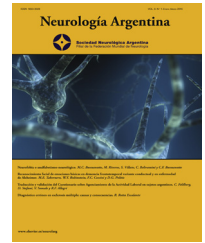




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Caracterizando al enemigo: Infecciones oportunistas en el sistema nervioso central en pacientes con VIH, una serie de casos colombiana



Carlos Castro-Vásquez^a, Diana C. Maldonado^a, Paula Arboleda^a, Manuel Camargo^a, Omar Chavarro^b, Gustavo Díaz^c, Andrea C. Buitrago^d y Habib Georges Moutran^{e,*}

^a Médico general, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

^b Médico residente de cuidado crítico. Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia

^c Nutricionista, Msc. en epidemiología clínica. Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

^d Médica internista, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

^e Médico residente de neurología clínica, Universidad El Bosque-Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de junio de 2021

Aceptado el 18 de octubre de 2021

On-line el 16 de diciembre de 2021

Palabras clave:

VIH

Sida

Toxoplasmosis

Sistema nervioso

Criptococosis

Tuberculosis

R E S U M E N

Introducción: Las infecciones oportunistas continúan siendo una de las principales causas de morbilidad en personas con VIH. Además, el sistema nervioso central es uno de los sistemas más frecuentemente comprometidos. A pesar de esto y la alta tasa de mortalidad por sida en Colombia, solo hay unos pocos estudios que caracterizan las infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH en el país.

Objetivo: Describir las infecciones oportunistas en el sistema nervioso central y sus factores demográficos asociados en pacientes con VIH, atendidos en un hospital público de Bogotá.

Materiales y métodos: Presentamos un estudio retrospectivo de tipo serie de casos que incluye a pacientes con VIH/sida ingresados en el Hospital de Santa Clara en el periodo 2015-2016. Se recogieron variables clínicas, paraclínicas y demográficas y el agente etiológico. Además, se realizó una descripción utilizando la prueba Chi², t de Student, U de Mann-Whitney, ANOVA o Kruskal Wallis (significación estadística de $p < 0,05$)

Resultados: De 538 pacientes con VIH/sida, 56 tenían una infección oportunista del sistema nervioso central. La mayoría de ellos eran hombres, con una edad media de 37,96 (DE 9,96). El recuento promedio de CD4 fue de 74 células/μl y la neuroinfección más prevalente fue la toxoplasmosis cerebral.

Conclusiones: Las infecciones del sistema nervioso central, diagnosticadas en el Hospital Santa Clara, se asociaron con más de un agente etiológico en algunos de los pacientes.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: habib_gm_91@hotmail.com (H.G. Moutran).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.10.004>

1853-0028/© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Las infecciones encontradas con mayor frecuencia fueron causadas por *Toxoplasma gondii* y *Cryptococcus neoformans*, que tenía altos porcentajes de mortalidad y complicaciones clínicas asociadas.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Characterizing the enemy: Opportunistic infections in the central nervous system in HIV patients, a Colombian case series

A B S T R A C T

Keywords:

HIV
AIDS
Central nervous system
Toxoplasmosis
Cryptococcosis
Tuberculosis

Introduction: The opportunistic infections continue to be one of the main causes of morbidity and mortality in HIV-positive; additionally, the central nervous system is one of the most frequently compromised systems. Despite this and the high AIDS mortality rate in Colombia, there are only a few studies that characterize the opportunistic infections of the central nervous system in HIV-positive patients in the country.

Objective: To describe the opportunistic infections in the central nervous system and its associated demographic factors in HIV-positive patients, treated in a public hospital of Bogotá.

Materials and methods: This study is a retrospective case series study of HIV-AIDS patients hospitalized at Santa Clara Hospital in 2015-2016. Both clinical, paraclinical and demographic variables were collected and a description was made by etiologic agent using the Chi2 test, student t, Mann-Whitney U, ANOVA or Kruskal Wallis (statistical significance of $P < 0.05$)

Results: From 538 HIV-AIDS patients, 56 had an opportunistic infection of the central nervous system. Most of them were men, with a mean age of 37,96 (SD 9,96). The average CD4 count was 74 cells/ μ L and the most prevalent neuroinfection was cerebral Toxoplasmosis.

Conclusions: Central nervous system infections, diagnosed at Hospital Santa Clara, were associated with more than one etiologic agent in some of the patients. The most frequently found infections were caused by *Toxoplasma gondii* and *Cryptococcus neoformans*; which had high percentages of mortality and clinical associated complications.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones oportunistas del sistema nervioso central (IOSNC) en el sida son una de las principales causas de morbimortalidad severas en este grupo de pacientes inmunocomprometidos¹. Con el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA), la incidencia y las complicaciones relacionadas con IOSNC han disminuido considerablemente, condicionando una mejoría en los desenlaces relacionados con el VIH². A pesar de la evidencia sobre la TARGA, esta ha demostrado su eficacia en la reducción de la aparición de IOSNC en pacientes diagnosticados con VIH en aquellos países con una amplia cobertura del sistema de salud. Lo anterior no es aplicable en países en desarrollo, donde la situación es desalentadora², con personas en estado de vulnerabilidad y una insuficiente cobertura por parte de sus sistemas de salud.

En el caso de Colombia, la UNAIDS 2013 informó una prevalencia del VIH del 0,5%³, una situación que se complica con 50.000 muertes relacionadas con el VIH en América Latina en 2015⁴. La falta de cobertura de atención médica podría conducir a un diagnóstico tardío de VIH que puede

limitar la accesibilidad a la TARGA. Esto puede reflejarse en el aumento de la morbilidad y de la mortalidad de la población colombiana⁵. Esto último es preocupante debido al aumento de la tasa de mortalidad por sida, con 4,75 por cada 100.000 adultos en 2012³.

En Colombia, los estudios clínicos y los datos sobre IOSNC son limitados, por lo que es de vital importancia realizar estudios de este tipo y así impactar positivamente en la salud pública colombiana.

Este estudio tiene como objetivo describir las características de los pacientes diagnosticados con IOSNC y VIH en un centro hospitalario de referencia desde enero de 2015 hasta diciembre de 2016.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Desarrollamos un estudio observacional, retrospectivo, de series de casos, que evaluó a hombres y mujeres mayores de 18 años, ingresados en el Hospital Santa Clara desde enero de 2015 hasta diciembre de 2016. Los criterios de inclusión fue-

ron pacientes ya diagnosticados con VIH y que desarrollaron IOSNC. La información se recopiló retrospectivamente de los registros clínicos de aquellos pacientes registrados en la base de datos de grupos de VIH del Hospital de Santa Clara.

Este marco de tiempo fue elegido con el objetivo de obtener homogeneidad en la información de los registros clínicos. Durante este periodo, el grupo institucional de VIH tuvo una de las mayores poblaciones de pacientes seguidos en la ciudad.

Población y muestra

Los criterios de inclusión fueron hombres y mujeres mayores de 18 años con un diagnóstico confirmado de infección por VIH con detección de ARN viral o ensayos de anticuerpos contra el VIH, inmunoanálisis ligado a enzimas (ELISA) (Invitrogen, California, EE. UU.), y un diagnóstico confirmado de IOSNC por estudios serológicos, estudios específicos de líquido cefalorraquídeo, reacción en cadena de la polimerasa y estudios de imágenes como la tomografía computarizada y la resonancia magnética cerebral. Aplicamos un muestreo no probabilístico que incluía a todos los pacientes ingresados desde enero de 2015 hasta diciembre de 2016.

Se excluyeron aquellos pacientes con otra fuente de inmunocompromiso, tales como: pacientes en un régimen inmunomodulador o inmunosupresor (por ejemplo, nefritis lúpica activa), neoplasias hematológicas bajo régimen de quimioterapia, receptores de trasplante de órganos sólidos y receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas.

Medición

Se aplicaron las siguientes variables en los registros clínicos del paciente: sexo, edad, orientación sexual, la ocupación laboral y la forma en que los pacientes ingresaron en el hospital (por ejemplo, sala de emergencias, derivado de otra institución o de consulta externa) y si el paciente tenía una situación de vulnerabilidad como el estado de personas sin hogar. Las principales variables con respecto al VIH fueron las siguientes: detección de la carga viral y recuento absoluto de linfocitos T CD4+. También se estableció una variable para diferenciar los agentes causales.

Las variables de resultados se establecieron como resultado vital (por ejemplo, vivo o muerto), ingreso en la UCI, paro cardiorrespiratorio, infección adquirida intrahospitalariamente e infección complicada por sepsis.

Análisis estadístico

Se utilizaron porcentajes y frecuencias para el análisis cualitativo de variables. En el caso de las variables cuantitativas, se describieron por media, mediana, desviación estándar y valores extremos.

Utilizamos la prueba Chi² para la comparación grupal de proporciones entre pacientes con VIH con o sin diagnóstico de IOSNC y proporción para cada agente causal. La prueba de t de Student se utilizó para la comparación de medias y la U de Mann-Whitney para las medianas.

Las variables cuantitativas se compararon mediante una prueba ANOVA de una vía o Kruskal Wallis. Establecimos una significación estadística de $p < 0,05$. El análisis estadístico se

realizó utilizando la versión SPSS 21st con licencia adquirida por la Universidad El Bosque.

Consideraciones éticas

La aprobación del estudio fue otorgada por el comité de ética del Hospital de Santa Clara el 5 de septiembre de 2016. Ley número 017-2016, el desarrollo del estudio siguió la Declaración de Helsinki y la resolución 8430 de 1993 emitida por el Ministerio de Salud de Colombia.

Resultados

Un total de 538 pacientes ingresaron entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2016 con un diagnóstico de VIH. El 10,4% tenía un diagnóstico de IOSNC. El 75% de los pacientes con IOSNC eran hombres, la edad media fue de 37,9 años (DE 9,96), la estancia hospitalaria tuvo una media de 34 días (DE 27,3) y el recuento medio de linfocitos T CD4+ fue de 74 células/μl. Hubo 56 pacientes diagnosticados con IOSNC, con un total de 87 agentes causales atribuidos, siendo el *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) (28,7%) y el *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) (25,3%) los agentes más prevalentes (tabla 1). Entre las variables sociodemográficas, el estado de personas sin hogar se asoció con la infección por *C. neoformans* (RP 2,52; IC 95%: 1,01-6,28) (tabla 1).

De la población total de pacientes con IOSNC, 42 pacientes fallecieron (48,27%) y la mortalidad varió en cada grupo de agentes causales, distribuidos de esta manera: *T. gondii* (48%), *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) (55%), *C. neoformans* (36%), citomegalovirus (100%) y para linfoma primario del SNC (80%) (tabla 2). Los pacientes que más comúnmente ingresaban a la UCI en sus subgrupos por etiología fueron: citomegalovirus y linfoma primario del SNC con el 75% y el 70% respectivamente. En admisiones a la UCI, el orden por frecuencia de agentes causales fue el siguiente: *T. gondii*, *M. tuberculosis* y *C. neoformans*. Adicionalmente, el 45,97% de los pacientes tenían un diagnóstico concomitante de sepsis, con el *C. neoformans* como el agente más frecuentemente asociado a este desenlace (tabla 2).

Discusión

Las IOSNC son una causa importante de morbimortalidad en la población con VIH. Aunque en muchos países desarrollados la cobertura de TARGA es amplia y abarca a la mayoría de la población infectada con el virus, no es el caso de América Latina, y específicamente de Colombia, donde un número significativo de personas sin cobertura pueden tener un peor pronóstico para ellos y un mayor costo para el sistema de salud.

Este estudio aporta datos recientes y una descripción amplia de las IOSNC en personas diagnosticadas con VIH en Colombia. Además, como lo representan nuestros datos, se asocian a un porcentaje importante de mortalidad.

Entre las variables sociodemográficas descritas, la mayoría de nuestra población eran hombres, un hallazgo que se correlacionó con el trabajo de Christo et al., donde el porcentaje de hombres fue del 65%⁶. La edad media reportada en nuestra serie de casos es similar a los datos reportados por Castaño-

Tabla 1 – Descripción según etiología para las IOSNC en pacientes con VIH

Variables	Agente etiológico					
	Toxoplasma gondii n = 25 (28,7%)	Mycobacterium tuberculosis n = 11 (12,6%)	Cryptococcus neoformans n = 22 (25,3%)	Citomegalovirus n = 4 (4,4%)	Linfoma primario del SNC n = 10 (11,5%)	Otros n = 15 (17,2%)
Sexo						
Hombre	19	9	17	2	6	12
Mujer	6	2	5	2	4	3
RP (IC 95%)	1,07 (0,49-2,34)	1,52 (0,36-6,36)	1,15 (0,48-2,74)	0,34 (0,05-2,12)	0,51 (0,16-1,64)	1,35 (0,43-4,3)
Edad						
Media (DE)	37,9 (7,7)	37,3 (10,6)	37,4 (10,9)	35 (11,3)	37,4 (9,4)	38,7 (11,8)
Mediana (mín-máx)	40 (22-49)	34,5 (27-62)	34 (26-64)	35 (22-48)	40 (22-48)	36 (26-64)
Ocupación						
Empleado	11	5	8	1	4	6
Desempleado	13	4	11	2	6	6
RP (IC 95%)	1,01 (0,52-1,98)	1,5 (0,44-5,16)	0,87 (0,39-1,93)	0,6 (0,06-6,25)	0,8 (0,24-2,62)	1,2 (0,4-3,4)
Habitante de calle						
Sí	1	1	4	0	0	1
No	23	9	17	4	10	12
RP (IC 95%)	0,47 (0,09-2,43)	1,19 (0,17-8,33)	2,52 (1,01-6,28)	2,34 (0,29-18,65)	0,94 (0,14-6,43)	0,8 (0,1-5,9)
Régimen de afiliación						
Contributivo	1	1	0	0	0	0
Subsidiado	19	9	14	3	8	11
Otros	5	1	8	1	2	4
Tipo de ingreso al hospital						
Urgencias	20	9	21	3	8	13
Consulta externa	1	0	1	1	1	1
Remisión	4	2	0	0	1	1
Reingreso						
Sí	6	3	7	1	2	2
No	19	8	15	3	8	13
RP (IC 95%)	0,99 (0,45-2,16)	NC	1,47 (0,67-3,18)	NC	NC	NC
Recuento CD4 absoluto (células/μl)						
Media (DE)	41,1 (42,5)	57,4 (74,6)	59,3 (61,9)	45,5 (51,1)	44,5 (51,4)	122 (176)
Mediana (mín-máx)	28,5 (1-157)	34 (5-256)	46 (3-240)	30,5 (5-116)	21 (3-157)	37 (5-593)
RANGO RECUENTO CD4						
50 células/ μ l o más	8	3	10	2	3	5
< 50 células/ μ l	16	7	10	2	7	7
RP (IC 95%)	0,76 (0,37-1,56)	NC	1,53 (0,72-3,27)	NC	NC	NC
Carga viral						
Detectable	23	9	19	4	10	13
Indetectable	1	0	0	0	0	0

Orosio et al., con una edad media de 38,6 años⁷; sin embargo, hay una diferencia entre su edad mínima de inclusión de 14 años y 18 años o más en nuestra población.

Nuestro estudio informó como las 2 principales causas de IOSNC el *T. gondii* y el *C. neoformans*, un hallazgo que puede correlacionarse con los de Christo et al. en Brasil⁶ y Rana et al. en la India⁸. No obstante, en este último, incluyeron *M. tuberculosis* como su patógeno más frecuente.

En un estudio realizado en China, el recuento medio de linfocitos T CD4+ en pacientes con IOSNC fue de 54,65 células/ μ l⁹, que fue inferior a nuestros hallazgos, pero ambos valores están en niveles críticos para el desarrollo de IOSNC y peores desenlaces. Es de destacar que más del 90% de nuestra población tenía un recuento bajo de CD4 (<200 células/ μ l) y una situación similar para un estudio nacional publicado, cuyos pacientes tenían un recuento bajo de CD4 en más del 80% de los casos¹⁰. Esto es importante, porque cuanto más bajo sea el recuento de CD4, especialmente si es <200 células/ μ l, el riesgo de contraer

una IOSNC es hasta 6 veces más al compararlo con aquellos con recuento de CD4 >350 células/ μ l¹¹.

Un número elevado de pacientes tenía una carga viral detectable en nuestro estudio. Este hallazgo también se reporta en el estudio de Zhang et al., donde los pacientes también tenían una carga viral detectable después de ser diagnosticados con IOSNC, en cuyo caso hubo un aumento del ARN viral del líquido cefalorraquídeo detectable en pacientes afectados por infecciones oportunistas⁹. Este último parámetro no fue evaluado en nuestro estudio, sin embargo, podría ser un tema de interés en futuras investigaciones.

La estancia hospitalaria es un factor de riesgo importante para el desarrollo de infecciones hospitalarias en pacientes con VIH/sida, que en parte puede prolongar aún más la estancia hospitalaria y al mismo tiempo podría afectar la supervivencia. Nuestros pacientes tuvieron un promedio similar de días de hospitalización en comparación con los 36,16 días informados en el trabajo de Panis y Matsuo, con algunas

Tabla 2 – Complicaciones y desenlaces

	Toxoplasma gondii n = 25 (28,7%)	Mycobacterium tuberculosis n = 11 (12,6%)	Cryptococcus neoformans n = 22 (25,3%)	Citomegalovirus n = 4 (4,4%)	Linfoma primario del SNC n = 10 (11,5%)	Otros n = 15 (17,2%)
Desenlace vital						
Vivo	13 (52%)	5 (45%)	14 (64%)	0 (0%)	2 (20%)	11 (73%)
Muerto	12 (48%)	6 (55%)	8 (36%)	4 (100%)	8 (80%)	4 (27%)
RP (IC 95%)	0,7 (0,39-1,26)	0,54 (0,19-1,55)	1,13 (0,57-2,24)	0,16 (0,03-0,99)	0,16 (0,05-0,56)	1,78 (0,67-4,71)
Sepsis						
Sí	8 (32%)	7 (64%)	10 (45%)	3 (75%)	5 (50%)	7 (47%)
No	17 (68%)	4 (36%)	12 (55%)	1 (25%)	5 (50%)	8 (53%)
RP (IC 95%)	0,84 (0,45-1,59)	3,15 (1,09-9,02)	1,50 (0,77-2,88)	5,40 (0,76-38,3)	1,80 (0,58-5,50)	1,57 (0,66-3,75)
Infección hospitalaria						
Sí	4 (16%)	1 (9%)	7 (32%)	1 (25%)	2 (20%)	1
No	21 (84%)	10 (91%)	15 (68%)	3 (75%)	8 (80%)	14
RP (IC 95%)	0,77 (0,34-1,73)	0,4 (0,06-2,47)	1,90 (0,95-3,81)	1,36 (0,15-12,2)	1,02 (0,24-4,21)	0,29 (0,05-1,51)
Ingreso a UCI						
Sí	11 (44%)	6 (55%)	9 (41%)	3 (75%)	7 (70%)	6 (40%)
No	14 (56%)	5 (45%)	13 (59%)	1 (25%)	3 (30%)	9 (60%)
RP (IC 95%)	1,30 (0,72-2,36)	2 (0,69-5,72)	1,15 (0,59-2,24)	5 (0,69-36,2)	3,88 (1,23-12,2)	1,11 (0,45-2,70)
Tiempo de hospitalización en días						
Media (DE)	40,8 (35,3)	39,1 (22,2)	35 (20,3)	43,2 (37,1)	39,5 (23,7)	28,77 (13,62)
Mediana (mín-máx)	31,5 (15-177)	34,5 (16-97)	30 (4-78)	32 (12-97)	38 (17-97)	33 (8-45)

otras similitudes como la preponderancia de los hombres y la edad de su población¹².

Uno de los hallazgos más notables en esta investigación es la coexistencia de múltiples agentes infecciosos en un paciente en el momento del diagnóstico, que se presentó en 14 pacientes (25%) y principalmente entre *T. gondii* y *M. tuberculosis*. Esto puede tener una importante repercusión sobre el manejo y el pronóstico de los pacientes. Por lo tanto, se puede aseverar que debe hacerse una búsqueda activa de varios agentes en un solo paciente, especialmente si existen factores de riesgo asociados (p. ej., bajo recuento de linfocitos T CD4+).

En este estudio retrospectivo hubo limitaciones como la heterogeneidad en la recopilación de datos y la información incluida en las historias clínicas. Como investigadores tuvimos que reunir y organizar las variables reportadas.

Finalmente, concluimos que existe una importante prevalencia de IOSNC en pacientes con VIH, generada principalmente por el *T. gondii* y el *C. neoformans*, siendo este último el más frecuentemente diagnosticado en las personas sin hogar, una población tratada en el Hospital de Santa Clara.

Conflicto de intereses

Los autores del manuscrito certifican que no tienen afiliación o participación con ninguna organización o entidad con algún interés financiero o no financiero.

Agradecimientos

Una mención especial al grupo de VIH del Hospital de Santa Clara por permitirnos el acceso a sus bases de datos.

BIBLIOGRAFÍA

- Çiledağ A, Karnak D. AIDS and opportunistic infections Zajac V. Microbes, viruses and parasites in AIDS process. 65, 2012; 64-68.
- Tan IL, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol.* 2012;11:605-17.
- Promoción Prevención A. Boletín epidemiológico, situación del VIH/SIDA Colombia 2013. Dirección de Promoción y Prevención Elkin Osorio Saldarriaga, Grupo de Salud Sexual y Reproductiva Ricardo Luque Nuñez.
- Unaids. GLOBAL AIDS UPDATE 2016; 2016.
- Álvarez C, Martínez E. Guía depráctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. Guía completa. Fondo de Población de las Naciones Unidas - UNFPA Colombia. Bogotá, Colombia. 2014. [consultado 03 Jul 2019]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros.conv/GPC.VIH.adolescentes/GPC.Comple.VIHADULTOS.web.pdf.
- Christo PP, de Carvalho Vilela M, Bretas TL, Barros Domingues R, Greco DB, Livramento JA, et al. Cerebrospinal fluid levels of chemokines in HIV infected patients with and without opportunistic infection of the central nervous system. *J Neurol Sci.* 2009;287:79-83.
- Castaño-Osorio JC, Sánchez Vallejo G, Franco-andrew D, González Schoeder M, Giraldo-garcía AM. Determination of clinical and epidemiological features of neuroinfection in patients with diagnosis of HIV-AIDS in the Department of Quindío. *Infectio.* 2007;11:173-82.
- Rana HM, Doshi DA, Virpariya KM, Shah AN, Somani SS. A study of clinical profile of HIV positive patients with neurological manifestations. *HIV AIDS Rev.* 2011;10:76-9.
- Zhang Y, Wei F, Liang Q, Ding W, Qiao L, Song F, et al. High levels of divergent HIV-1 quasispecies in patients with

- neurological opportunistic infections in China. *J Neurovirol.* 2013;19:359-66.
10. Lizarazo J, Castro F, de Arco M, Chaves O, Peña Y. Infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, 1995-2005. *Infectio.* 2006;10:226-31.
 11. Ghatge M, Deshpande S, Tripathy S, Nene M, Gedam P, Goodbole S, et al. Incidence of common opportunistic infections in HIV-infected individuals in Pune, India: Analysis by stages of immunosuppression represented by CD4 counts. *Int J Infect Dis.* 2009;13:1-8.
 12. Panis C, Matsuo R. Nosocomial infections in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected and aids patients: Major microorganisms and immunological profile. *Brazilian J Microbiol.* 2009;40:155-62.