechowski, M., Oliveira, FM., Severo, LC, *Diagnóstico laboratorial das micoses pulmonares*. J Bras Pneumol. , 2009. **35**(9): p. 907-919.
21. Frasés S., F.C., Sánchez M., Colom-Valiente MF, *Molecular epidemiology of isolates of the Cryptococcus neoformans species complex from Spain*. Rev Iberoam Micol, 2009. **26**(2): p. 112-117.
22. Escandón, P., Bedout, C., Lizarazo, J., Agudelo, C.I., Tobón, A., Bello, S., Restrepo, A., Castañeda, E, *Cryptococcosis in Colombia: Results of the national surveillance program for the years 2006-2010*. Biomédica, 2012. **32**: p. 386-398.
23. Buitrago, M.J., Cuenca-Estrella,M, *Epidemiología actual y diagnóstico de laboratorio de las micosis endémicas en España*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2012. **30**(7): p. 407-413.
24. Ashbee, H.R., Evans, E.G.V., Vivianii, M.A., et al, *Histoplasmosis in Europe: Report on an epidemiological survey from the European Confederation of Medical Mycology Working Group*. Medical Mycology 2008. **46**: p. 57-65.
25. Rojo Marcosa, G., Juan Cuadros González, JC., Arranz Casoa,A, *Enfermedades infecciosas importadas en España*. Med Clin (Barc). , 2008. **131**(14): p. 540-550.
26. Chakrabarti, A., Slavin,M.A *Endemic fungal infections in the Asia-Pacific region* Medical Mycology, 2011. **49**: p. 337–344.
27. Ferreira, M.S., Borges, A.S, *Histoplasmosis*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2009. **42**(2): p. 192-198.
28. McKinsey, D.S., McKinsey, J.P, *Pulmonary Histoplasmosis*. Seminars In Respiratory And Critical Care Medicine, 2011. **32**(6): p. 735-744.
29. Byrnes , E., Bartlett, K., Perfect, JR., et al, *Cryptococcus gattii: an emerging fungal pathogen infecting humans and animals*. Microbes and Infection, 2011. **13**: p. 895-907.

30. Cermeño, J.R., Isabel Hernandez, I., Cermeño, J.J., Godoy, G., Cermeño, J.J., Orella, Y., Blanco, Y., Cabello, I., Guzman, Y., Alcalá, F., García, T., Penna, S, *Epidemiological survey of histoplasmine and paracoccidioidine skin reactivity in an agricultural area in Bolivar state, Venezuela*. European Journal of Epidemiology, 2004. **19**: p. 189-193.
31. Fernández Andreu, C.M., Perurena Lancha, M.R., Illnait Zaragoza, M.T., Monroy Vaca, E., Martínez Machín, *Una actualización acerca de histoplasmosis*. Rev Cubana Med Trop 2011. **63**(3): p. 189-205.
32. Arango, M., Castañeda, E., Agudelo, C.I., De Bedout, C., Agudelo, C.A., Tobón, A., Linares, M., Valencia, Y., Restrepo, A, *Histoplasmosis: results of the Colombian National Survey, 1992-2008*. Biomédica, 2011. **31**(3): p. 344-356.
33. Calle, D., Rosero, DS., Orozco, LC., et al, *Paracoccidioidomycosis in Colombia: an ecologic study*. Epidemiol Infect, 2001. **126**: p. 309-315.
34. Torrado, E., Castañeda, E., De la Hoz, F., Restrepo, A, *Paracoccidioidomycosis: definición de las áreas endémicas de Colombia* Biomédica, 2000. **20**: p. 327-334
35. Welsh, O., Vera-Cabrera, L., Rendon, A., et al, *Coccidioidomycosis*. Clinics in Dermatology, 2012. **30**(573-591).
36. Filho, A.D., *Coccidioidomycosis*. J Bras Pneumol., 2009. **35**(9): p. 920-930.
37. Negroni, R., *Evolución de los conocimientos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la Coccidioidomycosis en las Américas*. Revista Argentina de Microbiología 2008. **40**: p. 246-256.
38. Control., C.f.D., *Emergence of Cryptococcus gattii-- Pacific Northwest 2004-2010*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010. **59**(28): p. 865-868.
39. Firacative, C., Torres, G., Rodríguez, MC., Escandón,, *First environmental isolation of Cryptococcus gattii serotype B, from Cúcuta, Colombia*. Biomédica, 2011. **31**: p. 118-123.
40. Quagliato Júnior R, G.T.A., Massucio RA, De Capitani EM, Rezende Sde M, Balthazar AB, *Association between paracoccidioidomycosis and tuberculosis: reality and misdiagnosis*. J Bras Pneumol, 2007. **33**(3): p. 295-300.
41. Hurtado Montalvo, J., Cerecer Callu, P., Esquer Zamorano, RA, *Diagnóstico diferencial de coccidioidomycosis y tuberculosis en el niño*. Enf Infec y Microbiol, 1999. **19**(4): p. 181-186.
42. Pato, A.M., Giusiano, G., Mangiaterra, M, *Paracoccidioidomycosis asociada a otras patologías respiratorias en un hospital de Corrientes, Argentina*. Revista Argentina de Microbiología, 2007. **39**: p. 161-165.
43. Cermeño, J.V., López, C., Fajardo M., Cermeño J. R, *Tuberculosis y micosis endémicas en una población indígena del Edo. Bolivar: San José de Kayama*. Med Interna (Caracas) 2007. **23**(4): p. 241-244.
44. INS, S., *Semana epidemiologica 53*. Boletín epidemiológico semanal 2015: p. 45.
45. Sánchez Reus, F., *Procesamiento de las muestras del tracto respiratorio inferior*. Rev Iberoam Micol, 2001. **5**: p. 1-12.
46. Meyer, W., Castañeda A., Jackson, S., et al, *Molecular Typing of IberoAmerican Cryptococcus neoformans isolates*. Emerg Infect Dis, 2003. **9**: p. 189-195.
47. De Alba I, A.A., *Risk Factors and Implications*. The Ochsner Journal 2014. **14**(4): p. 649-654.
48. González Del Castillo J, M.-S.F., Llinares P, Menéndez R, Mujal A, Navas E, Barberán J *Consensus guidelines for the management of community acquired pneumonia in the elderly patient*. Rev Esp Geriatr Gerontol, 2014. **49**(6): p. 279-291.
49. Li M, J.L., Tan R, Zhaojun L, Yin J, Qu H., *Risk factors for slowly resolving pneumonia in the intensive care unit* Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2014. **xx**: p. 1-9.
50. Amarís, P.O., *Congestive heart failure or Cor Pulmonale*. Rev Fac Med Univ Nac Colomb, 2006. **54**(4): p. 124-133.
51. Excellence, N.I.f.H.a.C., *Pneumonia Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults*. Clinical guideline 2014.
52. Wojkowska-Mach J, G.B., Romaniszyn D , Natkaniec J, Pobiega M , Adamski P, Grodzicki T, Kubicz D, Heczko P, *Age and other risk factors of pneumonia among residents of Polish long-term care facilities* International Journal of Infectious Diseases 2013: p. 37-43.
53. Montúfar FE, R.Z., Correa LT, Ortega H, Ortega J, Segura A, et al, *Características y comportamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) en adultos mayores (65 años) hospitalizados en el Valle de Aburrá, Antioquia, Colombia*. Infectio., 2006.
54. Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI), A.C.d.M.I.A., Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), *Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes* Infectio, 2013. **17**(1): p. 1-38.

55. Llorens P, M.J., Laghzaqui F, Martínez-Beloqui E, Pastor R, Marquina V et al, *Estudio epidemiológico de la neumonía adquirida en la comunidad diagnosticada en un servicio de urgencias: ¿influye el índice de Fine en la toma de decisiones?* Emergencias, 2009. **21**: p. 247-254.
56. Martin- Sanche FJ, c.J., *Geriatric Assessment a Key Tool in the Initial Management of the Elderly Patient with Community-Acquired Pneumonia*. Arch Bronconeumol 2015.
57. Wesemann T, N.H., Pflug M, Heppner H, Pientka L, Thiem U., *Pneumonia severity, comorbidity and 1-year mortality in predominantly older adults with community-acquired pneumonia: a cohort study*. Infect Dis. 2015 Jan 8;15(1):2. , 2015. **15**(1): p. 2-6.
58. Machado-alba JEn, I.B., Sepúlveda M, *Factores asociados a mortalidad por neumonía en un hospital de tercer nivel de Colombia* Acta Médica Colombiana, 2013. **38**(4): p. 233-238.
59. Colombia, M.d.S.D.G.d.P.y.P.R.d., *Definiciones programáticas para Tuberculosis adaptadas del documento "Definitions and reporting framework for tuberculosis"* Anexo Técnico 1., 2014.
60. Cruz, C.R., Vieille, O.P., Fuentes, H. D., et al, *Micosis pulmonares en pacientes de la Quinta Región. Período 2007-2010*. Rev Med Chile, 2012. **140**: p. 595-601.
61. León C, R.-S.S., Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al, *Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study*. Crit Care Med, 2009. **37**: p. 1624-1633.
62. León C, R.-S.S., Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, et al, *A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization*. Crit Care Med, 2006. **34**: p. 730-737.
63. (SEPAR), S.E.d.N.y.C.T., *Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad*. Archivos de Bronconeumología, 2005. **45**(5): p. 272-289.
64. Garnacho-Montero J, O.P., Alvarez-Lerma F, Alvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B,A et al, *Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient*. Rev Esp Quimioter 2013. **26**(2): p. 173-188.
65. Cortés JA, P.G., *Protocolo de estudio y manejo de pacientes con candidiasis sistémica en adultos* Infectio, 2012. **16**(3): p. 118-122.
66. De Bedout C, G.B., *Candida y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano* Infectio, 2010. **14**(S2): p. S159-S171.
67. Fernández-Serrano S, D.J., Garcia-Vidal C, Fernández-Sabé N, Carratalà J, Ana Fernández-Agüera A, et al, *effect of corticosteroids on the clinical course of community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial*. Critical Care, 2011. **15**: p. 2-9.
68. Rodríguez DA, P.A., *Infección asociada a catéter central por Cryptococcus laurentii en niño críticamente enfermo: a propósito de un caso y revisión del tema* Infectio, 2012. **16**(1): p. 72-74.
69. Kiertiburanakul S, S.S., Prachartam R, *Cryptococcus laurentii fungemia: A case report*. J Infect Dis Antimicrob Agents. , 2001. **18**: p. 112-114.
70. Furman-Kuklinska K, N.B., Mysliwiec M, *Fungaemia due to Cryptococcus laurentii as a complication of immunosuppressive therapy - a case report*. Advances in Medical Sciences, 2009. **54**: p. 116-119.
71. Krcméry V, K.A., Mardiak J, *Cryptococcus laurentii fungemia in a bone marrow transplant patient after prophylaxis with ketoconazole successfully treated with oral fluconazole*. Infection., 1997. **25**: p. 130.
72. Bulpa P, D.A., Sibille Y, *Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease* Eur Respir 2007. **30**: p. 782-800.
73. Vélez JD, R.-S.F., *Protocolo de estudio y manejo de pacientes con aspergilosis* Infectio, 2012. **16**(3): p. 114-117.
74. Segal, B., *Aspergillosis*. N Engl J Med. , 2009. **360**(18): p. 1870-1884.
75. Kousha M, T.R., Soubani AO., *Pulmonary aspergillosis: a clinical review*. Eur Respir Rev., 2011. **20**(121): p. 156-174.
76. Castón JJ, L.M., Rivero A, Casal M, Torre-Cisneros J., *Clinical factors associated with invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic pneumopathies and respiratory isolation of Aspergillus spp]*. Med Clin (Barc). 2012. **139**(15): p. 668-671.
77. Walsh, T., Marr, KA., Burik, JAV., Anaissie, EJ., Vicki A. Morrison, VA., Wingard, JR et al, *Treatment of Aspergillosis, Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America* Clin Infect Dis., 2008. **46**(3): p. 327-360.
78. Bittencourt Severo, C., Gazzoni, A.F., Severo, L.C, *Criptococose pulmonar*. J Bras Pneumol., 2009. **35**(11): p. 1136-1144.

79. Lizarazo J, C.O., Peña Y, Escandon P, Agudelo CI, Castañeda E., *Comparación de los hallazgos clínicos y de supervivencia entre pacientes VIH positivos y VIH negativos con criptococosis meníngea en un hospital de tercer nivel.* Acta Médica Colombiana 2012. **37**(2): p. 49-61.
80. Lindenberg ASC, C.M., Paniago AM, Lazera M, Moncada PM, Bonfim G et al, *Clinical and epidemiological features of 123 of cryptococcosis in Mato Grosso Do Sul, Brazil.* Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, 2008. **50**(2): p. 75-78.
81. Helou S, R.A., Arechavala A, Bianchi MI, Negroni R, *Criptococosis respiratoria en pacientes VIH positivos.* Rev Iberoam Micol, 1999. **16**: p. 126-129.
82. Smith, J.A., Kauffman, C A, *Pulmonary fungal infections.* Respirology, 2012. **17**: p. 913–926.
83. Balloul E, C.L., Molina JM , Cahite I , Wolff M , Saimot AG , Caubarrere I, *Pulmonary cryptococcosis during HIV infection. 15 cases.* Rev Mal Respir, 1997. **14**(5): p. 365-378.
84. Helou, S., Robles, A.M., Arechavala, A., Bianchi M.I., Negroni, R, *Criptococosis respiratoria en pacientes VIH positivos.* Rev Iberoam Micol 1999. **16**: p. 126-129.
85. Zhang Y, L.N., Zhang Y, Li H, Chen X, Wang S, et al, *Clinical analysis of 76 patients pathologically diagnosed with pulmonary cryptococcosis.* Eur Respir J, 2012. **40**(5): p. 1190-2000.
86. De Vivero A , S.M., Ojeda P MD, Carrillo J., *Criptococosis pulmonar: revisión de 20 años de experiencia Hospital Santa Clara E.S.E.* REv Colom Neumol, 2004. **16**(1): p. 36-41.
87. Rosario I, A.B., Colom F, *La Paloma y Otras Aves Como reservorio de Cryptococcus spp.* Revista Iberoamericana de Micología, 2008. **25**(1): p. S13-S18.
88. Filiul WF; Wanke III B; Agüena SM, V.V., Macedo RC, Lazéra M., *Cativeiro de aves como fonte de Cryptococcus neoformans na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil* Rev. Soc. Bras. Med. Trop, 2002. **35**(6): p. 591-595.
89. Castillo, P., Ruíz K., Anaconda, C., González C, FE., Vásquez, LR., Escandón P, *Cryptococcus neoformans var.grubii en fuentes ambientales de la ciudad de Popayán: una región con baja incidencia de criptococosis* Biomédica, 2013. **33**(2): p. 37-69
90. Huang, L., Cattamanchi, A., Davis, JL., et al., *HIV-Associated PCP* Proceedings of the American Thoracic Society 2011. **8**: p. 294-300.
91. Pereira RM., M.A., Zimmerman RA., Antunes DB., Zinn VF., Friaza V. et al, *High prevalence of Pneumocystis jirovecii colonization among HIV-positive patients in southern Brazil.* Med Mycol, 2014. **52**(8): p. 804-809.
92. Limper, A., *The Changing Spectrum of Fungal Infections In Pulmonary and Critical Care Practice* Proceedings of the american thoracic society 2010. **7**: p. 163-168.
93. Estébanez-Munoz , M., Soto-Abánades,C I , Ríos-Blancoc JJ., Arribas JR, *Actualización en la patología pulmonar relacionada con la infección VIH.* Arch Bronconeumol. , 2012. **48**(4): p. 126–132.
94. Cortés-Télles, J.H., FJ., Peña Mirabal ES., *Neumonía por Pneumocystis jirovecii en pacientes con VIH* Neumol Cir Torax, 2011. **3**: p. 165-171.
95. Shahrin L, L.D., Matin N, Pervez MM, Azim T, Bardhan PK et al *Characteristics and predictors of death among HIV-infected patients hospitalized in a country of low HIV : Bangladesh.* PLoS One 2014. **9**(12): p. 1-12.
96. Tasaka S , T.H., *Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies.* J Infect Chemother, 2012. **18**(6): p. 793-806.
97. Adenis AA, A.C., Couppié P., *Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New Developments and Remaining Gaps.* Curr Trop Med Rep., 2014. **1**: p. 119-128.
98. Adenis, A., Nacher, M., Hanf, M., Basurko, C., Dufour, J., Huber, F., et al, *Tuberculosis and Histoplasmosis among Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients: A Comparative Study* Am J Trop Med Hyg, 2014. **90**: p. 216-223.
99. Abidon, M., *Histoplasmosis.* J Bras Pneumol., 2009. **35**(11): p. 1145-1151.
100. Elorza, M., Atehortúa, S., Garcés, C., et al, *Histoplasmosis diseminada en niños inmunocompetentes: reporte de dos casos en el departamento de Antioquia y revisión de la literatura.* Infectio, 2011. **15**(3): p. 191-197.
101. Castro-Jiménez, M., Rey-Benito, GJ., Duque-Beltrán, S., et al, *Diagnóstico de micosis oportunistas en pacientes con VIH/sida: un estudio de casos en Colombia.* Infectio, 2011. **15**(2): p. 92-97.
102. Castañeda E., L.J., *Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis.* Infectio, 2012. **16**(Supl 3): p. 123-125.
103. Escandon P., L.J., Agudelo CI., Chiller., Castañeda E., *Evaluation of a rapid lateral flow immunoassay for the detection of cryptococcal antigen for the early diagnosis of cryptococcosis in HIV patients in Colombia* Medical Mycology 2013. **51**: p. 765–768.

104. Gibson JF, J.S., *Immunity to Cryptococcus neoformans and C. gattii during cryptococcosis Fungal Genetics and Biology* Hongos Genet Biol. , 2014: p. 1087-1845.
105. Angkasekwinai P, S.N.S.O., Fungkrajai M, Wang YH, Chayakulkeeree M, Ngamskulrungrroj P et al, *Cryptococcus gattii infection dampens Th1 and Th17 responses by attenuating dendritic cell function and pulmonary chemokine expression in the immunocompetent hosts.* Infect Immun. , 2014. **82**(9): p. 3880-3890.
106. Ngamskulrungrroj, P., Chang, Y., Sionov, E., Kwon-Chunga KJ, *The Primary Target Organ of Cryptococcus gattii Is Different from That of Cryptococcus neoformans in a Murine Model.* 2012. **3**(3): p. 103-112.
107. Springer DJ, C.V., *Projecting Global Occurrence of Cryptococcus gattii* Emerging Infectious Diseases 2010. **16**(1): p. 14-20.
108. Malliaris SD, S.J., Casadevall A, *Cryptococcus neoformans var. gattii can exploit Acanthamoeba castellanii for growth.* MedMycol, 2004. **42**: p. 149-158.
109. Baltazar LDM, R.M., *First isolation of Cryptococcus gattii from the environment in the State of Espírito Santo. .* Rev. Soc. Bras. Med., 2008. **41**: p. 449-453.
110. Granados DP, C.E., *Influencia de las condiciones climáticas en el aislamiento de los miembros del complejo Cryptococcus neoformans de árboles en Colombia 1.992-2.004.* Res FEMS levadura., 2006. **6**(4): p. 636-644.
111. Callejas A, O.N., Rodriguez MC, Castañeda E, *First isolation of Cryptococcus neoformans var. gattii, serotype C, from the environment in Colombia.* Med Mycol 1998. **36**: p. 341-344.
112. Escandón, P., Quintero, E., Granados, D., Huérfano, S., Ruiz A., Castañeda, E, *Aislamiento de Cryptococcus gattii serotipo B a partir de detritos de Eucalyptus spp. en Colombia.* Biomédica, 2005. **25**: p. 390-397.
113. Escandón P, S.A., Martínez M , Meyer W , E Castañeda, *Molecular epidemiology of clinical and environmental isolates of the Cryptococcus neoformans species complex reveals a high genetic diversity and the presence of the molecular type VGII mating type a in Colombia.* FEMS Yeast Res 2006; **6**: 625-635 FEMS levadura Res 2006. **6**(4): p. 625-635.

11. ANEXOS

TITULO DEL PROYECTO
PERFIL CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO DE LAS MICOSIS PULMONARES EN SINTOMATICOS RESPIRATORIOS QUE ASISTEN A ALGUNAS INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD (IPS) DEL CAUCA, COLOMBIA

Anexo N° 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO (Para pacientes mayores de 18 años)

PROPÓSITO DEL ESTUDIO:

Usted está siendo invitado(a) a participar en un estudio que está llevando a cabo el grupo de investigación CEMPA de la Universidad del Cauca, en pacientes con tos por más de quince días, que asistan a consulta médica o estén hospitalizados, con el propósito de ayudarlo en su diagnóstico clínico con la realización de estudios de laboratorio en búsqueda de hongos en muestras respiratorias, ya que los hongos pueden desarrollarse en el medio ambiente, por lo que usted puede estar colonizado o estar en contacto permanente con ellos y si están afectados sus mecanismos de defensa puede desarrollarle a nivel pulmonar un cuadro clínico generalmente crónico, cuya presentación clínica puede hacer pensar en una tuberculosis y si no se hace un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado pueden llevarlo a complicaciones de su salud..

Este trabajo tiene como objetivos detectar los hongos que más frecuente causan infección pulmonar y conocer la epidemiología de las micosis respiratorias en el departamento del Cauca, ya que se desconoce el impacto en salud pública de estas infecciones y además tendría utilidad para direccionar acciones preventivas que permita minimizar la posible exposición e infección por los hongos en esta región.

El presente documento le informará sobre los procedimientos a seguir para el desarrollo de la investigación, los riesgos que conllevaría para usted, e información adicional que usted debe conocer. Si tiene preguntas sobre este documento o encuentra palabras que no son claras, por favor pregunte a la persona que lo está atendiendo, que con mucho gusto le responderé todas sus dudas.

PROCEDIMIENTOS:

Para participar en esta investigación, usted tiene que firmar este consentimiento; en este estudio se incluyen pacientes con tos y con o sin secreciones por más de 15 días y el médico le solicite los estudios de laboratorio de muestras respiratorias en búsqueda de hongos como posible agente etiológico de sus signos y síntomas; una vez usted acepte participar, debe llevar o enviar al laboratorio tres muestras de esputo en días diferentes o la muestra clínica correspondiente, según las recomendaciones que se le darán en forma escrita y contestar una encuesta para conocer sus características sociodemográficas, estado de salud y características epidemiológicas como tipo de trabajo, tenencia de animales, exposición a excretas de aves y murciélagos, tipo de árboles cerca a sitio de residencia y trabajo.

Las muestras respiratorias serán procesadas en los laboratorio de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca, los resultados de laboratorio les serán entregados en forma impresa personalmente o a quien usted autorice para que se los lleve al médico que lo atiende.

RIESGOS E INCOMODIDADES:

La recolección de la muestra de esputo o el esputo inducido representa un riesgo mínimo para usted, ya que la recolección del esputo lo puede hacer usted mismo(a), la cual debe ser la primera expectoración de la mañana, previo lavado de la boca con agua tibia, luego debe tratar de realizar un desgarre profundo desde el fondo de los pulmones, evitar la saliva, la muestra(esputo) debe recogerlo en un frasco estéril de boca ancha (se consigue en la farmacia) y llevarlo o enviarlo rápidamente al laboratorio, si no puede expectorar puede hacer nebulizaciones con solución salina, que consiste en colocar una olla con agua hervida con sal sobre una mesa e inclinarse sobre la misma, tapar la cabeza con una toalla y aspirar el vapor bien profundo durante 15 o 20 minutos y luego se debe

toser para obtener la muestra de esputo, con mucho cuidado de no irse a quemar. Las otras muestras respiratorias como el lavado broncoalveolar, líquido pleural y biopsias serán recolectadas por un procedimiento clínico a cargo del médico tratante.

BENEFICIOS PARA USTED

Los beneficios para usted serán los siguientes:

- a) Los exámenes de laboratorio que se le realizaran a las muestras de secreción respiratoria, determinara si la infección que padece en los pulmones es causado por hongos o no.
- b) Si es causado es por algún tipo de hongo, el médico que lo atiende le formulara un tratamiento acorde al agente, que deberá ser suministrado por la EPS a la cual usted este afiliado
Al relacionar el hongo con su estado clínico, factores de riesgo y tipo de exposición, podremos darle las recomendaciones para evitar que pueda afectarlo nuevamente.

COSTOS PARA USTED

No se generara ningún costo para usted, en caso de que decida participar en el estudio, los costos de la realización del estudio de laboratorio de las muestras de secreción respiratoria, serán asumidos por el grupo de investigación.

PAGO POR PARTICIPAR EN ESTA INVESTIGACION

No le cobrarán ni cobrara ningún dinero por participar en el estudio.

ALTERNATIVAS

Usted tiene como alternativa no participar en el estudio, y que los estudios de que ha solicitado el médico, le sean realizados por otro laboratorio.

CONFIDENCIABILIDAD:

Con la firma del consentimiento informado, usted autoriza a la investigadora principal a tener acceso a la información suministrada en la encuesta, así como a su historia clínica para obtener información estrictamente requerida para el estudio. Los investigadores respetaremos la confidencialidad de su información acorde a las regulaciones legales establecidas para ello, ya previamente conocidas y aceptadas por usted al ingresar al estudio.

Usted puede tener la seguridad de que la información que usted suministre se mantendrá bajo absoluta confidencialidad entre usted y el grupo de investigación y no será relacionada en ningún momento con su nombre ante terceros, manteniendo así en secreto la información que usted nos proporcione y se guardarán privacidad acerca de los registros que puedan identificarlo, hasta donde lo permita la ley. Para fines únicamente estadísticos, en la encuesta que usted conteste se utilizará un código asignado para el estudio y NO serán marcados con su nombre, adicionalmente, a esta información no podrán acceder personas diferentes a los investigadores del estudio, igualmente, en ningún caso su nombre aparecerá en publicación alguna o informe que resulte. Además, dicha información podrá ser utilizada para otros estudios relacionados y desarrollados por los mismos investigadores de este, previa aprobación del comité de ética que autorizó esta investigación, en dicho caso, los investigadores no podrán tener acceso a su nombre, únicamente a sus respuestas. En el caso de que se requiera recolectar muestras ambientales de su sitio de vivienda o de trabajo, el grupo de investigación podrá recolectar dichas muestras, ya que dicha información son un aporte importante a esta investigación.

SU PARTICIPACION ES VOLUNTARIA

Su participación en este estudio es voluntaria, usted tiene derecho a decidir no participar o a retirarse del estudio en cualquier momento, sin que ello crea perjuicios para continuar con su cuidado y tratamiento por parte de la IPS/EPS al cual está afiliado.

Si usted decide participar en esta investigación en forma libre y voluntaria, bajo las condiciones antes mencionadas, por favor firme o coloque la huella (solamente en caso de no saber o no poder firmar) de su dedo índice derecho en el espacio correspondiente. Usted recibirá una copia del presente documento el cual consta de tres (3) páginas. Si usted decide no participar, respetaremos su decisión y, como alternativa, le ofrecemos las mejores recomendaciones para su salud.

A QUIEN CONTACTAR PARA RESPONDER A SUS PREGUNTAS:

Si usted tiene preguntas o preocupaciones relacionadas con el estudio, favor comunicarse con la doctora Fabiola E González C del Grupo de Investigación Centro de Estudios en Microbiología y Parasitología (CEMPA), en el laboratorio de Microbiología de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. Carrera 6 No.13N-50 Tel: 8209900 ext 2729 correo electronico:fegonza@unicauca.edu.co

DECISION DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

Yo _____ identificado con C.C. _____

Dejo constancia, que a mí se me explicó, tuve la oportunidad de hacer preguntas, estuve conforme con las respuestas y estoy de acuerdo en participar en el estudio, también para que mis muestras sean procesadas en el laboratorio de microbiología de la Universidad del Cauca y si es necesario se recolecten muestras ambientales(excretas de aves, de murciélagos o detritus de árboles) cerca de mi vivienda o del sitio de mi trabajo, siempre y cuando estas pudieran aportar conocimientos al respecto, por lo tanto firmo o coloco mi huella digital para ingresar al estudio.

	Nombre (en letra clara)	Lugar y fecha (día/mes/año)	Firma	huella digital
Participante				
Médico o su delegado				

Testigos

Observé el proceso de consentimiento. El potencial participante, o su padre o acudiente, leyó este formato (o le ha sido leído), tuvo oportunidad de hacer preguntas, estuvo conforme con las respuestas y firmó ó colocó su huella digital) para ingresar al estudio.

FIRME (O COLOQUE SU HUELLA DIGITAL) ABAJO

	Nombre (en letra clara)	Lugar y fecha (día/mes/año)	Firma	Huella digital
Testigo				
Dirección:		Parentesco		

	Nombre (en letra clara)	Lugar y fecha (día/mes/año)	Firma	Huella digital
Testigo				
Dirección:		Parentesco		

***UNA COPIA DE ESTE DOCUMENTO LE SERÁ ENTREGADA A USTED ***

TITULO DEL PROYECTO
PERFIL CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO DE LAS MICOSIS PULMONARES EN SINTOMATICOS RESPIRATORIOS QUE ASISTEN A ALGUNAS INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD (IPS) DEL CAUCA, COLOMBIA

Anexo 2. ASENTIMIENTO INFORMADO (Para pacientes entre 15 a 18 años)

PROPÓSITO DEL ESTUDIO:

Usted está siendo invitado(a) a participar en un estudio que está llevando a cabo el grupo de investigación CEMPA de la Universidad del Cauca, en pacientes con tos por más de quince días, que asistan a consulta médica o estén hospitalizados, con el propósito de ayudarlo en su diagnóstico clínico con la realización de estudios de laboratorio en búsqueda de hongos en muestras respiratorias, ya que los hongos pueden desarrollarse en el medio ambiente, por lo que usted puede estar colonizado o estar en contacto permanente con ellos y si están afectados sus mecanismos de defensa puede desarrollarle a nivel pulmonar un cuadro clínico generalmente crónico, cuya presentación clínica puede hacer pensar en una tuberculosis y si no se hace un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado pueden llevarlo a complicaciones de su salud.

Este trabajo tiene como objetivos detectar los hongos que más frecuente causan infección pulmonar y conocer la epidemiología de las micosis respiratorias en el departamento del Cauca, ya que se desconoce el impacto en salud pública de estas infecciones y además tendría utilidad para direccionar acciones preventivas que permita minimizar la posible exposición e infección por los hongos en esta región.

El presente documento le informará sobre los procedimientos a seguir para el desarrollo de la investigación, los riesgos que conllevaría para usted, e información adicional que usted debe conocer. Si tiene preguntas sobre este documento o encuentra palabras que no son claras, por favor pregunte a la persona que lo está atendiendo, que con mucho gusto le responderé todas sus dudas.

PROCEDIMIENTOS:

Para participar en esta investigación, usted tiene que firmar este consentimiento; en este estudio se incluyen pacientes con tos y con o sin secreciones por más de 15 días y el médico le solicite los estudios de laboratorio de muestras respiratorias en búsqueda de hongos como posible agente etiológico de sus signos y síntomas; una vez usted acepte participar, debe llevar o enviar al laboratorio tres muestras de esputo en días diferentes o la muestra clínica correspondiente, según las recomendaciones que se le darán en forma escrita y contestar una encuesta para conocer sus características sociodemográficas, estado de salud y características epidemiológicas como tipo de trabajo, tenencia de animales, exposición a excretas de aves y murciélagos, tipo de árboles cerca a sitio de residencia y trabajo.

Las muestras respiratorias serán procesadas en los laboratorio de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca, los resultados de laboratorio les serán entregados en forma impresa personalmente o a quien usted autorice para que se los lleve al médico que lo atiende.

RIESGOS E INCOMODIDADES:

La recolección de la muestra de esputo o el esputo inducido representa un riesgo mínimo para usted, ya que la recolección del esputo lo puede hacer usted mismo(a), la cual debe ser la primera expectoración de la mañana, previo lavado de la boca con agua tibia, luego debe tratar de realizar un desgarre profundo desde el fondo de los pulmones, evitar la saliva, la muestra(esputo) debe recogerlo en un frasco estéril de boca ancha (se consigue en la farmacia) y llevarlo o enviarlo rápidamente al laboratorio, si no puede expectorar puede hacer nebulizaciones con solución salina, que consiste en colocar una olla con agua hervida con sal sobre una mesa e inclinarse sobre la

misma, tapar la cabeza con una toalla y aspirar el vapor bien profundo durante 15 o 20 minutos y luego se debe toser para obtener la muestra de esputo, con mucho cuidado de no irse a quemar. Las otras muestras respiratorias como el lavado broncoalveolar, líquido pleural y biopsias serán recolectadas por un procedimiento clínico a cargo del médico tratante.

BENEFICIOS PARA USTED

Los beneficios para usted serán los siguientes:

- a) Los exámenes de laboratorio que se le realizaran a las muestras de secreción respiratoria, determinara si la infección que padece en los pulmones es causado por hongos o no.
- b) Si es causado es por algún tipo de hongo, el médico que lo atiende le formulara un tratamiento acorde al agente, que deberá ser suministrado por la EPS a la cual usted este afiliado
- c) Al relacionar el hongo con su estado clínico, factores de riesgo y tipo de exposición, podremos darle las recomendaciones para evitar que pueda afectarlo nuevamente.

COSTOS PARA USTED

No se generara ningún costo para usted ni su familia, en caso de que decida participar en el estudio, los costos de la realización del estudio, serán asumidos por el grupo de investigación.

PAGO POR PARTICIPAR EN ESTA INVESTIGACION

No le cobrarán ni cobrara ningún dinero por participar en el estudio.

ALTERNATIVAS

Usted tiene como alternativa no participar en el estudio, y que los estudios de que ha solicitado el médico, le sean realizados por otro laboratorio.

CONFIDENCIABILIDAD:

Con la firma del asentimiento informado, usted o sus padres autorizan a la investigadora principal a tener acceso a la información suministrada en la encuesta, así como a su historia clínica para obtener información estrictamente requerida para el estudio. Los investigadores respetaremos la confidencialidad de su información acorde a las regulaciones legales establecidas para ello, ya previamente conocidas y aceptadas por usted al ingresar al estudio.

Usted puede tener la seguridad de que la información que usted suministre se mantendrá bajo absoluta confidencialidad entre usted y el grupo de investigación y no será relacionada en ningún momento con su nombre ante terceros, manteniendo así en secreto la información que usted nos proporcione y se guardarán privacidad acerca de los registros que puedan identificarlo, hasta donde lo permita la ley. Para fines únicamente estadísticos, en la encuesta que usted conteste se utilizará un código asignado para el estudio y NO serán marcados con su nombre, adicionalmente, a esta información no podrán acceder personas diferentes a los investigadores del estudio, igualmente, en ningún caso su nombre aparecerá en publicación alguna o informe que resulte. Además, dicha información podrá ser utilizada para otros estudios relacionados y desarrollados por los mismos investigadores de este, previa aprobación del comité de ética que autorizó esta investigación, en dicho caso, los investigadores no podrán tener acceso a su nombre, únicamente a sus respuestas.

SU PARTICIPACION ES VOLUNTARIA

Su participación en este estudio es voluntaria, usted tiene derecho a decidir no participar o a retirarse del estudio en cualquier momento, sin que ello crea perjuicios para continuar con su cuidado y tratamiento por parte de la IPS/EPS al cual está afiliado.

Si usted decide participar en esta investigación en forma libre y voluntaria, bajo las condiciones antes mencionadas, por favor firme o coloque la huella (solamente en caso de no saber o no poder firmar) de su dedo índice derecho en el espacio correspondiente. Usted recibirá una copia del presente documento el cual consta de tres (3) páginas. Si usted decide no participar, respetaremos su decisión y, como alternativa, le ofrecemos las mejores recomendaciones para su salud.

A QUIEN CONTACTAR PARA RESPONDER A SUS PREGUNTAS:

Si usted tiene preguntas o preocupaciones relacionadas con el estudio, favor comunicarse con la doctora Fabiola E González C del Grupo de Investigación Centro de Estudios en Microbiología y Parasitología (CEMPA), en el laboratorio de Microbiología de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. Carrera 6 No.13N-50 Tel: 8209900 ext 2729 correo electronico:fegonza@unicauca.edu.co

DECISION DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

Yo _____ identificado con T.I _____

Dejo constancia, que a mí se me explicó, tuve la oportunidad de hacer preguntas, estuve conforme con las respuestas y estoy de acuerdo en participar en el estudio, también para que mis muestras sean procesadas en el laboratorio de microbiología de la Universidad del Cauca, por lo tanto firmo o coloco mi huella digital para ingresar al estudio.

	Nombre (en letra clara)	Lugar y fecha (día/mes/año)	Firma	huella digital
Participante				
Médico o su delegado				

Testigos

Observé el proceso de consentimiento. El potencial participante, o su padre o acudiente, leyó este formato (o le ha sido leído), tuvo oportunidad de hacer preguntas, estuvo conforme con las respuestas y firmó ó colocó su huella digital) para ingresar al estudio.

FIRME (O COLOQUE SU HUELLA DIGITAL) ABAJO

	Nombre (en letra clara)	Lugar y fecha (día/mes/año)	Firma	Huella digital
Testigo				
Dirección:		Parentesco		

	Nombre (en letra clara)	Lugar y fecha (día/mes/año)	Firma	Huella digital
Testigo				
Dirección:		Parentesco		

*****UNA COPIA DE ESTE DOCUMENTO LE SERÁ ENTREGADA A USTED *****

Anexo 3. ENCUESTA PARA SINTOMATICOS RESPIRATORIOS EN ALGUNAS INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD (IPS) DEL CAUCA, COLOMBIA

Código: _____ Fecha: _____ IPS _____

Datos Sociodemográficos del paciente

Año de nacimiento: _____ Edad: _____ Sexo: 1.M (), 2.F () N° documento de identidad: _____
 Municipio de residencia: _____ 1.Área urbana: (), 2. Área rural () Nombre Vereda: _____
 Estado conyugal: 1.Soltero (), 2.Casado (),3.Unión libre(),4.Viudo ().
 Pertenencia étnica: 1.Mestizo(),2.Gitano(),3.Afro(),4.Raizales(),5.Indígena(),6.Otro _____
 Estrato: 1.(), 2. (), 3. (), 4. (), 5. (), 6. (), 7.NA ()
 Ocupación actual: 1.Agricultura (),2.Ganadería(),3.Pesca(),4.Empleado (),5. Ama de casa (),
 6.Constructor (),7.Comerciante(),8.Estudiante(), 9.Desempleado(),10. Otro _____
 Último año de educación aprobado:1. _____ 2.Analfabeta ().
 Régimen de seguridad social: 1. Contributivo (),2.Subsidiado(),3.Régimen especial(): Cual: _____
 No Afiliado ()/ Nombre de la EPS afiliado: _____

Datos clínicos del paciente:

Examen Físico:	Valor	
1.Peso		Fecha de inicio de síntomas respiratorios: _____ Hospitalizado: 0.No ()/1.Si() Hace cuánto ha estado hospitalizado: 1.Menos de una semana(),2.Una semana(), 3.Dos a tres semanas(),4.Uno a tres meses(),5.Más de 3 meses. Si es paciente ambulatorio requiere hospitalización: 0.No()1.Si(). En tratamiento con antimicóticos de uso sistémico en el momento:0.No(),1.Si() Fecha última dosis: _____ Nombre genérico _____ Profilaxis actual con Trimetoprima sulfametoxazole: 0.No (), 1.Si (), 2.No requiere().En tratamiento actual con antirretroviral: 0.No(), 1.Si(),3.No requiere(). En Tratamiento regular con antirretrovirales en el último año: 0.No(),1.Si() Antecedente de TBC:0.No()
2.Talla		
3.Índice de masa corporal(IMC)		
4.Presión arterial		
5.Pulso		
6.Temperatura		

Manifestaciones clínicas: Cefalea: 0.No()1.Si(). Nauseas:0.No()1.Si().Vómito:0.No()1.Si().
 Fiebre:0.No()1.Si(). Confusión o cambios mentales:0.No()1.Si(). Tos (de 15 ó más días de evolución con
 expectoración):0.No()1.Si().Tos (de 15 ó más días de evolución sin expectoración):0.No()1.Si().
 Hemoptisis:0.No()1.Si(). Anorexia:0.No()1.Si(). Adinamia:0.No()1.Si(). Disnea:0.No()1.Si(), Dolor
 pleurítico:0.No()1.Si(). Pérdida de visión:0.No()1.Si(). Pérdida de peso:0.No()1.Si(). Inflamación ganglios
 linfáticos:0.No()1.Si(). Lesiones en mucosa oral: 0.No()1.Si(): tipo de lesión: _____
 Lesiones de piel de origen infeccioso:0.No()1.Si(), tipo de lesiones cutáneas: 1.Maculas(), 2. Pápulas(),
 Tumoraciones(),Ulceras(), Otra (especificar): _____

Valores del último hemograma: Recuento de leucocitos: _____ Neutrofilos por mm: _____ Linfocitos por
 mm: _____ Eosinofilos: _____ Hemoglobina: _____ Hematocrito: _____ Recuento de plaquetas: _____ VSG _____
 Citometria: Recuento CD4: _____ Recuento de CD8 _____ No dato()

Radiografía de Tórax (Fecha: _____) 1. Normal(). 2. Anormal()
1. Infiltrados alveolares(). 2. Infiltrados intersticiales(). 3. Cavitaciones(). 4. Derrame pleural().
5. Calcificaciones(). 6. Masa pulmonar(). 7. Otra(especificar): _____

Factores clínicos asociados: Infección por VIH: 0.No(), 1.Si(), Si la respuesta es **Si** hace cuanto se hizo el diagnóstico: _____
Uso de corticosteroides en el último mes: 0.No() 1.Si().
Uso de antibióticos en los últimos quince días: 0.Si() 1.No() Cual(es): _____
Enfermedad autoinmune: 0.No() 1.Si() Cual: _____
Trasplante: 0.No() 1.Si() Órgano trasplantado: _____, Tumor sólido: 0.No() 1.Si() Tipo de tumor: _____ Ha sido sometido a tratamiento de quimioterapia en el último mes: 0.No() 1.Si().
Malignidad hematológica: 0.No() 1.Si() tipo de malignidad: _____, Diabetes mellitus: 0.No() 1.Si(),
Neutropenia: 0.No() 1.Si(), Cirrosis hepática: 0.No() 1.Si(), Falla renal crónica: 0.No() 1.Si()
Sarcoidosis: 0.No() 1.Si(), Cáncer pulmonar: 0.No() 1.Si(), Desnutrición: 0.No() 1.Si(),
Enfermedad Obstructiva crónica (EPOC): 0.No() 1.Si(), Otro: _____

Datos epidemiológicos: En su sitio de vivienda/trabajo o estudio anidan grupos de palomas: 0.No() 1.Si(). Cerca de su sitio de vivienda/trabajo/estudio anidan otros grupos de aves: 0.No() 1.Si()
, Nombre(s) _____ Tiene cría de aves en su casa: 0.No() 1.Si(),
Cual: 1. pollos(), 2. gallinas(), 3. Patos(), 4. aves ornamentales(), palomas(). En su sitio de vivienda/trabajo/estudio hay presencia de murciélagos: 0.No() 1.Si(). Ha visitado cuevas donde hay murciélagos durante el último mes: 0.No() 1.Si(). Hay presencia de armadillos cerca de su vivienda o sitio de trabajo: 0.No() 1.Si(), 3. No sabe().
Ha realizado remoción de Tierra en el último mes: 0.No() Si(). Trabaja cultivando café: 0.No() 1.Si(). Ha trabajado en tala de árboles en el último mes: 0.No() 1.Si().
Ha realizado demolición de casas o edificios en el último mes: 0.No() 1.Si(). Cocino con leña alguna vez en su vida 0.No() 1.Si(). Ha sido Fumador: 0.No() 1.Si(). Hace cuanto: _____. Ha estado expuesto a algún tipo de humo durante mucho tiempo: 0.No() 1.Si(). Ha estado expuesto a productos químicos durante mucho tiempo: 0.No() 1.Si(). Hay presencia de árboles cerca a su vivienda o sitio de trabajo: Si() No() / Eucaliptos (), Almendros (), Guayacanes (), Otro (), Cual: _____. Con cuántas personas comparte su habitación para dormir: 0. Duerme solo(), 1. Con una persona (), 2. Con 2 a 3 personas(), 3. Con más de 4 personas. En su familia alguien ha sufrido o sufre de tuberculosis: 0.No() 1.Si(). Tipo de parentesco: _____ Ha viajado en el último mes: 0.No() 1.Si() ¿Cuánto hace?: _____ Sitio: _____

Nombre de la persona que diligenció la encuesta: _____

Firma: _____ Número de identificación: _____

Fecha: _____