
Mortalidad por micosis sistémicas asociadas a la infección por VIH en Venezuela. Período 1996-2013.

Druvic Lemus-Espinoza, María Teresa Maniscalchi Badaoui, Ignacio Sigona-Giangreco y Fadi Wahab

Universidad de Oriente, Núcleo de Anzoátegui, Escuela de Ciencias de la Salud, Departamento de Microbiología y Parasitología, Grupo de Investigación de Microbiología Aplicada. Barcelona, Venezuela.

Palabras clave: candidiasis; mortalidad; *P. jirovecii*; Venezuela.

Resumen. El objetivo de este estudio fue determinar la mortalidad por micosis sistémicas asociadas a VIH en Venezuela entre 1996 y 2013, para ello se evaluó la mortalidad registrada en las series B20.4 a B20.6 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, en su 10^a revisión (CIE- 10). Los datos se obtuvieron por vigilancia pasiva a partir de los registros publicados en los anuarios de mortalidad. Se registraron 2.764 casos de muertes por micosis sistémicas asociadas a VIH. La primera causa de muerte registrada fue B20.6 o neumonía vinculada a *Pneumocystis (P.) jirovecii* (n = 1.846 casos), la segunda B20.5 o enfermedad por VIH, otras micosis (n = 495) y la tercera B20.4 o enfermedad por VIH, candidiasis (n = 423). La mayor incidencia se observó en el año 2010 con 184 muertes. La mortalidad registrada fue más frecuente en hombres (n = 2.174 casos). El sub periodo 2005–2013 presentó mayor mortalidad con 1.524 casos. La tasa de mortalidad promedio por año fue de 0,55 fallecidos por cada 100.000 habitantes en el periodo 1996-2013. Excepcionalmente, dos años, 2000 y 2010 registraron la tasa de mortalidad anual más alta (0,80 fallecidos por 100.000 habitantes). Neumonía por *P. jirovecii* fue notablemente superior en mortalidad en recién nacidos y lactantes.

Mortality due to systemic mycoses, associated with HIV infection in Venezuela. Period 1996-2013.

Invest Clin 2019; 60 (2): 171-181

Key words: candidiasis; mortality; *P. jirovecii*; Venezuela.

Abstract. The objective of this study was to determine the mortality due to systemic mycoses in Venezuela from 1996 to 2013. We evaluated the mortality recorded in the series B20.4 to B20.6 of the International Classification of Diseases (10th revision - CIE- 10). There were 2,764 deaths due to systemic mycosis associated with HIV. The first cause of death was *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (n = 1846 cases). The second cause of death was B20.5 HIV disease, other mycoses (n = 495) and the third cause was B20.4 HIV disease, Candidiasis (n = 423). The highest incidence occurred in 2010 with 184 deaths. The mortality recorded was more frequent in men (n = 2,174 cases). The sub period 2005-2013 showed the higher mortality with 1,524 cases. The average mortality rate per year was 0.55 deaths per 100,000 inhabitants from 1996 to 2013. Exceptionally, the years 2000 and 2010, recorded the highest annual mortality rate (0.80 deaths per 100,000 inhabitants). *P. jirovecii* pneumonia was widely superior in newborns and infants.

Recibido 24-10-2019 Aceptado 05-04-2019

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), como consecuencia de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), altera la capacidad de defensa del organismo, originando un grupo de enfermedades que se denominan oportunistas. El deterioro progresivo de la inmunidad en el SIDA, tanto a nivel celular como humoral, son responsables de la alta incidencia de afecciones pulmonares infecciosas y tumorales (1).

El amplio espectro de las enfermedades infecciosas pulmonares que afectan a los pacientes con VIH/SIDA constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad, dado que casi el 70% de los pacientes sufren complicación respiratoria durante el transcurso de su enfermedad (2).

En el mundo y en América Latina (3-5) las micosis son enfermedades potencialmente letales en VIH/SIDA, se estiman anual-

mente 700.000 muertes, mientras que en coinfecciones con tuberculosis, por ejemplo, el impacto es menor (360.000) (6). Aunque cualquier hongo puede afectar a estos individuos inmunosuprimidos, destacan casos de histoplasmosis (causada por dos de ocho grupos clados: *Histoplasma capsulatum*) clados A y B; paracoccidioidomicosis (*Paracoccidioides brasiliensis*); coccidioidomicosis (*Coccidioides (C.) immitis C. posadasii*) (7) y más recientemente *Pneumocystis (P) jirovecii* junto con las conocidas criptococosis y candidiasis, entre otras, referidas en un sustancial número de pacientes con SIDA (8-10).

En Venezuela, el Ministerio de Sanidad y Desarrollo Social (Actual Ministerio del Poder Popular para la Salud), desde el año 1996, comienza a aplicar la Clasificación Internacional de Enfermedades, en su 10^a revisión (CIE- 10), en la cual se incluyó la enfermedad por VIH, relacionadas a micosis en las categorías B20.4 a B20.6.

Rísquez y col. (11), determinaron que el porcentaje de muertes por infección VIH/SIDA, según etiología fúngica fue de 8,9% entre los años 1996-2007, siendo la neumonía por *P. jirovecii*, la causa principal de muerte para ese periodo. Sin embargo, la mortalidad por enfermedad VIH, otras micosis y el grupo enfermedad por VIH, candidiasis, no ha sido estimada en los boletines y registros oficiales de la Dirección de Epidemiología y Análisis Estratégico (12).

Este planteamiento de micosis asociadas a infección VIH/SIDA, ha motivado la investigación de las cifras de mortalidad en los registros oficiales (12), desde el año 1996 (inicio de la clasificación) hasta 2013 (último boletín disponible a la fecha), con énfasis en la mortalidad atribuible a neumonía por *P. jirovecii*, enfermedad por VIH, otras micosis y enfermedad por VIH, candidiasis registradas en Venezuela bajo las series B20.4, B20.5 y B20.6, objetivo principal de ese trabajo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Obtención de los datos indicadores de mortalidad

Los datos de fallecimientos causados por micosis asociadas a VIH/SIDA, durante el periodo 1996-2013, fueron extraídos de los registros oficiales de mortalidad de Venezuela (*Anuarios de Epidemiología y Estadística Vital*) del Ministerio del Poder Popular para la Salud (<http://www.mpps.gob.ve>). Posteriormente, los registros oficiales de mortalidad de este ministerio se organizaron y distribuyeron metódicamente de acuerdo al Clasificador Internacional de Enfermedades (CIE-10), en su décima revisión, siguiendo metodológicamente a Lemus-Espinoza y col. (13). Se obtuvieron los casos comprendidos en las series B20.4, B20.5 y B20.6 (12), las cuales incluyen las enfermedades causales de micosis: B20.5 (Enfermedad por VIH, otras micosis); B20.4 (Enfermedad por VIH, candidiasis) y B20.6 (Neumonía por *P. jirovecii*).

Procesamiento de los datos y análisis estadístico

Con los datos obtenidos se calcularon frecuencias, tasas de mortalidad anual (por 100.000 de habitantes) por causa específica: Enfermedad por VIH, otras micosis; enfermedad por VIH, candidiasis y Neumonía por *P. jirovecii* y la tasa de mortalidad promedio anual (TMPA) por causa específica y general (por cada 100.000 de habitantes) para el período 1996-2013, tomando en cuenta el promedio de población. Se utilizó la progresión de la población calculada y suministrada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (14).

El procesamiento de los datos, se llevó a cabo en el programa Microsoft Excel versión 15.0 para Windows, donde fueron tabulados en frecuencias relativas y porcentajes. Se diseñaron tablas para dar expresión estadística a los parámetros estudiados. En algunos casos, los datos fueron procesados usando estadística paramétrica. Cuando fue necesario se confrontaron mediante la prueba de comparación de proporciones (valor de z); las diferencias fueron consideradas significativas cuando $p < 0,05$ (15).

RESULTADOS

Se registraron 2.764 muertes por micosis sistémicas asociadas a VIH en el lapso de 18 años (Tabla I). Cuando se revisan los datos de frecuencia de mortalidad según tipo de enfermedad, se observó como causa de muerte: Neumonía por *P. jirovecii* (B20.6) ($n = 1.846$; 66,8%), enfermedad por VIH, otras micosis (B20.5) ($n = 495$; 17,9%), y enfermedad por VIH, candidiasis (B20.4) ($n = 423$; 15,3%).

Las cifras indican una cantidad considerable de más del 50% de casos fatales registrados por *P. jirovecii*, mientras que las enfermedades por VIH asociadas a otras micosis y candidiasis representan una situación de menor frecuencia ($n = 918$; 33,2%).

Entre 1996 y 2004 se registró la menor frecuencia de mortalidad por micosis en Ve-

TABLA I
MORTALIDAD POR MICOSIS SISTÉMICAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN
POR EL VIH EN VENEZUELA (1996-2013).

Causa de Muerte	n	%	CIE-10
Neumonía por <i>P. jirovecii</i>	1.846 †	66,8	B20.6
Enfermedad por VIH, Otras Micosis	495 <i>f</i>	17,9	B20.5
Enfermedad por VIH, Candidiasis	423 <i>f</i>	15,3	B20.4
Total	2.764	100	

† Valor de $z = 37,6$; $p < 0,0005$.

f Valor de $z = 0,26$; no significativo.

nezuela ($n = 1.240$; 45,2%); en el segundo periodo (2005 – 2013) aumentó significativamente la mortalidad ($n = 1.524$; 55,5%), ($z = 7.90$; $p < 0,0005$) (Tabla II).

Entre los años 1996 y 2004 el orden de frecuencia por causa de muerte fue B20.6 ($n=770$), mayor que B20.5 ($n=248$) y B20.4 ($n=222$); sin embargo, en el periodo 2005-2013 el número de casos incrementó, particularmente en la causa de muerte por *P. jirovecii* ($n = 1.076$; 39,3%). Las otras series fúngicas en VIH/SIDA no registraron variación significativa entre los dos periodos ($z = 1,83$; $p > 0,05$).

La frecuencia de mortalidad, en cualquiera de las causas de muerte, fue mayor en el género masculino ($n = 2.174$; 78,7%) que en el femenino ($n = 590$; 21,3%) ($z = 44,1$; $p < 0,0005$). (Tabla III).

El grupo etario con mayor frecuencia de mortalidad fueron los adultos jóvenes de 20-44 años ($n = 2.016$; 72,9%) ($z = 52,0$; $p < 0,0005$) seguido por los adultos maduros ($n = 570$; 20,6%) ($z = 20,6$; $p < 0,0005$) y en tercer lugar los adolescentes ($n = 75$; 2,7%) (Tabla IV). En el caso de la población infantil, los porcentajes más elevados fueron en < 2 años ($n = 37$; 1,3%) y en menor proporción el grupo 5-14 años ($n = 9$; 0,3%).

En cuanto a las tasas de mortalidad por enfermedad de VIH resultante en micosis, para el periodo 1996-2013, la mayor tasa se registró en 2000 y 2010 y su valor fue de 0,80 muertes por cada 100.000 habitantes ($n = 193$ y 231 respectivamente) y la menor tasa en el año 2008 con 0,36

por cada 100.000 habitantes ($n = 103$). La tasa de mortalidad promedio anual calculada para el periodo de 18 años (1996-2013) fue de 0,55 casos por cada 100.000 habitantes por año. El mayor impacto observado se ubicó en el sub periodo (2005-2013) con una tasa promedio anual de 0,59 casos por cada 100.000 habitantes. Mientras que el sub periodo de 8 años entre 1996-2004 fue de 0,51 casos por cada 100.000 habitantes (Tabla V).

El código B20.6 (Neumonía por *P. jirovecii*) para el periodo registró una tasa de 0,37, seguido de B20.5 (Enfermedad por VIH, otras micosis) de 0,10 y B20.4 (Enfermedad por VIH, candidiasis) de 0,08.

DISCUSIÓN

Los cambios en la epidemiología de las micosis humanas han estado ocupando un lugar importante durante las últimas tres décadas, especialmente en los aspectos relacionados al hospedero susceptible y la diversidad de patógenos involucrados (16). En este contexto, algunos autores, sugieren introducir el concepto de enfermedades emergentes y reemergentes, cuando la etiología infecciosa está relacionada a la pandemia global de SIDA, ya que se considera a esta condición, vinculada a la mortalidad por Infecciones Fúngicas Invasivas (IFIs), que han surgido rápidamente entre la población de individuos inmunocomprometidos y son favorecidas por la actual dinámica eco-epidemiológica (17).

TABLA II
MORTALIDAD POR AÑO DE MICOSIS SISTÉMICAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN
POR EL VIH EN VENEZUELA (1996-2013).

Año	B20.6		B20.5		B20.4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1996	68	2,5	9	0,3	29	1,0	106	3,8
1997	58	2,1	21	0,8	20	0,7	99	3,6
1998	70	2,5	25	0,9	29	1,0	124	4,5
1999	115	4,2	34	1,2	26	0,9	175	6,3
2000	124	4,5	44	1,6	25	0,9	193	7,0
2001	72	2,6	34	1,2	20	0,7	126	4,6
2002	81	2,9	28	1,0	22	0,8	131	4,7
2003	95	3,4	26	0,9	23	0,8	144	5,2
2004	87	3,1	27	1,0	28	1,0	142	5,1
Subtotal (1996-2004)	770 †	27,9	248 <i>f</i>	9,3	222 <i>f</i>	8,4	1.240 γ	45,2
2005	85	3,1	11	0,4	32	1,2	128	4,6
2006	98	3,5	25	0,9	19	0,7	142	5,1
2007	97	3,5	34	1,2	18	0,7	149	5,4
2008	63	2,3	18	0,7	22	0,8	103	3,7
2009	102	3,7	28	1,0	19	0,7	149	5,4
2010	184	6,7	29	1,0	18	0,7	231	8,4
2011	147	5,3	36	1,3	33	1,2	216	7,8
2012	152	5,5	41	1,5	18	0,7	211	7,6
2013	148	5,4	25	0,9	22	0,8	195	7,1
Subtotal (2005-2013)	1.076 †	39,3	247 <i>f</i>	9,3	201 <i>f</i>	7,6	1.524 γ	55,5
Total	1.846	66,8	495	17,9	423	15,3	2.764	100

B20.6= Neumonía por *P. jirovecii*; B20.5= Enfermedad por VIH, Otras Micosis; B20.4= Enfermedad por VIH, Candidiasis. † Valor de $z = 10,0$; $p < 0,0005$. γ Valor de $z = 7,90$; $p < 0,0005$. *f* Valor de $z = 1,83$; no significativo.

TABLA III
MORTALIDAD SEGÚN GÉNERO EN MICOSIS SISTÉMICAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN
POR EL VIH EN VENEZUELA (1996-2013).

Causa de Muerte	Género				Total	
	Femenino		Masculino		n	%
	n	%	n	%		
Neumonía por <i>P. jirovecii</i>	384	13,9	1.462	52,9	1.846	66,8
Enfermedad por VIH, Otras Micosis	110	4,0	385	13,9	495	17,9
Enfermedad por VIH, Candidiasis	96	3,5	327	11,8	423	15,3
Total	590	21,3	2.174†	78,7	2.764	100,0

† Valor de $z = 44,1$; $p < 0,0005$.

TABLA IV
MORTALIDAD SEGÚN GRUPO ETARIO, EN INDIVIDUOS CON VIH CAUSADA POR MICOSIS SISTÉMICAS, VENEZUELA (1996-2013).

Grupo etáreo (años)	Neumonía por <i>P. jirovecii</i>		Enfermedad por VIH, Otras Micosis		Enfermedad por VIH, Candidiasis		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
RN/Lactantes (<2)	26	1,4	3	0,6	8	1,9	37	1,3
Preescolares (2-4)	2	0,1	0	0,0	0	0,0	2	0,1
Escolares (5-14)	6	0,3	3	0,6	0	0,0	9	0,3
Adolescente (15-19)	44	2,4	27	5,5	4	0,9	75	2,7
Adulto joven (20-44)	1.347	73,0	364	73,5	305	72,1	2.016 †	72,9
Adulto maduro (45-64)	381	20,6	92	18,6	97	22,9	570 γ	20,6
Adulto mayor (>65)	40	2,2	6	1,2	9	2,1	55	2,0
Totales	1.846	100,0	495	100,0	423	100,0	2.764	100

† Valor de $z = 52,0$; $p < 0,0005$.

γ Valor de $z = 20,6$; $p < 0,0005$.

RN: Recién nacidos.

En Venezuela los datos oficiales sobre mortalidad asociada a micosis sistémicas y VIH/SIDA, aparecen publicados desde los años 1996-2013 (12,14). En líneas generales, la revisión de las series B20.6, B20.5, y B20.4 contempladas en este grupo, evidencian la cifra promedio por año de 0,55 fallecidos por cada 100.000 habitantes durante 18 años.

Según el tipo de enfermedad, la neumonía por *P. jirovecii* fue más frecuente; y con diferencias menores resultaron: Enfermedad por VIH, otras micosis, y enfermedad por VIH, candidiasis.

Rísquez y col. (11) evaluaron la mortalidad por infección VIH/SIDA en Venezuela, 1996-2007, y describieron dos aumentos importantes en el número de defunciones en ese estudio, dichos eventos se producen en los mismos años de registros de incrementos de mortalidad por *P. jirovecii* en esta revisión. El primer repunte de muertes cercano al 80%, data a 1996-2000, en este trabajo se observa un significativo incremento de mortalidad por *P. jirovecii*, próximo a los dos últimos años (1999-2000); el segundo incremento de tasa de mortalidad, señalado por el

mencionado autor, como en ascenso progresivo hasta el año 2007 (última información disponible para ese autor), es concordante al súbito repunte (ascendente y progresivo) de neumonía por *P. jirovecii*, en el último quinquenio de este estudio.

En Venezuela, los registros de mortalidad asociadas con el SIDA por enfermedad infecciosa y parasitaria, alcanzaron 54% del total de fallecimientos, destacando como más frecuentes las defunciones por *Mycobacterium tuberculosis* (9%) y *P. jirovecii* (5,8%) (11), esta tendencia en apariencia persiste, haciéndose visible el impacto de infecciones por *P. jirovecii* en los pacientes con SIDA como lo demuestran estos hallazgos.

La mortalidad asociada a neumonía por *Pneumocystis ssp* se ha señalado de 10 a 30%, o superior, dependiendo del efecto deletéreo del sistema inmune, del diagnóstico temprano y de las comorbilidades del paciente (5, 18-20). Internacionalmente es reconocida la infección por este agente, como enfermedad definitoria de SIDA. En Latinoamérica se estimó un rango de 66.000 a 89.000 muertes asociadas a VIH durante el año 2008, y una prevalencia de 2.000.000 de casos (7, 18).

TABLA V
TASA DE MORTALIDAD ANUAL (TMA) EN INDIVIDUOS CON VIH ASOCIADA
A MICOSIS SISTÉMICA. VENEZUELA (1996-2013).

Año	Población	B20.6		B20.5		B20.4		Total	
		n	TMA	n	TMA	n	TMA	n	TMA
1996	22.291.096	68	0,31	9	0,04	29	0,13	106	0,48
1997	22.777.152	58	0,25	21	0,09	20	0,09	99	0,43
1998	23.242.434	70	0,30	25	0,11	29	0,12	124	0,53
1999	23.706.709	115	0,49	34	0,14	26	0,11	175	0,74
2000	24.069.837	124	0,52	44	0,18	25	0,10	193	0,80
2001	25.173.322	72	0,29	34	0,14	20	0,08	126	0,50
2002	25.537.781	81	0,32	28	0,11	22	0,09	131	0,51
2003	26.101.517	95	0,36	26	0,10	23	0,09	144	0,55
2004	26.564.294	87	0,33	27	0,10	28	0,11	142	0,53
Promedio TM (1996-2004)			0,32 ^f		0,10		0,09		0,51 ^f
2005	26.778.433	85	0,32	11	0,04	32	0,12	128	0,48
2006	27.466.601	98	0,36	25	0,09	19	0,07	142	0,52
2007	27.921.347	97	0,35	34	0,12	18	0,06	149	0,53
2008	28.374.877	63	0,22	18	0,06	22	0,08	103	0,36
2009	28.815.878	102	0,35	28	0,10	19	0,07	149	0,52
2010	28.946.101	184	0,64	29	0,10	18	0,06	231	0,80
2011	29.016.233	147	0,51	36	0,12	33	0,11	216	0,74
2012	29.365.451	152	0,52	41	0,14	18	0,06	211	0,72
2013	29.786.263	148	0,50	25	0,08	22	0,07	195	0,65
Promedio TM (2005-2013)			0,42 ^f		0,09		0,08		0,59 ^f
Total (1996-2013)	Total 26.198.938	1.846	0,37	495	0,10	423	0,08	2.764	0,55

B20.6= Neumonía por *P. jirovecii*; B20.5= Enfermedad por VIH, Otras Micosis; B20.4= Enfermedad por VIH, Candidiasis. ^f Valor de $z = 1,83$; no significativo.

En este trabajo cuando se analizó *P. jirovecii* como causa de muerte, se observa aumento de la tasa de mortalidad anual, pasando de 0,32 a 0,42. Sin embargo, otros autores como Bitar y col. en Francia (2001-2010) (19), demostraron 0,15 de incidencia de muerte por *P. jirovecii*, y Rodríguez y col. (21) en Colombia, especifican este hongo como tercera causa de muerte en pacientes con VIH. Estos datos son consistentes también con las series Latinoamericanas y

del Caribe ONUSIDA, 2017 (22). Entre los múltiples factores que posiblemente han facilitado el ascenso del número de muertes por *P. jirovecii* se encuentran: a) El patrón epidemiológico de Venezuela, que difiere de otros países, ya sea de América, Europa o la misma Latino América, específicamente en lo referente a las condiciones higiénico sanitarias, hábitos psicobiológicos y hacinamiento; este último, interpretado como la presencia en lugares de reducido espacio,

con permanencia mediana o de larga estadía, que está demostrado favorece la transmisibilidad de *P. jirovecii* principalmente por la vía aérea (20).

Esta expectativa razonable, repercute en las políticas de prevención implementadas, las cuales no deben ser globales, ya que al no adaptarse al entorno y cultura de las poblaciones donde son aplicadas, estas podrían fracasar o no ser efectivas y b) El desconocimiento del individuo de su condición de infectado por VIH, en cuyo caso, no recibe Terapia Antirretroviral de Gran Afinidad (TARGA) ni profilaxis contra *P. jirovecii*, comprometiendo, sin lugar a dudas, el pulmón del paciente con VIH/SIDA, sitio más frecuente de afección por una infección oportunista (13, 20).

La OPS/OMS, hace mención sobre los retrocesos en el sistema de salud de Venezuela (22- 24), esta conducta poco controlada crea un verdadero problema de salud pública nacional en grupos vulnerables como son pacientes con SIDA. De hecho, el último anuario de mortalidad oficial, publicado y disponible, se corresponde con el año 2013; a partir de esa fecha no se cuenta con datos oficiales de mortalidad en el país.

Las otras dos enfermedades relacionadas con el SIDA en estas categorías, representan un amplio conjunto de entidades fúngicas indeterminadas o no especificadas. Recientemente, se han publicado documentos donde las infecciones sistémicas por hongos fueron consideradas como enfermedades tropicales desatendidas, específicamente en individuos con VIH/SIDA, destacando varios complejos de patógenos fúngicos y oportunistas (24,25). En este sentido, las enfermedades fúngicas oportunistas donde destacan aspergilosis invasiva y criptococosis, son micosis que bien pudieran ser planteadas teóricamente al ítem: Enfermedad por VIH, otras micosis, la mortalidad por estas infecciones afectan a individuos que viven en algunos países como: Brasil, Colombia y África (7,26), acentuándose de esta manera el factor de desaten-

ción sanitaria. En esta serie (B20.5) la criptococosis fue la segunda causa de muerte, bajo su común expresión meníngea, por ejemplo, es la cuarta causa más frecuente de enfermedad infecciosa (excluyendo VIH) después de tuberculosis, diarrea de origen infeccioso y malaria (24,25).

Según las estadísticas obtenidas de las bases de datos publicadas por OMS y el Fondo Global de Innovación para enfermedades desatendidas, esta enfermedad causa 20 veces más muertes en humanos que un patógeno bacteriano y, aun así, el fondo económico para investigar meningitis bacteriana es superior al recibido por la enfermedad fúngica (24,27).

En el caso de enfermedad por VIH, candidiasis, se ha estimado a nivel mundial la mortalidad cruda de candidemia en aproximadamente 40%. Sin embargo, en países como Brasil, México, Argentina, Chile, Colombia y Costa Rica se señalan valores entre 20% y 63%, hasta el año 2012 (28). En Venezuela, el porcentaje de mortalidad por candidiasis no asociada a VIH/SIDA, es de 22,2%, con una tasa de mortalidad anual (TMA) de 0,04, que corresponde a la segunda causa de muerte en el periodo 1996-2013 (13), mientras que, en este estudio, solo asociado a VIH/SIDA, serie B20.4, resultó ser tercera causa de muerte con 15,3% y una TMA de 0,08. Los valores encontrados para este periodo son semejantes a los reportados para Latinoamérica (28).

Las infecciones fúngicas invasivas causadas por levaduras han sido estudiadas ampliamente y se ha demostrado la incidencia de candidemia como elevada y notoriamente superior en América Latina, a la existente en Europa y los Estados Unidos (28). Estos resultados sobre candidiasis sistémica asociada a VIH, proyectan a esta enfermedad, como una micosis en ascenso que amerita atención de las autoridades de salud pública.

Los registros de muertes por grupos de edad, evidencian que se presentaron en pacientes adultos y pediátricos, en este úl-

timo grupo, se observó mayor número de muertes en recién nacidos/lactantes con neumonía por *P. jirovecii*. En la infección por VIH el paso de este agente fúngico de mujeres gestantes a sus hijos, actualmente es tratado como un problema sanitario, desde que quedó demostrado la presencia de *Pneumocystis* en placenta y su asociación con rotura prematura de membranas, sobre todo durante la última fase de embarazo. Una reducción de la duración del embarazo, la evidencia de transmisión vertical de *P. jirovecii* y alta tasa de infección documentada (29), explicaría los casos mortales del grupo etario menor de dos años. El grupo adulto joven, mostró mayor mortalidad. Esta característica poblacional puede estar relacionada a la edad de riesgo al contagio con VIH (20 años) y coincide con otros autores en este tipo de pacientes (11, 30).

Respecto a los fallecimientos según el género, se encontró mayor mortalidad en hombres que en mujeres, con diferencia es notable ($p < 0,0005$). Esto demuestra que la población masculina con VIH en Venezuela, muere con más frecuencia por enfermedades fúngicas invasivas. Otros estudios soportan esta tendencia (11,28). Cuatro infecciones fúngicas invasoras son reconocidas como causa importante de mortalidad, destacan criptococosis, neumonía por *P. jirovecii*, histoplasmosis diseminada y talaromicosis (peniciliosis), esta condición global de enfermedades en la actualidad produce un estimado de 1,7 millones de casos anuales (31). Algunos autores (23,27) sugieren que la existencia de esta infección, por ejemplo, en áreas rurales afecta más a los pacientes con micosis oportunistas, por el poco acceso al sistema de salud, pudiéndose producir un número sustancialmente mayor de muertes por infección fúngica relacionados con VIH en el país. Este estudio evidencia la situación de la mortalidad en individuos infectados por el VIH e infección fúngica en Venezuela para el periodo 1996-2013.

REFERENCIAS

1. Kahn J, Walker B. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *New Engl J Med* 1998; 339:33-39.
2. Fuenmayor C, García M, Contreras I, Santeliz J, Milano M, García A, Faieta A, Pérez R. Utilidad de la biopsia transbronquial en el diagnóstico de enfermedades pulmonares en pacientes VIH/SIDA. *Avan Biomed* 2014; 3(1): 8-15.
3. Miceli M, Díaz J, Lee S. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 142-151.
4. Rukumani V, Chandramathi S, Harvinder S, Kee N, Esaki S, Denning D. Estimation of the burden of serious human fungal infections in Malaysia. *J Fungi* 2018; 4(1): 38. doi:10.3390/jof4010038.
5. Limper A, Adenis A, Le T, Harrison S. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(11):e334-e343. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30303-1.
6. Denning D. Minimizing fungal disease deaths will allow the UNAIDS target of reducing annual AIDS deaths below 500 000 by 2020 to be realized. *Trans R Soc B London Biol Sci* 2016; 371 (1079). doi: 10.1098/rstb.2015.0468.
7. Lopes-Colombo A, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol* 49(8):785-798. doi: 10.3109/13693786.2011.577821.
8. Cortés-Télles A, Juárez F, Peña E. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH. *Neumol Cir Torax* 2011; 70: 165-171.
9. Prado M, Barbosa M, Laurenti R, Travassos L, Taborda C. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: A review from 1996 to 2006. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 (3): 513-521.
10. Maschmeyer G, Haas A, Cornely O. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 2007; 67: 1567-1601.
11. Risquez A, Traslaviña F, Wannas A, Yepez P, Zafra P, Rodríguez A. Mortalidad por infección VIH/SIDA en Venezuela, 1996-2007. *Gac Med Caracas* 2011; 119(3):188-198.

12. **Anuarios de Mortalidad y Estadística.** Ministerio del Poder Popular para la Salud. MPPS. INE 2013. [citado, 2018 abril 26]; Disponible en: vital. <https://www.ovsalud.org/publicaciones/documentos-oficiales/Fanuario-mortalidad-2013> & 2013%2Fusg=AFQjCNGdR14oHPCvLYxAoNqNaIwtJX32A.
13. **Lemus-Espinoza, D, Maniscalchi MT, Wahab F, Sigona I.** Mortalidad por micosis sistémicas no asociadas a VIH, en Venezuela. Período 1995-2013. *Invest Clin* 2018; 59(2): 107-117. <https://doi.org/10.22209/IC.v59n2a01>.
14. **Instituto Nacional de Estadística Venezuela. INE.** Estimaciones y proyecciones de población 1950 – 2035. INE2001. [citado, 2018 julio 30]; Disponible en: <http://www.ine.gov.ve>.
15. **Freund J, Simon G.** Estadística elemental 8va edición, Prentice Hall Hispanoamérica, 1994. México, México, pp. 575.
16. **Armstrong J, Meintjes G, Brown, G.** A neglected epidemic: fungal infections in HIV/AIDS. *Trends Microbiol* 2014; 22(3):120–127. *doi: 10.1016/j.tim.2014.01.001*.
17. **Queiroz-Telles F, Fahal A, Falci D, Caceres D, Chiller T, Pasgualotto A.** Neglected endemic mycoses. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(11):367-377. *doi: 10.1016/S1473-3099(17)30306-7*.
18. **Castro M, Rey G, Duque S, Pinilla C, Bello S, Agüedo C, Álvarez C.** Diagnóstico de micosis oportunistas en pacientes con VIH/SIDA: un estudio de casos en Colombia. *Infectio* 2011; 15(2):92-97.
19. **Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattévin P, Che D, Dromer F.** Population based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(7): 1149-1155.
20. **Wahab F, Sigona I, Ortiz I, Maniscalchi MT, Lemus-Espinoza D.** Neumocistosis en el Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario “Dr. Luis Razetti”, Barcelona, Venezuela, 2011-2012. *Saber* 2015; 4(27):547-553.
21. **Rodríguez M, Betancur S, Muñoz A, Quijano M, Zuleta J.** Mortalidad por el virus de la inmunodeficiencia humana en Colombia. *Medicina UPB* 2006; 25(2):147-158.
22. **ONUSIDA.** Organización Naciones Unidas/ Síndrome Inmunodeficiencia Adquirida. Monitoreo global del SIDA. [en línea] 2018 [citado, 2018 agosto 23]; Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Factsheet_es.pdf.
23. **Carrillo Roa, A.** Sistema de salud en Venezuela: ¿un paciente sin remedio? *Cad Saúde Publica* 2018; 34(3):e00058517. *doi:10.1590/0102-311X00058517*.
24. **Organización Mundial de la Salud OMS: Enfermedades Tropicales Desatendidas.** [citado, 2018 agosto 28]; Disponible en: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/.2018.
25. **Rodríguez M, Albuquerque P.** Searching for a change: The need for increased support for public health and research on fungal diseases. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12(6): e0006479. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006479>
26. **Schwartz I, Kenyon C, Lehloeny R, Claasens S, Spengane Z.** AIDS-related endemic mycoses in Western Cape, South Africa, and clinical mimics: a cross-sectional study of adults with advanced HIV and recent-onset, widespread skin lesions. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4:ofx186. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx186> PMID: 29164168.
27. **Fondo Global de Innovación para Enfermedades Desatendidas: G Finder Report.** 2011. [citado, 2018 septiembre 19]; Disponible en: <http://www.policycures.org/downloads/g-finder%20summary%202011.pdf>.
28. **Sifuentes J, Corzo-León D, Ponce-de-León A.** Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep* 2012; 6:23-34. *doi: 10.1007/s12281-011-0081-7*.
29. **Nevez G, Guillaud T, Cros P, Roue J, Le Ny F, Tierrie T, Sizun J, Parseau L, Le Gal S.** *Pneumocystis* is still involved in non-immune suppressed preterm infants in Europe. *Clin Infect Dis* 2018; 67(4):645-646. *doi.org/10.1093/cid/Ciy132*.

-
30. **Mitra A, Rodríguez-Fernandez G.** Latin America and the Caribbean: Assessment of the advances in public health for the achievement of the Millennium Development Goals. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 2238-2255.
31. **Greene G, Sriruttan C, Le T, Chiller T, Govenader N.** Looking for fungi in all the right places: screening for cryptococcal disease and other AIDS-related mycoses among patients with advanced HIV disease. *Curr Opin HIV AIDS* 2017; 12:139-147. *doi: 10.1097/COH.0000000000000347.*