

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"
UNIDAD MUNICIPAL DE HIGIENE Y EPIDEMIOLOGÍA GUANAJAY

Infeción por micoplasmas en pacientes VIH-SIDA con enfermedad respiratoria

Dr. Silvio Acosta Tabares,¹ Dra. Carmen Fernández Molina,² Dr. Herio J. Toledo Vila³ y Lic. Yarelys Mamora Martínez⁴

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo en 60 pacientes VIH/SIDA con manifestaciones respiratorias, en el período comprendido entre los meses de marzo a julio de 1998, encontrándose que 23 (38,3 %) fueron positivos para micoplasmas y la forma clínica que predominó en estos pacientes fue la infección respiratoria superior; de ellos fueron dados de alta mejorados 56,6 % y fallecieron 34,7 %, el conteo de linfocitos CD₄+ menor que 200 células/mm³ se presentó en 69,6 % y el infiltrado bronconeumónico fue el hallazgo radiológico más frecuente. La coinfección con otras bacterias estuvo presente en 15 de los casos, predominando *Pseudomonas aeruginosa*. La especie de micoplasma con mayor frecuencia encontrada fue *Mycoplasma fermentans*, y los pacientes infectados con esta especie estaban severamente inmunodeprimidos, además de colonizados por otros microorganismos.

Palabras clave: Infección, micoplasma, VIH-SIDA, cofactor.

Micoplasmas son uno de los microorganismos vivos libres más pequeños y comunes que causan enfermedades respiratorias en niños, adolescentes y adultos jóvenes, ocupando uno de los primeros lugares entre las causas de neumonía extrahospitalaria; forma clínica mejor conocida que solo ocurre entre 10 y 30 % en las áreas endémicas.^{1,2}

En los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se han comprobado las infecciones por especies inusuales de micoplasmas que han sido aisladas de diferentes órganos y tejidos y han estado relacionadas con la causa directa de muerte en más de 80 % de los casos. Se describe que la susceptibilidad y la reacción inmune del huésped parece desempeñar un papel importante en la patogénesis de la infección por micoplasmas.^{3,4}

Existen 2 posibilidades para el significado potencial de la infección por micoplasmas asociado al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), considerado no solamente una enfermedad viral causada por el VIH-1 o el VIH-2, sino como una infección multifactorial con múltiples fases superpuestas: primero, podrían representar infecciones oportunistas y segundo, las infecciones por *M. fermentans* y *M. penetrans* agravan marcadamente la patogenicidad de otros virus humanos incluido el VIH, un fenómeno demostrado en estudios *in vitro*.^{5,6}

En varias especies de micoplasmas ha sido demostrado que inducen un amplio rango de eventos inmunorreguladores y enfermedades autoinmunes, mediados por la expresión elevada de citoquinas proinflamatorias mayores, que pueden coincidir con la intensidad de los síntomas y los

¹ Especialista de I Grado en Medicina Interna. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Unidad Municipal de Higiene y Epidemiología de Guanajay.

² Máster en Ciencias. Investigadora Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK).

³ Doctor en Ciencias. Investigador y Profesor Auxiliar. IPK.

⁴ Máster en Ciencias. Aspirante a Investigadora. IPK.

efectos directos sobre los macrófagos, células T o B y las células guiales. Esto muestra que poseen atributos de mediadores primarios de la patogénesis.^{7,8}

¿Son los micoplasmas ajenos al SIDA, o es la clínica y la correlación microbiológica suficiente para indicar una íntima relación entre el VIH y estos, especialmente infectando al hospedero sometido al estrés inmunológico? Esta interrogante es motivo de muchas investigaciones, por lo cual los autores se propusieron realizar este estudio para determinar su presencia en pacientes VIH/SIDA con síntomas respiratorios, para contribuir al conocimiento de las infecciones provocadas por estos microorganismos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo en 60 pacientes VIH/SIDA que ingresaron en las salas de hospitalización del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK) con síntomas respiratorios, de cualquier procedencia, tanto ambulatorio como sanatorial, en el período comprendido entre los meses de marzo a julio de 1998.

Criterios de inclusión en el estudio: pacientes seropositivos al VIH o pacientes con SIDA ingresados por manifestaciones respiratorias y no haber utilizado antibióticos previamente o que fueron suspendidos por 48 h, si no comprometía la vida del paciente.

Criterios de exclusión en el estudio: pacientes que no reunían los criterios de inclusión o que presentaron dificultad en la recogida de la muestra de esputo.

Los datos fueron recogidos mediante una planilla que se elaboró al efecto y se aplicó por medio de la entrevista personal a todos los pacientes estudiados, complementada con la observación directa, examen físico del aparato respiratorio y la revisión de las historias clínicas.

En horas de la mañana se tomó una muestra de esputo de cada paciente, y fueron procesadas para la detección de infecciones bacterianas, incluidos los cultivos para micoplasmas, estos últimos fueron identificados por la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, siglas en inglés).^{5,8}

Se aplicó el paquete estadístico *software* ESTADÍSTICA y los análisis empleados fueron: distribución porcentual simple, diferencias de proporciones, índice de Kappa y probabilidad exacta de Fisher. Los resultados obtenidos pueden estar afectados porque en el estudio se incluyeron pacientes con infección por VIH/SIDA en diferentes etapas de evolución de la enfermedad, para su control se estratificó según las variables dependientes.

RESULTADOS

De un total de 60 pacientes VIH positivos con enfermedad respiratoria se encontró que 23 (38,3 %) fueron positivos a micoplasmas y 37 (61,7 %) negativos. Las especies de micoplasmas que predominaron fueron *M. fermentans* en 34,7 %, le siguieron *M. pneumoniae* en 13 % y *U. urealyticum* en 4,3 % (fig.).

Las características clínicas en el grupo de pacientes positivos a micoplasmas, 82,6 % tenían SIDA y 17,4 % solo eran seropositivos al VIH, con una duración media de la infección de $6,0 \pm 3$ años, una edad promedio de $34,3 \pm 8,8$ años, y 87 % eran hombres. Los antecedentes de enfermedad respiratoria se presentaron en 19 (82,6 %) y la forma clínica que predominó en 13 pacientes (56,6 %) fue la infección respiratoria superior. Fueron dados de alta mejorados 13 de los casos (56,6 %) y 8 fallecieron (34,7 %). En el otro grupo de pacientes negativos a micoplasmas, estas características clínicas tuvieron un comportamiento similar, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (tabla 1).

En los parámetros humorales y radiológicos de los 23 pacientes positivos a micoplasmas, 16 (69,6 %) presentaron un conteo de linfocitos $CD_4(+)$ menor que 200 células/mm³, en 8 (34,7 %) se encontró neutropenia y en 3 (13 %) leucocitosis; la LDH se mantuvo elevada con un promedio de $715,7 \pm 333,5$ U/L y la radiología de tórax fue normal en 11 (47,9 %), y predominó el infiltrado bronco neumónico en 7 (30,5 %). Estos resultados no fueron significativamente diferentes con respecto al grupo de pacientes negativos a micoplasmas (tabla 2).

En la tabla 3 se muestra el comportamiento de la evolución clínica de los pacientes positivos a

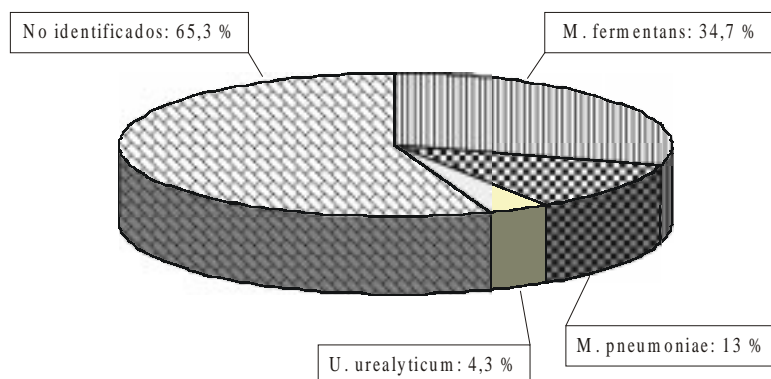


Fig. Frecuencia de las especies de micoplasmas encontrados en los pacientes estudiados.

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes con enfermedad respiratoria, asociada o no con la infección por micoplasmas

Características	Positivos a micoplasmas n=23 (%)	Negativos a micoplasmas n=37 (%)	p
Infección por VIH:			
- Seropositivos	4 (17,4)	14 (37,8)	ns
- SIDA	19 (82,6)	23 (62,2)	ns
Duración media de la infección de \pm DE	6,0 \pm 3 años	5,8 \pm 3 años	ns
Hallazgos demográficos:			
Edad promedio \pm DE	34,3 \pm 8,8	30,8 \pm 8,1	ns
Sexo Masculino	20 (87)	26 (70,3)	ns
Femenino	3 (13)	11 (29,7)	ns
Antecedentes de enfermedad respiratoria:	19 (82,6)	31 (83,7)	ns
Forma clínica al ingreso:			
- Infección respiratoria superior	13 (56,6)	15 (40,5)	ns
- Infección respiratoria inferior			
Bronquial	5 (21,7)	5 (13,5)	ns
Parenquimatosa	5 (21,7)	17 (46,0)	ns
Evolución clínica:			
- Alta mejorado	13 (56,6)	21 (56,7)	ns
- Alta igual estado	2 (8,7)	7 (19)	ns
- Fallecido	8 (34,7)	9 (24,3)	ns

ns= no significativo.

Fuente: Historias clínicas IPK.

micoplasma, su relación con el conteo de CD₄(+) y la presencia de coinfección. Se encontró que de un total de 15 casos con coinfección, 6 (40 %) fallecieron y 6 de los que no la presentaron fueron dados de alta mejorados (75 %). Es de señalar que todos los fallecidos (8) presentaron un conteo de CD₄(+) menor que 200 células/mm³. Las

diferencias encontradas entre estas variables no tuvieron significación estadística.

En 15 de los 23 pacientes con micoplasmas se aislaron otros microorganismos en el estudio bacteriológico del esputo, y dentro de estos el grupo de los gramnegativos fue el que predominó, y la *Pseudomona aeruginosa* resultó la más común.

TABLA 2. Comportamiento de los parámetros humorales y radiológicos en los pacientes con enfermedad respiratoria asociado o no con la infección por micoplasmas

Características	Positivos a micoplasmas n=23 (%)	Negativos a micoplasmas n=37 (%)	p
Conteo de CD ₄ ⁺ :			
> 500 células/mm ³	2 (8,7)	3 (8,1)	ns
200-499 células/mm ³	5 (21,7)	11 (29,7)	ns
<200 células/mm ³	16 (69,6)	23 (62,2)	ns
Conteo de leucocitos:			
Neutropenia	8 (34,7)	11 (29,7)	ns
Leucocitosis	3 (13)	9 (24,3)	ns
Promedio de LDH ± DE:	715,7 ± 333,5 U/L	1151,3± 405,8 U/L	ns
Hallazgos radiológicos:			
Normal	11 (47,9)	11 (29,7)	ns
Infiltrado bronconeumónico	7 (30,5)	13 (35,1)	ns
Consolidación lobar	1 (4,3)	8 (21,7)	ns
Infiltrado intersticial	1 (4,3)	2 (5,4)	ns
Otros:	3 (13)	3 (8,1)	ns

ns= no significativo.

Fuente: Historias clínicas IPK.

TABLA 3. Comportamiento de la evolución clínica de los pacientes positivos a micoplasmas y su relación con el conteo de CD₄ + y la presencia de coinfección bacteriana

Evolución clínica	Conteo de CD ₄ +	Con coinfección	Sin coinfección
Fallecidos	> 500	-	-
	201-499	-	-
	< 200	6 (40 %)	2 (25 %)
Alta igual estado	> 500	-	-
	201-499	2 (13,3 %)	-
	< 200	2 (13,3 %)	-
Alta mejorado	> 500	-	2 (25 %)
	201-499	1 (6,7 %)	2 (25 %)
	< 200	4 (26,7 %)	2 (25 %)
Total		15 (100 %)	8 (100 %)

Fuente: Historias clínicas IPK.

DISCUSIÓN

De las enfermedades definatorias de SIDA, 70 % están constituidas por aquellas que afectan las vías respiratorias, pudiendo representar los micoplasmas, como muchas bacterias y virus, un factor o cofactor operacional en los estadios de la historia natural de la enfermedad.^{9, 10} En el estudio fue encontrado este microorganismo en 38,3 % del total de los casos y de estos, 82,6 % estaba representado por pacientes con SIDA, predominando el sexo masculino, y con un promedio de edad de 34 años; que como en otras series la afectación por el VIH, se da fundamentalmente entre 20-40 años de edad, con un predominio de

34 años. En cuanto al sexo, puede estar relacionado con la mayor frecuencia de SIDA en hombres a escala internacional y nacional, aunque la OMS estima que el número de casos nuevos de infección por VIH en las mujeres se aproximará a lo observado en los hombres.¹¹

En cuanto a los datos del laboratorio en la infección por micoplasmas, la cifra de leucocitos puede ser normal o elevada (10 000-15 000/μL), pero es raro que supere los 15 000/μl.¹ En este estudio, los resultados no concuerdan, porque 8 de los pacientes presentaron neutropenia y solamente 3 neutrofilia; esto tal vez pudiera deberse a que la muestra estuvo representada por pacientes SIDA, estadio en el cual los

neutrófilos pueden disminuir, incluso hasta un conteo de menos 1000 / μ L.¹²

El conteo de linfocitos CD₄(+) menor que 200 células/mm³ se presentó en 69,6 % de los casos, hecho que pudiera ser explicado por el efecto citopático de los micoplasmas mediado tal vez por las adhesinas que muestran homología con la secuencia aminoacídica de los linfocitos humanos CD₄(+) y con las proteínas linfocíticas del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) de clase II, las cuales pueden generar anticuerpos autorreactivos, cuya acción se sinergiza con el VIH. Además, pueden actuar sobre el sistema inmune por medio de sus antígenos o superantígenos induciendo la muerte programada de la célula o apoptosis en células T auxiliaoras activadas, infectadas o no; este estímulo antigénico puede también inducir una activación crónica del sistema inmune y una profunda desregulación de la compleja interrelación de citoquinas, especialmente TNF- α e IL-2 o IL-6,^{8,13,14} además de IL-1b, IFN- γ y otros mediadores o moléculas efectoras de la replicación del virus.^{7,15} Es por esto que los datos de otros autores han indicado que los pacientes con SIDA pueden ser más frecuentemente colonizados o infectados por micoplasmas que los pacientes VIH (-) o con otros inmunocompromisos, y se ha asociado con progresión rápida y desarrollo de complicaciones severas.¹⁶

La alteración radiológica que predominó fue el infiltrado bronconeumónico, este comportamiento no es el reportado para especies de micoplasmas, porque generalmente se observa un infiltrado heterogéneo y poco denso, con aspecto de vidrio deslustrado, que suele estar situado cerca del hilio, sobre todo en los lóbulos inferiores. En 50 % de los casos el infiltrado afecta varios lóbulos y casi siempre es bilateral. En 25 % se comprueban pequeños derrames pleurales sin expresión clínica.^{1, 17} Si se relacionan estos resultados con los de las formas clínicas, tampoco se coincidiría con la disociación clínica radiológica reportada. Se debe señalar que el alto porcentaje encontrado de radiografía de tórax normal pudiera ser explicado debido a que la mayoría de los casos estudiados estuvo representada por pacientes con SIDA, etapa en que la respuesta inflamatoria es escasa o nula, por lo cual no se constata imagen alterada a los rayos X.

Por otro lado se ha comentado la ocurrencia de infecciones dobles en el tracto respiratorio, donde uno de los patógenos propuestos es el *M. pneumoniae* asociado fundamentalmente a virus; se observa, además, que las sepsis por gramnegativos asociada a la injuria pulmonar producida por los *M. pneumoniae* o *M. fermentans* es uno de los factores predisponentes para el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio del adulto o enfermedad sistémica con fallo multiorgánico. Otras especies de micoplasmas como *M. penetrans*, *M. pirum*, *M. genitalium* y *M. hominis* han sido repetidamente aisladas en pacientes con SIDA, y en la casuística de este estudio, se pudo encontrar que el *M. fermentans* fue el que se identificó con más frecuencia, coincidiendo los resultados de este trabajo con otros estudios realizados sobre el tema.^{18,19}

SUMMARY

A prospective study was carried out in 60 HIV/AIDS patients with respiratory manifestations, from March to July, 1998. 23 (38.3%) proved to be positive for micoplasmas and the clinical form prevailing in these patients was the upper respiratory infection. 56.6 % of them improved and were discharged, whereas 34.7 % died. The CD4+ lymphocytes count under 200 cel/ mm³ was observed in 69.6% and the bronchopneumonic infiltrate was the most frequent radiological finding. The co-infection with other bacteria was present in 15 of the cases, with a prevalence of *Pseudomonas aeruginosa*. The species of mycoplasma with old opposing frequency was *Mycoplasma fermentans* was the mycoplasma species with the highest frequency found. The patients infected with this species were severely immunodepressed, besides being colonized by other microorganisms.

Key words: Infection, mycoplasma, HIV-AIDS, cofactor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mayaud C, Cadranet J. AIDS and the lung in a changing world. *Thorax* 2001;56(6):423-6.
2. Teixeira AL Jr, Nobre V, Lambertucci JR. Respiratory failure due to opportunistic diseases in AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(4):411-2.
3. Chastel C. Links and interactions between mycoplasmas and viruses: past confusions and present realities. *Arch Virol* 1995;140(5):511-26.
4. Maniloff J, Mc Elhaney RN, Finch LR, Baseman J B. *Mycoplasmas: molecular biology and pathogenesis*. Washington, DC: ASM, 1992; 1: 525-45.
5. Root Berstein RS. Preliminary evidence for idiotype-antiidiotype immune complexes cross-reactive with lymphocyte antigens in AIDS and lupus. *Med Hypotheses* 1995;44(1):20-7.
6. Tully JG, Razin S. *Molecular and diagnostic procedures in Micoplasmology*. New York: Academic Press; 1995(1):421-38.

7. Mayaud C, Parrot A, Cadranet J. Pyogenic bacterial lower respiratory tract infection in human immunodeficiency virus-infected patients. *Eur Respir J Suppl* 2002;36:28s-39s.
8. Kovacic R, Launay V, Tuppin P, Lafeuillade A, Feuille V, Montagnier L, et al. Search for the presence of six Mycoplasma species in peripheral blood mononuclear cells of subjects seropositive and seronegative for human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1996; 34(7):1808-10.
9. Walker PA, White DA. Enfermedad pulmonar. *Clin Med North Am* 1997;1303-31.
10. Williams E, Donnelly J. Older Americans and AIDS: some guidelines for prevention. *Soc Work* 2002;47(2):105-11.
11. Perez Mato S, Van Dyke RB. Pulmonary infections in children with HIV infection. *Semin Respir Infect* 2002;17(1):33-46.
12. Manfredi R, Nanetti A, Valentini R, Chiodo F. Pathogenic role of *Acinetobacter* spp during HIV infection. *Infez Med* 2000;9(1):43-51.
13. Besaman JB, Tully JG. Mycoplasmas: sophisticated, Reemerging, and burdened by their notoriety. *Emerg Infect Dis* 1997;3(1):21-32.
14. Iyama K. Induction of tumor necrosis factor alpha by *Mycoplasma penetrans* isolated from patients with AIDS. *Kansenshogaku Zasshi* 1996;70(1):11-8.
15. Skripal IG. Molecular biological bases of resistance to HIV/AIDS. *Mikrobiol Z* 1995;57(4): 89-105.
16. Gold JA, Rom WN, Harkin TJ. Significance of abnormal chest radiograph findings in patients with HIV-1 infection without respiratory symptoms. *Chest* 2002;121(5):1472-7.
17. Sloat N, Hollandt H, Gabermann S, Dalhoff K. Detection of *Mycoplasma* sp. in bronchoalveolar lavage of AIDS patients with pulmonary infiltrates. *Zentralbl Bakteriologie* 1996;284(1):75-9.
18. Oka S. Pulmonary complications in patients with AIDS. *Kekkaku* 2002;77(1):37-40.
19. Rawadi G, Roman Roman S, Castedo M, Dutilleul V, Susin S, Marchetti P. Effects of *Mycoplasma fermentans* on the myelomonocytic lineage: different molecular entities with cytokine-inducing and cytotoxic potential. *J Immunol* 1996;156(2):670-8.

Recibido: 22 de agosto de 2002. Aprobado: 8 de agosto de 2003.
 Dr. *Silvio Acosta Tabares*. Unidad Municipal de Higiene y Epidemiología. Calle 88 s/n entre 57 y 61. Guanajay. La Habana. CP 32200. Teléf: 0686-6839.