

# Fiebre de origen desconocido en pacientes con SIDA en el Hospital “José María Vargas” Caracas-Venezuela: ¿*Mycobacterium avium complex* (MAC) o tuberculosis diseminada?

Ismar Rivera-Olivero<sup>1</sup>, Carolina Nohra<sup>1</sup>, Rosaria Guevara<sup>1</sup>, Liliana Pestana<sup>1</sup>, Mario Comegna<sup>2</sup>, Jacobus De Waard<sup>1</sup>

PREMIO Daniela Chopard, VIII Congreso Venezolano de Infectología, noviembre 2008

## RESUMEN

La micobacteriosis diseminada, es la infección con especies de micobacterias, diferentes a las pertenecientes al complejo de *Mycobacterium tuberculosis*. Es una enfermedad oportunista frecuente en pacientes con SIDA, particularmente las ocasionadas por *Mycobacterium avium complex* (MAC) la información de la prevalencia en personas VIH positivas en Latinoamérica son escasas. Entre junio 2005 y febrero 2006 se efectuó un estudio prospectivo para determinar dicha prevalencia en el Hospital “José María Vargas”. Un total de 75 pacientes con SIDA C, en los cuales se sospechaba una infección diseminada por micobacterias, basados en la presencia de fiebre de origen desconocido por más de 2 semanas y pérdida de peso del más del 10 % de la masa corporal durante un período de tres meses, ingresaron al estudio. De cada paciente se recolectaron dos muestras de sangre y una muestra de médula ósea que se procesaron para el aislamiento de micobacterias. El crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* se reportó en el 9,3 % (7/75) pacientes, con un paciente co-infectado con *M. kansasii*. La letalidad fue de 100 % en estos pacientes. La muestra de sangre diagnosticó el 100 % de los casos, mientras que la médula ósea sólo 50 %. Se concluye que existe un sub-diagnóstico de tuberculosis diseminada y alta mortalidad por la misma en pacientes con SIDA y fiebre de origen desconocido. Micobacteriosis parece ser infrecuente en el hospital.

**Fever of unknown origin in AIDS patients in Hospital “Jose Maria Vargas” in Caracas, Venezuela; *Mycobacterium avium complex* (MAC) or disseminated tuberculosis?**

<sup>1</sup>Instituto de Biomedicina, Laboratorio de Tuberculosis, Caracas, Venezuela.

<sup>2</sup>Hospital “José María Vargas”, Servicio de Infectología, Caracas, Venezuela.

## SUMMARY

Mycobacteriosis is defined as an infection with mycobacteria others than those belonging to the *Mycobacterium tuberculosis* complex. It has been reported as a very common opportunistic infection in AIDS patients, particularly disseminated mycobacteriosis caused by the *Mycobacterium avium complex* (MAC). Data on the prevalence of mycobacteriosis in HIV patients in Venezuela are scarce. We conducted between June 2005 and February 2006 a prospective study to determine the prevalence of MAC infection in the Hospital “José María Vargas” in Caracas, Venezuela. A total of 75 AIDS-C patients with fever of unknown origin for more than 2 weeks and weight loss of more than 10 % of their body mass over a period of 3 months, were suspected having a disseminated mycobacterial infection and entered in this study. From each patient, two whole blood samples and one bone marrow sample were collected and processed for isolation of mycobacteria. The growth of *Mycobacterium tuberculosis* was reported for 9.3 % (7/75) of the patients, with one patient co-infected with *M. kansasii*. The mortality was 100 % in these patients. The diagnostic yield of the blood samples was 100 %, whereas the bone marrow sample detected only 50 % of the cases. We conclude that in our hospital there is a sub-diagnosis of disseminated tuberculosis with a high mortality in patients with AIDS and fever of unknown origin. MAC infection was not detected and is probably rare in our setting.

## INTRODUCCIÓN

La infección diseminada por micobacterias atípicas se reconoce como una infección oportunista frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y está asociada al incremento de la morbi-mortalidad en dichos pacientes. Las micobacteriosis, son infecciones por micobacterias que no pertenecen al complejo

de *Mycobacterium tuberculosis* y son comunes en pacientes con SIDA en Estados Unidos y Europa, especialmente las producidas por *Mycobacterium avium* complex (MAC) (1). Sin embargo, 1as publicaciones de micobacteriosis o infecciones debidas a MAC entre pacientes con SIDA en África y América Latina son escasos (2). En Venezuela a pesar del creciente número de pacientes infectados con el virus inmunodeficiencia humana (VIH) (3), no se conocen estudios de prevalencia de micobacteriosis asociadas al SIDA. Por lo anteriormente expuesto se estudia la incidencia de infecciones disminuidas por micobacterias en pacientes con SIDA categoría C y fiebre de origen desconocido, sin diagnóstico de tuberculosis pulmonar en el Hospital "José María Vargas"

## MÉTODOS

Entre junio 2005 y enero de 2006 se seleccionaron 75 pacientes que acudieron al Servicio de Infectología del Hospital "José María Vargas" de Caracas y fueron clasificados como SIDA categoría C (4,5) y en los cuales se sospechó una infección diseminada con micobacterias basado en que presentaban fiebre de origen desconocido por más de dos semanas y pérdida de peso del más del 10 % de la masa corporal durante un período de tres meses. Se excluye paciente con sospecha de tuberculosis pulmonar.

Los datos de los pacientes seleccionados se obtuvieron por interrogatorio que contenía preguntas que el paciente (o en su defecto un familiar) respondieron por escrito o a manera de cuestionario realizado por los investigadores. Los pacientes firmaron un consentimiento informativo donde aceptaban todos los procedimientos que se les someterían, y podrán reclamar los resultados obtenidos.

A cada uno se le tomaron una o dos muestras de sangre periférica dentro de un período de 24 horas y aspirados de médula ósea en aquellos pacientes en que fue posible. Cada muestra fue recolectada en los tubos de Vacutainer (Becton Dickinson, MD, EE.UU) que contenían heparina y procesadas por dos métodos para el aislamiento de micobacterias: un método de lisis centrifugación casero y siembra directa en un medio bifásico (6). Un total de 125 muestras de sangre y 36 médulas óseas se recolectaron de los pacientes en estudio.

Para la caracterización las lonjas sospechosas para micobacterias se realizó una coloración de Ziehl Neelsen y aquellas que resultan ácido-resistentes se identificaron por el ensayo de polimorfismo del gen *hsp65* con enzimas de

restricción (PARA) (7).

## RESULTADOS

Un total 10/75 (13,6 %) de los pacientes fue cultivo positivo para cualquier microorganismo 7/10 (70 %) fue positivo para especies de *Mycobacterium* y 3/10 (30 %) para *Histoplasma capsulatum*. Dentro de los cultivos positivos para micobacterias *Mycobacterium tuberculosis* se identificó en todos los 7 (9,3%) pacientes positivos. Un paciente presentó simultáneamente infección con *M. tuberculosis* y *M. kansasii*.

La muestra de sangre diagnosticó 100 % de los casos de tuberculosis diseminada como de histoplasmosis, mientras que la médula ósea sólo fu útil en el 50 % de los mismos.

En cuanto a los métodos empleados para la recuperación de micobacterias a partir de muestras de sangre periférica e 1 7/7 (100 %) los pacientes positivos para micobacterias fueron detectados a través del método de lisis-centrifugación y un total de 2/7 (33 %) fueron detectados por el medio bifásico; siendo el método de lisis centrifugación casero significativo más sensible ( $P < 0,05$ ). Además se observó que al obtener dos muestras de sangre periférica de un paciente, aumenta en un 29 % la positividad de los cultivos.

La media del tiempo de crecimiento de las micobacterias para los métodos de lisis-centrifugación y el medio bifásico en las muestras de sangre periférica y médula ósea, fue de 32 días y 70 días, respectivamente.

Todos los pacientes 7/7 a los que se les diagnosticó una infección diseminada con *M. tuberculosis* fallecieron, lo que representa en este estudio una letalidad de 100 %.

## DISCUSIÓN

Las infecciones con micobacterias son un problema clínico y de diagnóstico de gran relevancia en pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos con VIH y SIDA.

La infección diseminada por micobacterias más prevalente en estos pacientes en Estados Unidos y Europa es causada por MAC, sin embargo, países en vías de desarrollo, como los latinoamericanos es muy escaso lo que se conoce sobre esta infección.

En el estudio, el 13 % de los pacientes presentaron cultivos positivos para algún microorganismo. En el 70 % de los cultivos positivos se evidenció el crecimiento de micobacterias, mientras que el 30 % restante fueron positivos para hongos filamentosos de

crecimiento lento, específicamente *Histoplasma capsulatum*, considerado como uno de los agentes fungicos que con más frecuencia produce enfermedad diseminada en pacientes con SIDA.

Dentro de los cultivos positivos para micobacterias, en todos se evidenció el crecimiento de *M. tuberculosis* (100 %) y en el caso de un paciente se observó la presencia de una infección mixta debida *M. tuberculosis* y *M. kansasii* cuya incidencia se ha incrementado durante la epidemia del SIDA (8). En las muestras de los pacientes que pertenecían a este estudio se aisló MAC a pesar de que es el patógeno más frecuentemente encontrado en pacientes con SIDA alrededor del mundo en EE.UU y Brasil con registros de 16 % y 37 % de enfermedad diseminada por MAC en pacientes con SIDA y fiebre de origen desconocido (6,9).

No obstante, los resultados son similares a otros estudios realizados en Sudáfrica, donde la diseminación por MAC en pacientes con SIDA no es común (10). Okello y col. publican en un estudio elaborado en Uganda, la ausencia de MAC en los cultivos de sangre periférica y concluyen que los organismos de esta especie no juegan el rol de patógenos oportunistas para los pacientes inmunosuprimidos, por el contrario, la infección diseminada por *M. tuberculosis* es la que ha sido más documentada en ese país (11).

Una explicación a los resultados obtenidos es que en Venezuela, muchos de los casos VIH positivos son diagnosticados tardíamente, en momentos en el que la situación inmunológica del individuo está severamente afectada, siendo el diagnóstico de VIH fortuito. Por lo que muchos de estos pacientes desarrollan enfermedades diseminadas focos de infección preexistentes en el organismo (como el caso de la tuberculosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, etc.) puede inferir que muchos pacientes mueren antes de adquirirla o que se le sea diagnosticada una infección por micobacterias atípicas.

El hallazgo que todos los pacientes en el estudio hayan resultado positivos para una bacteremia por tuberculosis confirma la importancia de esta enfermedad en el país y su alta incidencia en pacientes VIH positivos.

Todos los pacientes que presentaban una bacteremia por tuberculosis fallecieron, mostrando una vez más que la tuberculosis diseminada es letal en este tipo de pacientes.

Tradicionalmente, los aspirados de médula ósea han sido una muestra de elección en el diagnóstico de infección diseminada por micobacterias a pesar del procedimiento tan invasivo que implica a su obtención (12-14).

Sin embargo, en la investigación, se muestra que la sangre periférica es más útil para el diagnóstico de dichas enfermedades, ya que resultó ser positiva para la totalidad de los casos de bacteremia debida a *M. tuberculosis* mientras que los cultivos de médula ósea fueron el menos sensible. Por lo cual, la naturaleza relativamente benigna y no invasiva del proceso de obtener un cultivo de sangre en comparación con un aspirado de médula ósea sugieren que el hemocultivo deba ser el primer paso en la evaluación rutinaria de un paciente con características clínicas sugestivas de infección diseminada por micobacterias.

## CONCLUSIÓN

- ✓ La incidencia de infección diseminada por micobacterias en los pacientes con SIDA C y fiebre de origen desconocido fue de 7/75 (9,3 %) en todos se aisló *M. tuberculosis* y un caso de infección mixta con *M. kansasii*.
- ✓ Se encontró 30 % de histoplasmosis diseminada en los pacientes, los cuales no tenían un diagnóstico presuntivo de esta enfermedad.
- ✓ Se observa un sub-diagnóstico de tuberculosis diseminada y alta letalidad por la misma en pacientes con SIDA y fiebre de origen desconocido.
- ✓ Las micobacteriosis diseminadas es infrecuente en el hospital.
- ✓ El cultivo de sangre periférica diagnosticó todos los casos de infecciones por micobacterias en comparación con los aspirados de médula ósea, lo cual demuestra su utilidad clínica por lo cual recomienda la toma de médula o para este diagnóstico.
- ✓ El método de elección para la detección de micobacterias en muestras de sangre periférica y médula ósea es el de lisis- centrifugación casero, pues se obtuvo un mayor porcentaje de positividad en menor tiempo.

## Agradecimientos

Al laboratorio de Micología del Instituto de Biomedicina por toda su colaboración en la identificación de los aislamientos lúngicos.

## REFERENCIAS

1. Von Reyn F, Arbeit RD, Tosteson A, Matti A, Barber T, Waddell R, et al. The International Epidemiology of Disseminated Mycobacterium avium Complex Infections in AIDS. AIDS 1996;10:1025-1032.
2. Ellner J, Goldberger M, Parenti D. Mycobacterium avium Infection and AIDS: A Therapeutic Dilemma in Rapid Evolution. J Infect Dis. 1991;163:1326-1335.
3. Blanco-Cedres L, Pérez M, Osuna Z. VIII/SIDA:

- Conocimientos y Conducta Sexual. *Gac Méd Caracas*. 2005;113:372-377.
4. WHO. Interim proposal for a WI-IO staging system for 111V infection and disease. *Wldy Epidem Rec*. 1990;65:221-228.
  5. CDC. 1993 revised classification system for 1-11V infection and surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*. 1992;41(No. RR-17):1-17.
  6. Fandinho FC, Grinsztejn B, Veloso VG, Lourenço M. C, Werneck-Banos E, Jodo E, Nogueira SA, et al. Diagnosis of disseminated mycobacterial infection: Testing a simple and inexpensive method for use in developing countries. *Bull World Health Org*. 1997;75:361-366.
  7. Devallois A, Seng K, Rastogi N. Rapid identification of mycobacteria to species level by PCR-Restriction fragment length polymorphism analysis of the *hsp65* Gene and proposition of an algorithm to differentiate 34 Mycobacterial Species. *J Clin microbiol*. 1997;35:2969-2973.
  8. von Wichmann M, Rodriguez-Arrondo F, Iribarren J.A, Arrizabalaga J, Idigoras P, Barandiaran F. Coinfection by mycobacteria in HIV-positive patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996 Oct;14:4669.
  9. Havlik JA, Horsburgh CR, Metchock B, Williams PP, Fann S, Alan T, et al. Disseminated Mycobacterium avium complex infection: Clinical Identification and Epidemiologic Trends. *J Infect Dis*. 1992;165:577-580.
  10. Pettipher CA, Kaistaedt AS, Hopley M. Prevalence and clinical manifestations of disseminated Mycobacterium avium complex infection in South Africans with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2001;33:2068-2071.
  11. Okello D, Sewankambo N, Goodgame R, Aisu T, Kwezi M, Momsey A, et al. Absence of Bacteremia with Mycobacterium avium-intracellulare in Uganda patients with AIDS. *J Infect Dis*. 1990;162:208-210.
  12. Hadad DJ, Paiaci M, Pignatari AC, Lewi DS, Machado MA. Mycobacteremia among HIV-1-infected patients in Sao Paulo, Brazil: 1995 to 1998. *Epidemiol Infect*. 2003;132:151-155.
  13. Barreto JA, Palaci M, Ferrazoli L. Isolation of Mycobacterium avium Complex from Bone Marrow Aspirates of AIDS Patients in Brazil. *J Infect Dis*. 1993;168:777-779.
  14. Fernández-Aviles F, Ribera JM, Romeu J, Batlle M, Navarro J, Manterola JM, et al. The usefulness of the bone marrow examination in the etiological diagnosis of prolonged fever in patients with HIV Infection. *Med Clin*. 1999;112:641-645.