PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TITULO DE MÉDICO CIRUJANO

"FRECUENCIA DE INFECCION POR HISTOPLASMA CAPSULATUM Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PERSONAS QUE VIVEN CON EL VIRUS DEL VIH/SIDA DE LAS UNIDADES DE ATENCION INTEGRAL DEL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS Y DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. EUGENIO ESPEJO DEL AÑO 2003 AL 2012"

AUTORES:

ORTEGA LARREA DIEGO JAVIER

ZAMBRANO SOLÓRZANO JOHANNA YADIRA

DIRECTOR DE DISERTACIÓN: Dr. Nelson Cevallos. Médico Tratante de Unidad de atención integral de personas que viven con el virus del VIH/SIDA del Hospital General Dr. Enrique Garcés.

ASESOR METODOLÓGICO: Dra. María Lucila Carrasco docente en la Facultad de Medicina de la PUCE.

Quito, OCTUBRE 2013

TITULO:

“FRECUENCIA DE INFECCION POR HISTOPLASMA CAPSULATUM Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PERSONAS QUE VIVEN CON EL VIRUS DEL VIH/SIDA DE LAS UNIDADES DE ATENCIÓN INTEGRAL DEL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS Y DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. EUGENIO ESPEJO DEL AÑO 2003 AL 2012”

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a mis padres Yadira y Ariolfo por su apoyo incondicional, consejos y amor; porque creyeron en mí, gracias a ellos hoy se cumple una meta más, y siempre estuvieron impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera.

A mis hermanos, tíos, sobrinos, primos y abuela, gracias por haber fomentado en mí el deseo de superación y siempre estar conmigo en todo momento.

A mis amigos, por el apoyo que nos brindamos mutuamente a lo largo de nuestra formación profesional y que hasta ahora, siguen siempre pendientes; a Diego Ortega por su ayuda incondicional durante este proceso, por el sacrificio y largas horas de trabajo, por sus palabras de aliento, vivencias que me sirvieron para aprender y crecer a nivel profesional y personal.

A mis profesores, aquellos que marcaron cada etapa de nuestro camino universitario; al Dr. Nelson Cevallos y Dra. Lucila Carrasco por su apoyo, motivación y ayuda incondicional para la elaboración de este trabajo de investigación.

Johanna Zambrano

AGRADECIMIENTO

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, a mis padres por los valores que me han inculcado y por darme la oportunidad de tener una excelente educación.

Mis agradecimientos a mi director de tesis, Dr. Nelson Cevallos y asesor metodológico, la Dra. Lucila Carrasco, por habernos dado la oportunidad de desarrollar esta investigación, por sus esfuerzos y dedicación, quienes con sus conocimientos, experiencia, paciencia y motivación nos ayudaron a terminar con éxito esta investigación, al Dr. Rene Buitrón por sus palabras de aliento para continuar con este proyecto de tesis, a Diego por haber sido un excelente compañero de tesis y amigo.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, por estos años de enseñanzas y permitirme culminar esta etapa de mi vida. Al Hospital General Dr. Enrique Garcés y Hospital de Especialidades Dr. Eugenio Espejo de la ciudad de Quito por permitirnos la realización de este proyecto.

Johanna Zambrano

DEDICATORIA

A mis padres Ángel y Leonor por sus oraciones, su cariño y motivación que me impulsaron a nunca decaer y concluir con felicidad esta meta en mi vida, por sus buenas enseñanzas de siempre servir al que más lo necesita.

A mis hermanos Miguel Ángel, Gorki, María Sol, Emilia, mi cuñada Andrea, mis sobrinos, mis abuelitos, a mis tíos de manera especial a mi tía Jhohana por sus palabras de aliento y su comprensión en los momentos más difíciles de mi carrera.

A mis amigos desde el que estuvo más cerca hasta el más lejano por sus buenos consejos, su apoyo, simplemente por su amistad que se formó en las aulas y en los pasillos de los hospitales y que vivirá por siempre.

A Nataly por su amor inigualable, la persona que en el proceso de mi formación se convirtió en mi mejor paciente, que me ha esperado e impulsado a ser mejor.

A los docentes de la facultad de medicina de la PUCE por su entrega y dedicación para formar profesionales de calidad, en especial al Dr. Nelson Cevallos por su forma particular de compartir la medicina y su apoyo en la realización de esta tesis.

Diego Ortega

AGRADECIMIENTO

Le agradezco a Dios ante todo por nunca olvidarse de mí, cuidarme y guiarme por el camino del bien, a mis padres por su generosidad y bondad al apoyarme a conseguir mis sueños.

A mi hermano Gorki por su paciencia y compañía, porque juntos fuimos guerreros en tierras lejanas, a mis hermanos que me miran desde el cielo por ser mis ángeles y guardianes.

A Johanna por su humildad, sencillez y buen corazón que me ayudó a salir adelante en este proyecto de tesis y poderlo concluir con total satisfacción.

A la Dra. María Lucila Carrasco por su ayuda durante la elaboración de este proyecto de tesis y a la Pontificia Universidad Católica por la formación académica durante este arduo periodo

Diego Ortega

RESUMEN

PROBLEMA

La infección por *Histoplasma capsulatum* en personas que viven con el virus del VIH/SIDA, es una de las principales enfermedades oportunista, de manera particular en áreas endémicas y es causa de elevada morbi-mortalidad si no se recibe el tratamiento oportuno y adecuado.

OBJETIVO

El presente estudio se basa en determinar la frecuencia de infección por *Histoplasma capsulatum* y factores de riesgo asociados en personas que viven con el virus del VIH/SIDA atendidos en las unidades de atención integral de PVVS del Hospital General "Dr. Enrique Garcés" y del Hospital de Especialidades "Dr. Eugenio Espejo" de la ciudad de Quito-Ecuador desde el 2003 al 2012.

METODOLOGÍA

Se basa en un estudio no experimental, descriptivo para determinar la frecuencia de infección por *Histoplasma capsulatum*, factores de riesgos asociados y características clínicas de estos pacientes. En este estudio se incluyó a 675 paciente; para la obtención de la información se revisaron historias clínicas que se encontraron en las unidades de atención integral de PVVS (personas viviendo con VIH/SIDA) del Hospital General Dr. Enrique Garcés y del Hospital de Especialidades Dr. Eugenio Espejo, se obtuvo información sobre los datos demográficos, manifestaciones clínicas más frecuentes, el contaje de linfocitos T CD4+ y carga viral al momento de la presentación de la infección por *Histoplasma capsulatum*.

Los datos obtenidos fueron tabulados en el programa estadístico SPSS versión 20. Se midió la significancia estadística con la prueba chi-cuadrado y de Fisher, considerando significativo un valor de p menor a 0,05.

RESULTADOS

Se incluyeron 675 personas con diagnóstico confirmado de VIH; la prevalencia de infección por *Histoplasma capsulatum* fue del 11,1% (75 pacientes), el 77,3% (58 pacientes) correspondió al género masculino, y 22,7% (17pacientes) al género femenino. El rango de edad de mayor predominio fue de 30 a 39 años en el 42,7 % (32 pacientes) seguido de 20 a 29 años en el 22,7% (17 pacientes). Los principales factores de riesgo asociados a la infección por *Histoplasma capsulatum* fueron: lugar de procedencia: Costa 45,3% (34 pacientes) con un valor de p de 0,000; y, ocupación: agricultores y trabajadores con aves en el 33,3% (25 pacientes) con un valor de p menor a 0,05.

La histoplasmosis se presentó en conteo de linfocitos T CD4+ < 200 células/uL en (70 pacientes) 92,3%; con mayor predomino de linfocitos T CD4+ < 50 células/uL en 36% (27 pacientes) y con cargas virales detectables con log de 4.0.

La forma diseminada se encontró en 92 % (69 pacientes), siendo la localización intestinal (intestino grueso) en el 56,0% (42 pacientes) la más predominante; las principales manifestaciones clínicas que presentaban los pacientes fueron: fiebre en 86,7% (65 pacientes), diarrea en 70,7% (53 pacientes), pérdida de peso (37 pacientes) que corresponde al 49,3 % y de igual manera hépato-esplenomegalia 49,3% (37 pacientes). Las alteraciones de laboratorio más frecuentes incluyeron: bicitopenia y pancitopenia en el 45,3 % y 18,7% respectivamente, elevación de las transaminasas

(TGO Y TGP) en 53,3% (40 pacientes) y alteración de fosfatasa alcalina en 52% (39 pacientes).

La infección por *Histoplasma capsulatum*, se asoció a otras enfermedades oportunistas, entre las más comunes se encontró candidiasis en el 50,67% (38 pacientes) y tuberculosis en el 37,33 % (28 pacientes). La mortalidad fue del 18,7% (14 pacientes) y el 71% (10 pacientes) de pacientes fallecidos, fue en un lapso menor a 6 meses una vez diagnosticada la histoplasmosis.

CONCLUSIONES

La histoplasmosis es una micosis oportunista que se presenta en pacientes con inmunosupresión severa (< 200 células/uL de linfocitos T CD4+), con predominio en el género masculino y a edades tempranas de vida (30 – 39 años). La histoplasmosis diseminada es la forma clínica de mayor tendencia, siendo la localización más frecuente la intestinal. La fiebre, diarrea, pérdida de peso, hépato-esplenomegalia, bicitopenia, elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina que pese a ser inespecíficas nos orientan al diagnóstico.

PALABRAS CLAVE

Histoplasma capsulatum, síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), linfocitos T CD4+, terapia antirretroviral muy activa (TARMA), bicitopenia, pancitopenia, histoplasmosis.

ABSTRACT

PROBLEM

Histoplasma capsulatum infection in people living with the virus HIV/AIDS is major opportunistic infections, particularly in endemic areas and causes high morbidity and mortality if not receiving timely and appropriate treatment.

OBJECTIVE

The present study is based on determining the frequency of Histoplasma capsulatum infection and associated risk factors in people living with the virus of HIV/AIDS seen in comprehensive care units PVV in Hospital General "Dr. Enrique Garcés" and Specialty Hospital "Dr. Eugenio Espejo" in Quito, Ecuador from 2003 to 2012.

METHODOLOGY

It is based on a non-experimental, descriptive to determine the frequency of Histoplasma capsulatum infection, associated risk factors and clinical characteristics of these patients. This study included 675 patients, to obtain information were reviewed medical records that were found in comprehensive care units PVVS (people living with HIV/AIDS) in General Hospital Dr. Enrique Garcés and Specialty Hospital Dr. Eugenio Espejo, we obtained information on demographics, more frequent clinical manifestations, the count of CD4 + T cells and viral load at the time of submission of Histoplasma capsulatum infection.

The data were tabulated in SPSS version 20. Statistical significance was measured with chi - square test and Fisher, considering significant p-value less than 0.05.

RESULTS

We included 675 people with confirmed HIV infection, prevalence of Histoplasma capsulatum was 11,1 % (75 patients) , 77,3 % (58 patients) corresponded to males , and 22,7 % (17 patients) the female gender. The age range of greatest prevalence was 30 to 39 years in 42,7 % (32 patients) followed by 20-29 years in 22,7 % (17 patients) . The main risk factors associated with Histoplasma capsulatum infection were: place of origin: Costa 45,3 % (34 patients) with a p-value of 0.000 , and occupation : farmers and poultry workers in 33,3 % (25 patients) with a p-value less than 0.05 .

Histoplasmosis is presented in counting CD4 + T cells < 200 cells / uL in (70 patients) 92,3 %, with greater predominance of CD4 + < 50 cells / uL in 36 % (27 patients) and detectable viral loads 4.0 log .

The disseminated form was found in 92 % (69 patients), with the location bowel (large intestine) in 56,0 % (42 patients) the most predominant, the main clinical manifestations in the patients were fever in 86,7 % (65 patients), diarrhea in 70,7% (53 patients), weight loss (37 patients) which corresponds to 49,3% and similarly hepatosplenomegaly 49,3% (37 patients). The most common laboratory abnormalities included: bicytopenia and pancytopenia in 45,3 % and 18,7 % respectively, increased transaminases (SGOT and SGPT) in 53,3 % (40 patients) and abnormal in 52 % alkaline phosphatase (39 patients).

Histoplasma capsulatum infection was associated with other opportunistic infections, among the most common was candidiasis found in 50,67 % (38 patients) and tuberculosis in 37,33 % (28 patients) . Mortality was 18,7% (14 patients) and 71% (10

patients) of patients who died, was in a period of less than six months once diagnosed histoplasmosis.

CONCLUSIONS

Histoplasmosis is an opportunistic fungal infection that occurs in patients with severe immunosuppression (< 200 cells / uL of CD4 + T lymphocytes), predominantly male gender and early age of life (30-39 years). Disseminated histoplasmosis is the more likely, being the most common on the bowel. Fever, diarrhea, weight loss, hepato-splenomegaly, bicytopenia and elevated transaminases and alkaline phosphatase guide us to the diagnosis.

KEYWORDS

Histoplasma capsulatum, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), CD4 + T cells, highly active antiretroviral therapy (HAART), bicytopenia, pancytopenia, histoplasmosis.

INDICE

TITULO:..... **2**

DEDICATORIA..... **3**

AGRADECIMIENTO **4**

DEDICATORIA..... **5**

AGRADECIMIENTO **6**

RESUMEN **7**

ABSTRACT **10**

LISTA DE GRÁFICOS **19**

LISTAS DE TABLAS..... **20**

CAPITULO I..... **32**

1.1 VIH..... **32**

1.1.1 EPIDEMIOLOGIA DEL VIH 32

1.1.2 VIROLOGIA DEL VIH.....35

1.1.2.1 INTRODUCCIÓN 35

1.1.2.2 ESTRUCTURA DEL VIH 37

1.1.2.3 GENOMA VIRAL.....39

1.1.2.4 ENTRADA A LA CÉLULA 40

1.1.2.5 CICLO DE REPLICACION DEL VIH 41

1.1.3 RESPUESTA INMUNE.....43

1.1.3.1 COMPONENTE CELULAR 44

1.1.3.2 COMPONENTE HUMORAL 46

1.1.4 ETAPAS DEL VIH.....46

1.1.4.1 FASE PRECOZ O AGUDA 47
1.1.4.2 FASE INTERMEDIARIA O CRONICA.....48
1.1.4.3 FASE FINAL O DE CRISIS 50
1.2 HISTOPLAMA CAPSULATUM**.....55**
1.2.1 INTRODUCCION.....55
1.2.2 VIAS DE INFECCION 55
1.2.3 MORFOLOGIA.....57
1.2.4 ETIOPATOGENIA.....59
1.2.5 MECANISMOS ADAPTATIVOS DEL HISTOPLAMA CAPSULATUM 64
1.2.5.1 ALCALINIZACION DEL pH.....65
1.2.5.2 RESISTENCIA AL OXÍGENO REACTIVO E INTERMEDIARIOS NITROGENADOS 65
1.2.5.3 RESISTENCIA A ENZIMAS DEGRADANTES DEL HOSPEDADOR 66
1.2.5.4 SUPERVIVENCIA A LA LIMITACIÓN DE NUTRIENTES.....67
1.2.5.4.1 ADQUISICIÓN DE HIERRO 67
1.2.5.4.2 ADQUISICIÓN DE CALCIO 68
1.2.5.4.3 VITAMINAS.....68
1.2.5.4.4 LOS AMINOACIDOS.....69
1.2.6 FACTORES DE RIESGO.....69
1.2.7 FORMAS CLINICAS DE HISTOPLASMOSIS 70
1.2.7.1 HISTOPLASMOSIS PULMONAR 71
1.2.7.1.1 HISTOPLASMOSIS PULMONAR PRIMARIA AGUDA.....71
1.2.7.1.2 HISTOPLASMOSIS CAVITARIA PULMONAR CRÓNICA 72

1.2.7.1.3 HISTOPLASMOMA.....73

1.2.7.2 HISTOPLASMOSIS EXTRAPULMONAR O DISEMINADA 73

1.2.7.2.1 LOCALIZACIONES EXTRAPULMONARES COMO CONSECUENCIA DE UNA ENFERMEDAD DISEMINADA 74

1.3 COINFECCION VIH – HISTOPLASMA.....**77**

1.3.1 DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH/SIDA.....78

1.3.1.1 MÉTODOS DIRECTOS O MICROBIOLÓGICOS.....79

1.3.1.1.1 EXÁMENES EN FRESCO Y COLORACIONES ESPECIALES 80

1.3.1.1.2 CULTIVOS PARA EL AISLAMIENTO DE HISTOPLASMA CAPSULATUM.....81

1.3.1.1.3 HEMOCULTIVO POR LISIS CENTRIFUGACIÓN 82

1.3.1.2 MÉTODOS INDIRECTOS O INMUNOLÓGICOS 82

1.3.1.2.1 FIJACIÓN DE COMPLEMENTO E INMUNODIFUSIÓN EN GEL-AGAR 83

1.3.1.2.2 ELISA DIRECTA E INDIRECTA PARA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS 84

1.3.1.2.3 DETECCIÓN DE ANTÍGENOS.....84

1.3.2 HISTOPATOLOGÍA.....85

1.3.3 TRATAMIENTO DE HISTOPLAMOSIS EN PACIENTES VIH.....86

1.3.3.1 ANFOTERICINA B.....86

1.3.3.2 ITRACONAZOL 87

1.3.3.3 TERAPIA DE INDUCCIÓN 88

1.3.3.4 PROFILAXIS PRIMARIA 88

1.3.3.5 PROFILAXIS SECUNDARIA 89

CAPITULO II.....**90**

2.1 JUSTIFICACIÓN: 90
2.2 PROBLEMA:.....**93**
2.3 HIPOTESIS:.....94
2.4 OBJETIVO GENERAL:.....95
2.4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS: 95
CAPITULO III.....**97**
3. METODOLOGÍA.....**97**
3.1 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES DEL ESTUDIO 97
3.2 MUESTREO: 99
3.3 CALCULO DE LA MUESTRA 100
3.4 TIPO DE ESTUDIO 101
3.5 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA 101
3.6 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.....102
3.7 ASPECTOS BIOÉTICOS.....102
CAPÍTULO VI.....**103**
4. RESULTADOS.....**103**
4.1 IMPACTO DE GÉNERO Y VIH EN EL ESTUDIO 103
4.2 EDAD DE LOS PARTICIPANTES QUE PRESENTARON VIH 103
4.3 LUGAR DE PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES CON VIH Y QUE ACUDEN A LAS CASAS DE SALUD EN ESTUDIO 104
4.4 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS.....105
4.4.1 FRECUENCIA DE INFECCION POR HISTOPLASMA CAPSULATUM EN PACIENTES QUE VIVEN CON EL VIRUS DEL VIH/SIDA.....105
4.4.2 RELACIÓN ENTRE GÉNERO Y LA INFECCIÓN POR HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES CON VIH/SIDA. 106

4.4.3 EDAD PROMEDIO DE PACIENTES QUE PRESENTA HISTOPLASMOSIS CON DIAGNOSTICO DE VIH/SIDA. 107

4.4.4 RELACIÓN ENTRE EL LUGAR DE PROCEDENCIA, LUGAR DE RESIDENCIA E HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH/SIDA. 109

4.4.4.1 RESIDENCIA ACTUAL DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO 110

4.4.5 RELACIÓN ENTRE OCUPACIÓN Y LA FRECUENCIA DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH/SIDA. 111

4.4.6 RELACIÓN DE TABACO Y ALCOHOL EN PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS. .112

4.4.7 SIGNOS Y SINTOMAS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD POR HISTOPLASMA CAPSULATUM EN PACIENTES VIH. 114

4.4.8 FORMAS CLÍNICAS DE LA HISTOPLASMOSIS DIAGNOSTICADO POR ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO. 115

4.4.9 RELACION DE LINFOCITOS T CD4+ Y CARGA VIRAL COMO MARCADORES DE RIESGO PARA PRESENTAR HISTOPLASMOSIS 117

4.4.10 ALTERACION EN PRUEBAS DE LABORATORIO REALIZADAS A PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS 119

4.4.11 RECAIDA LUEGO DE TERMINAR EL TRATAMIENTO ANTIFUNGICO Y ASOCIADO A MAYOR SEVERIDAD EN PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS. 121

4.4.11.1 RECAIDA LUEGO DE TERMINAR EL TRATAMIENTO ANTIFUNGICO Y ASOCIADO A OTRAS ENFERMEDADES OPORTUNISTAS. 122

4.4.12 DIAS DE HOSPITALIZACIÓN DE LOS PACIENTES VIH/SIDA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE HISTOPLAMOSIS. 123

4.4.13 PACIENTES CON VIH FALLECIDOS. 125

4.4.13.1 FALLECIMIENTO LUEGO DEL DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH. 126

4.4.13.2 TIEMPO DE FALLECIMIENTO LUEGO DEL DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH. 127

4.4.13.3 NIVELES DE LINFOCITOS T CD4+ AL MOMENTO DEL FALLECIMIENTO EN PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS. 128

4.4.14 COINFECCION HISTOPLASMOSIS – TUBERCULOSIS EN PACIENTES VIH/ SIDA 129

4.4.15 COINFECCION HISTOPLASMOSIS – CANDIDIASIS EN PACIENTES VIH/SIDA130

CAPITULO V**.....131**

5.1 DISCUSIÓN.....131

5.2 CONCLUSIONES 139

5.3 RECOMENDACIONES 141

ANEXO: TABLA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS**.....150**

LISTA DE GRÁFICOS

Grafico 1 Habitantes infectados con VIH/SIDA en el Ecuador del año 2001 al año 2012 33
Grafico 2 Clasificación de los países latinoamericanos en función de la vía de transmisión predominante del VIH.....34
Grafico 3 Estructura del VIH-1 38
Grafico 4 Curso cronológico y fases de la enfermedad por VIH 48
Grafico 5 Respuesta proinflamatoria del *Histoplasma capsulatum* 63
Grafico 6 Frecuencia de histoplasmosis en pacientes VIH/SIDA 105
Grafico 7 Relación entre histoplasmosis y género.....106
Grafico 8 Grupo de edad de los pacientes con histoplasmosis 108
Grafico 9 Ocupación de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis.....111
Grafico 10 Formas clínicas de histoplasmosis.....115
Grafico 11 Localización de las lesiones 116
Grafico 12 Días de hospitalización al momento de diagnóstico de histoplasmosis 124
Grafico 13 Tiempo de fallecimiento luego del diagnóstico de histoplasmosis.....127
Grafico 14 Pacientes con diagnóstico de histoplasmosis que presentaron tuberculosis 129
Grafico 15 Pacientes con diagnóstico de histoplasmosis que presentaron candidiasis 130

LISTAS DE TABLAS

Tabla 1 Diferencias biológicas entre VIH -1 Y VIH - 2.....22
Tabla 2 Microorganismos oportunistas más frecuentes en la infección por VIH/SIDA...26
Tabla 3 Distribución mundial del VIH/SIDA, clasificando las regiones en función de la tasa de prevalencia. Datos actualizados hasta diciembre de 2010. Fuente: ONUSIDA ..32
Tabla 4 Genes del VIH 40
Tabla 5 Progresores de enfermedad hacia fase SIDA 49
Tabla 6 Factores que influyen en la rapidez de progresión de la enfermedad por el VIH 1 50
Tabla 7 Clasificación de VIH y criterios de definición de SIDA para adultos y adolescentes mayores de 13 años según CDC 1993.....52
Tabla 8 Enfermedades relacionadas con la infección VIH o cuyo manejo y tratamiento pueden complicarse debido a la presencia de ésta (CDC 1993).....53
Tabla 9 Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA en el adulto (CDC 1993) 54
Tabla 10 Escala de predicción clínica en pacientes con histoplasmosis diseminada 78
Tabla 11 Sensibilidad de las pruebas de laboratorio para detección de *Histoplasma capsulatum*.....81
Tabla 12 Género de los pacientes con diagnóstico de VIH.....103
Tabla 13 Grupo de edad de pacientes con histoplasmosis y VIH/SIDA 107
Tabla 14 Promedio de edad de los pacientes con coinfección VIH e histoplasmosis....108
Tabla 15 Lugar de procedencia de los pacientes con histoplasmosis.....109
Tabla 16 Lugar de procedencia y de residencia de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis.....110
Tabla 17 Relación entre tabaco, alcohol e histoplasmosis 112

Tabla 18 Asociación tabaco y alcohol en pacientes con diagnóstico de histoplasmosis 113
Tabla 19 Signos y síntomas en pacientes con histoplasmosis y VIH.....114
Tabla 20 Relación entre histoplasmosis y conteo de linfocitos T CD4+.....117
Tabla 21 Conteo de linfocitos T CD4+ y carga viral en pacientes con diagnóstico de histoplasmosis.....118
Tabla 22 Alteraciones de los exámenes de laboratorio en pacientes con histoplasmosis 119
Tabla 23 Bicitopenia y pancitopenia en pacientes con diagnóstico de histoplasmosis 120
Tabla 24 Recaída luego de terminar el tratamiento antifúngico y mayor severidad de los pacientes con histoplasmosis 121
Tabla 25 Recaída luego de terminar el tratamiento antifúngico asociado al número de infecciones oportunistas que presentaron.....122
Tabla 26 Asociación entre enfermedades oportunistas y fallecimiento 125
Tabla 27 Fallecimiento luego del diagnóstico de histoplasmosis.....126
Tabla 28 Relación entre el conteo de linfocitos T CD4+ y fallecimiento luego del diagnóstico de histoplasmosis en pacientes VIH/SIDA.....128

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia de los retrovirus, subfamilia lentivirus, cuyo genoma está constituido por dos cadenas de RNA monocatenario.

El VIH se ha clasificado en dos tipos, el VIH tipo 1 (VIH-1), que es más virulento, presenta una distribución universal y es responsable de la mayoría de los casos de SIDA; y el VIH tipo 2 (VIH-2), que aunque también se asocia a SIDA, es menos agresivo, se transmite con menor eficacia y se encuentra fundamentalmente en África Occidental, ambos virus no solo presentan diversidad en su distribución geográfica, sino que poseen diferencias en la estructura genómica, diferencias antigénicas e incluso patogénicas[1].

Tabla 1 Diferencias biológicas entre VIH -1 Y VIH - 2

PATOGÉNESIS	VIH – 2 presenta periodos de latencia clínica más largos que el VIH – 1 La progresión de la enfermedad en más lenta en VIH – 2 una vez que aparecen los síntomas de inmunodeficiencia
TRANSMISÓN	La tasa de transmisión horizontal y vertical son menores en VIH – 2
CARGA VIRAL	Los individuos asintomáticos infectados con VIH – 2 presentan una menor carga viral que los portadores asintomáticos VIH – 1
TRATAMIENTO	VIH – 2 es más resistente a los inhibidores de la transcriptasa inversa (RT) no análogos de nucleósidos.
EPIDEMIOLOGÍA	VIH – 2 se encuentra básicamente confinado a África occidental. En Europa se ha identificado VIH – 2 generalmente en inmigrantes procedentes de regiones endémicas

Pérez S, Cayón M, Esquitino B. La infección por el VIH: guía práctica. 2da ed. Historia natural y clasificación de la infección por el VIH-1 en el adulto. Sevilla. Río Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas; 2003.

La principal vía de transmisión, y más frecuente, es la vía sexual; las prácticas sexuales penetrativas sin protección son el factor principal de riesgo, siendo mayor de hombre a mujer con riesgo entre 1 y 8 veces superior, esto se da por el mayor volumen, concentración de virus en el semen que en el fluido cérvico-vaginal y mayor tiempo de exposición en el caso de la mujer; la infección aumenta en personas homosexuales masculinas, debido a las características de su conducta sexual, es decir prácticas con mayor potencial de lesionar la mucosa anal. El sitio lesionado permite que el semen Infectado alcance la sangre de la pareja sexual y así facilita la transmisión de VIH [2].

Otra vía de transmisión es la percutánea como es el uso de drogas lo cual depende de la intensidad de la drogadicción, del intercambio de jeringuillas usadas y del número de compañeros con el que se comparten, aumentando el riesgo para la transmisión. También incluyen las transfusiones sanguíneas aunque en la actualidad la búsqueda de anticuerpos del VIH en todas las muestras lo ha convertido en un riesgo teórico residual.

Los accidentes de inoculación de sangre contaminada en el medio laboral, tiene un riesgo de infección <0,3% [3,4].

Transmisión perinatal o materno infantil: su incidencia varía de unas regiones geográficas a otras, situándose entre el 12% y el 30% en el mundo occidental antes de

la generalización del tratamiento preventivo, y llegando hasta el 40%-50% en el Tercer Mundo [2], en la actualidad han mejorado los protocolos de manejo dando atención oportuna desde los primeros meses de embarazo hasta el momento del parto llegando a ser < 5 % [5].

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VIH.

Tras la infección por el VIH puede producirse un cuadro de infección aguda que se caracteriza por signos y síntomas transitorios similares a un proceso gripal, de 3-14 días de duración con desarrollo de anticuerpos al VIH entre 6-12 semanas después. Posteriormente se produce la infección asintomática período que varía de meses a años durante el cual la persona infectada es capaz de transmitir el virus a otras [6, 7].

La mayoría de los pacientes (80%-90%) progresan a SIDA a partir de los 5 años de la inoculación y son denominados “progresores” típicos. Entre un 5% y un 10% de las personas infectadas desarrollan SIDA entre 1 y 5 años tras la infección constituyendo los llamados “progresores” rápidos. En el extremo opuesto del espectro se encuentran los sujetos restantes (5%-10%), que se encuentran asintomáticos tras más de 10 años de seguimiento y mantienen un recuento de linfocitos T $CD4+$ mayor de 500 células/µL, todo ello sin haber recibido tratamiento antirretroviral, por lo que son llamados “no progresores” [6, 8].

En la fase final o de crisis se produce un incremento de la actividad replicativa del virus. Es probable que el sistema inmunológico sea ya incapaz de reponer los linfocitos T CD4+ destruidos y, por lo tanto, que su capacidad para limitar la multiplicación del VIH se reduzca progresivamente [7, 8].

Se evidencia una marcada depleción de linfocitos T CD4+, un aumento de la tasa de replicación viral y un descenso importante de la actividad citotóxica anti-VIH. Clínicamente, los pacientes presentan una grave alteración del estado general, así como infecciones oportunistas, determinadas neoplasias y ciertos trastornos neurológicos característicos. Es a partir de este momento cuando el individuo infectado es considerado como enfermo de SIDA [8].

Las enfermedades oportunistas en los portadores del VIH son el producto de dos factores: la inmunodeficiencia a causa del virus, y la presencia de microbios y otros patógenos en su entorno cotidiano [9].

Tabla 2 Microorganismos oportunistas más frecuentes en la infección por VIH/SIDA

BACTERIAS	VIRUS	PARÁSITOS	HONGOS	NEOPLASIAS ASOCIADAS AL VIH
Mycobacterium Tuberculosis	Herpes virus simple-1	Giardia lamblia	Histoplasma sp	Sarcoma de Kaposi,
Complejo M. avium (MAC)	Adenovirus	Entamoeba Histolytica	Coccidioides immitis	Linfoma
Streptococcus Pneumoniae	Herpes virus tipo 8	Pneumocystis Jirovecii	Aspergillus sp	Carcinoma de células escamosas
Haemophilus Influenzae	Citomegalovirus	Toxoplasma gondii	Candida sp	
Salmonella Enteritidis	Herpes virus tipo 3	Cryptosporidium	Cryptococcus neoformans	
Campylobacter sp	Herpes virus simple-2	Trypanosoma sp		

Ramírez Pineda A, et al. Infecciones oportunistas presentes en individuos con VIH/SIDA: virus del herpes simple tipo 1 y 2, citomegalovirus y herpesvirus tipo 8 asociado a sarcoma de kaposi Volumen 8 No. 1, Enero-Marzo 2007

El diagnóstico definitivo de la infección por VIH sólo puede establecerse por métodos de laboratorio, los métodos directos detectan al propio virus o alguno de sus componentes, como proteínas o ácidos nucleicos, mientras que los indirectos reconocen los anticuerpos específicos producidos por el sistema inmune como respuesta a la infección vírica [10].

Los métodos se dividen en:

- Pruebas de screening, diseñadas con un máximo de sensibilidad para detectar todas las muestras positivas. [10, 11]
- Pruebas confirmatorias, caracterizadas por su especificidad y que permiten asegurar la positividad de una muestra previamente reactiva con un test de screening, empleándose el *Western blot* (WB), la inmunofluorescencia indirecta (IFI) o la radioinmunoprecipitación (RIPA). [10, 11]

Ambos ensayos realizados de forma secuencial obtienen más del 99% y 95% de sensibilidad y especificidad respectivamente [10].

En la actualidad con la terapia antirretroviral lo que se intenta es reducir la carga viral del VIH a niveles indetectables y mantener la supresión a largo plazo. El mantenimiento de la carga viral indetectable por largo tiempo da lugar a la restauración y a la preservación de la función inmunológica, mejor calidad de vida, y a la reducción de enfermedades o muerte relacionados a la enfermedad por VIH [12].

El esquema antirretroviral inicial en pacientes que no han recibido previamente tratamiento, deberá constituirse por la combinación de 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI's) + 1 inhibidor no nucleósidos de la transcriptasa inversa

(NNRTI's). Si existe contraindicación para el uso de NNRTI's, se prefiere la combinación de 2 NRTI's + 1 Inhibidores de Proteasa (PI'S) [12, 13, 14].

Existen 6 clases de medicamentos antiretrovirales [12, 14]:

- **Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI's):**

Lamivudina/Zidovudina	3TC/ZDV
Emtricitabina	FTC
Lamivudina 3TC, Abacavir/Lamivudina	ABC/3TC
Zidovudina	AZT o ZDV
Abacavir/Lamivudina/Zidovudina	ABC/3TC/ZDV
Emtricitabina/Tenofovir	DF FTC/TDF
Didanosina	ddI
Tenofovir	DF TDF
Estavudina	d4T
Abacavir	ABC

- **Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI's) :**

Delavirdin	DLV
Efavirenz	EFV
Nevirapina	NVP

- **Inhibidores de Proteasa (PI'S) Amprenavir APV**

Tipranavir	TPV
Indinavir	IDV
Darunavir	DRV o TMC114
Saquinavir (mesilato)	SQV
Lopinavir/Ritonavir	LPV/r
Fosamprenavir	FPV
Ritonavir	RTV
Atazanavir	ATV
Nelfinavir	NFV

- **Inhibidores de fusión viral fusión**

Enfuvirtida	T-20
Selzentry	MVC

- **Inhibidores de integrasa**

Raltegravir	MK-0518

- **Antagonistas de correceptor CCR5**

Maraviroc

La histoplasmosis es una de las enfermedades oportunistas que se presenta en pacientes VIH en fase SIDA, corresponde a una micosis sistémica, producida por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*: se han determinado 13 cariotipos y según varios autores, existe diferencia entre las cepas de Estados Unidos y las de América Latina [15, 53]. Además la histoplasmosis posee una distribución geográfica amplia, tiene un hábitat natural en suelos, cuevas, minas y edificios deshabitados enriquecidos con excrementos de murciélagos, gallinas, palomas y otras aves; en estos sitios, cuando las condiciones de temperatura y humedad son óptimas, permiten que *Histoplasma capsulatum* establezca su nicho ecológico [15].

Las personas con alteración del sistema inmunológico son propensas a presentar las formas graves de histoplasmosis diseminada, cuyo curso varía de agudo a grave cuanto más severo sea el deterioro de la inmunidad. La causa más común de histoplasmosis diseminada progresiva es la infección avanzada por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), según estudios se ha demostrado que aproximadamente en 90 % de los casos de histoplasmosis diseminada se asocia a inmunosupresión [16].

El 80% de los casos de histoplasmosis en pacientes con infección por VIH se presenta con conteos de linfocitos T CD_4 + inferior a 100 células/uL, con cargas virales superiores a las 100.000 copias de ARN por ml, la histoplasmosis es cuatro veces más frecuente

en los hombres que en mujeres, y la edad promedio es de 38 años para los hombres y de 32 años para las mujeres [15, 17].

Las manifestaciones clínicas de esta asociación mórbida SIDA - histoplasmosis son: fiebre, pérdida de peso, astenia, anorexia, diarrea, vómitos, hépato-esplenomegalia, adenomegalias múltiples y tos. En América Latina, entre 70 y 80 % de estos enfermos presenta lesiones mucocutáneas; las más frecuentes son las pápulas cutáneas ulceradas, a diferencia de Estados Unidos donde las ulceras se presentan en el 6% [17].

Según el ministerio de salud pública están registrados 22.177 casos de VIH; de los cuales 9.911 han progresado a fase SIDA, encontrándose en una etapa en que, pese al tratamiento antrirretroviral presentan un pronóstico desfavorable. Según el Informe UNGASS Ecuador 2010 [57], reporta que 4.970 personas con VIH han fallecido a causa de enfermedades oportunistas, sin embargo, por falta de educación e información adecuada sobre este tema en la población, se conoce que estas cifras son inferiores a las que realmente existen en nuestro país.

En la infección por *Histoplasma capsulatum* la ausencia de lesiones focales y las manifestaciones clínicas poco características, hacen muy difícil el diagnóstico y su rápida evolución explica su elevada tasa de mortalidad, principalmente en pacientes inmunodeprimidos severos.

CAPITULO I

1.1 VIH

1.1.1 EPIDEMIOLOGIA DEL VIH

Según las últimas estimaciones de ONUSIDA en el mundo hay cerca de 33.3 millones de personas que padecen VIH – SIDA, siendo de nuestro interés la población latinoamericana que registra 1´400.000 correspondiente al 4.2% a nivel mundial [18].

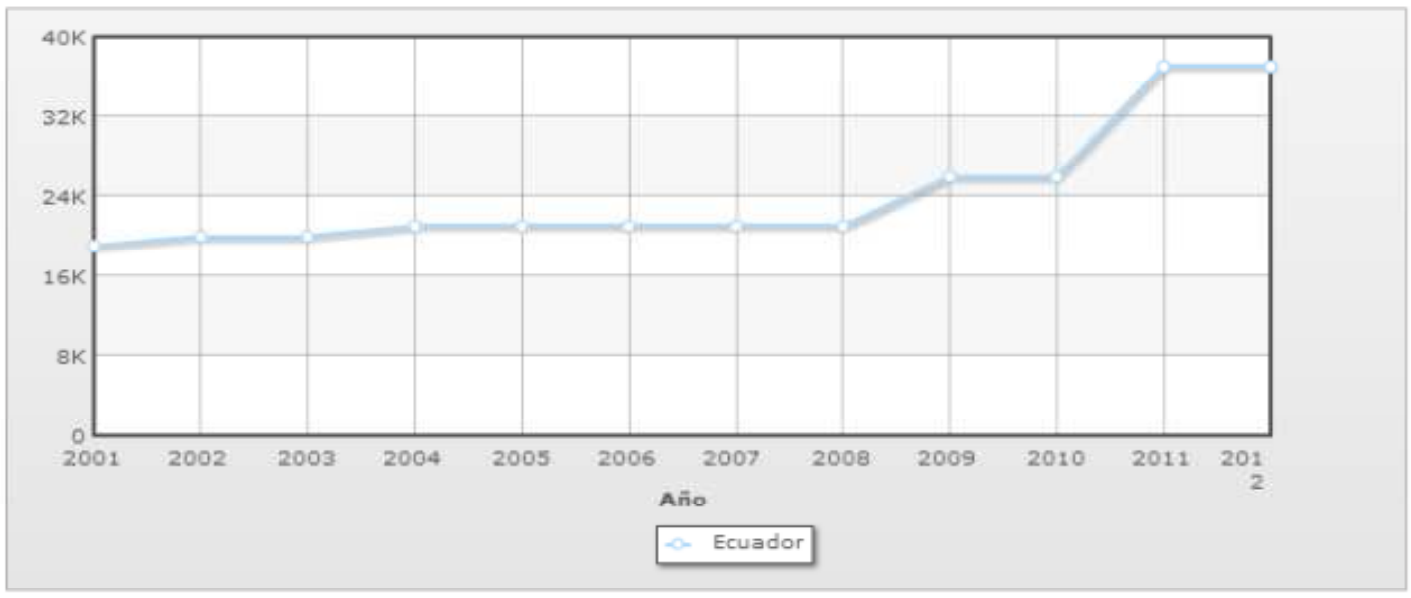
Tabla 3 Distribución mundial del VIH/SIDA, clasificando las regiones en función de la tasa de prevalencia. Datos actualizados hasta diciembre de 2010. Fuente: ONUSIDA

Región	Tasa de prevalencia en adultos (15-49 años) (%)	n total adultos (15-49 años)	n mujeres (adultas) (%)	n varones (adultos) (%)	Principal vía de transmisión
África Subsahariana	5,0	20.300.000	12.100.000 (60,0)	8.200.000 (40,0)	Heterosexual
Caribe	1,0	220.000	120.000 (54,5)	100.000 (45,5)	Heterosexual
Este europeo y Asia central	0,8	1.400.000	690.000 (49,3)	710.000 (50,7)	UDVP
Latinoamérica	0,5	1.400.000	490.000 (35,0)	910.000 (65,0)	Homosexual
Asia Este	0,3	760.000	220.00 (29,0)	540.000 (71,0)	Homosexual
Asia Sur y Sureste	0,3	4.000.000	1.400.000 (35,0)	2.600.000 (65,0)	Homosexual
Oceanía	0,3	54.000	25.000 (46,3)	29.000 (53,7)	Heterosexual
África Norte y Oriente medio	0,2	440.000	210.000 (47,7)	230.000 (52,3)	UDVP
Europa occidental y central	0,2	820.000	240.000 (29,3)	580.000 (70,7)	Homosexual
Norteamérica	0,2	1.500.000	390.000 (26,0)	1.110.000 (74,0)	Homosexual

Inmaculada T, Bermúdez MP, Ramiro MT, Casal GB. Situación epidemiológica actual del VIH/SIDA en Latinoamérica en la primera década del siglo xxi. Análisis de las diferencias entre países. Rev Med Chile 2012; 140: 50-58

En el Ecuador se registra 37.000 casos, de los cuales 36.000 corresponde a adultos (>15 años). El 67,5% son hombres, el 29,7% mujeres y el 2,7% corresponden a niños menores de 14 años, la principal vía de transmisión es la sexual ya que implica la entrada del virus a través de las mucosas: orofaríngea, genital y anal. Las transfusiones sanguíneas, el uso de drogas por vía parenteral (UDVP) y transmisión vertical tienen una prevalencia menor al 1% debido a que en la actualidad se realiza mayor control con pruebas de tamizaje y campañas que ayudan a prevenir el contagio por estas vías. Dentro de las prácticas sexuales en nuestro país el 80,1% corresponde a heterosexuales y el 19,9% restante a homosexuales [18, 19].

Grafico 1 Habitantes infectados con VIH/SIDA en el Ecuador del año 2001 al año 2012



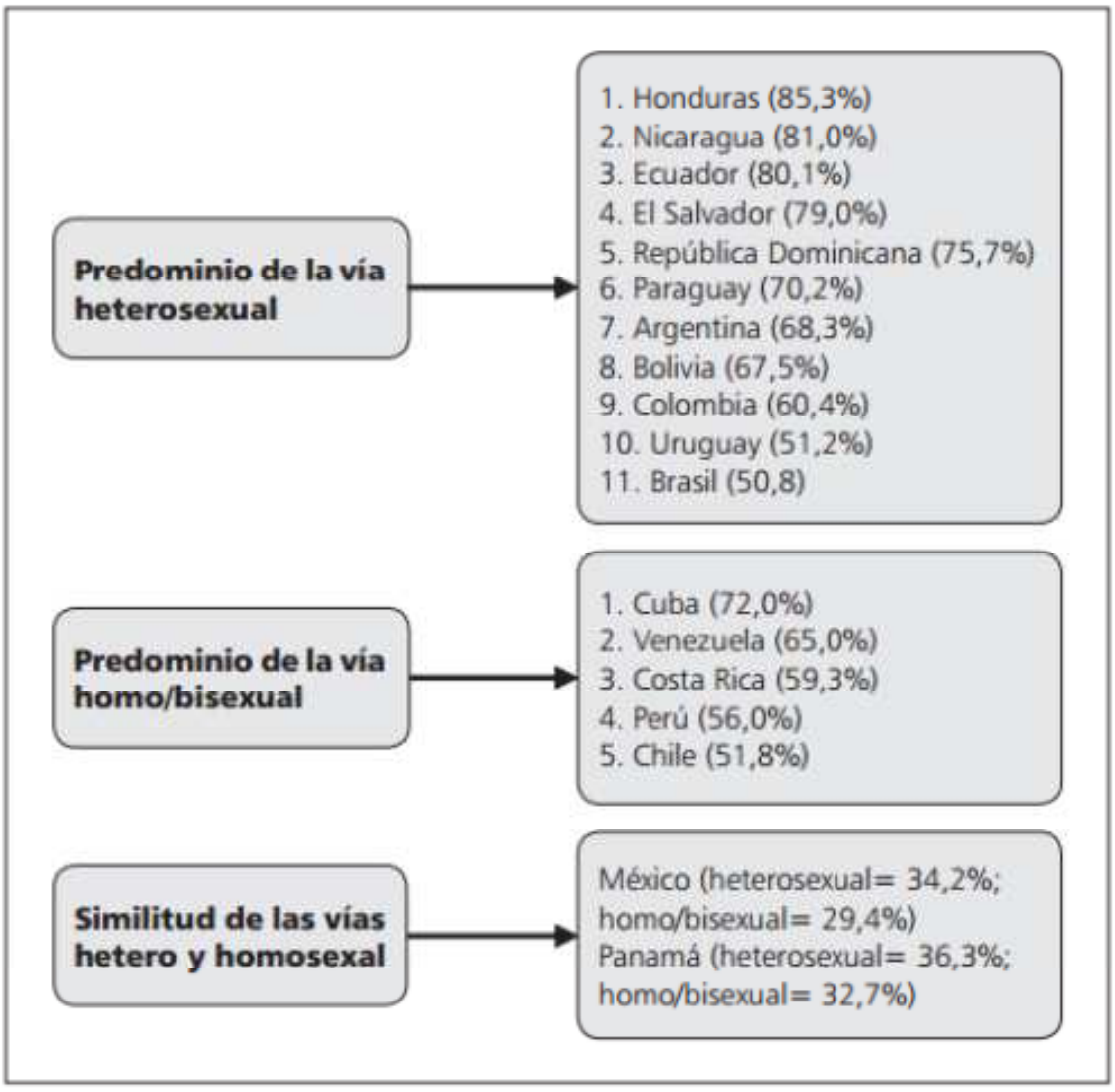
Save

Country	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Ecuador	19.000	20.000	20.000	21.000	21.000	21.000	21.000	21.000	26.000	26.000	37.000	37.000

IndexMundi 2012 Charts Historical Data Graphs Población VIH/SIDA - habitantes infectados con VIH Ecuador disponible en: http://www.indexmundi.com/g/g.aspx?c=ec&v=35&l=es

Si bien es notable el aumento de personas infectadas, los datos epidemiológicos también informan sobre el acceso a la terapia antirretroviral y las medidas de prevención que han hecho que el VIH sea regulado y el manejo esté dando resultados, ya que se ha logrado una disminuido considerablemente en los casos de nuevas infecciones por VIH en relación al año 2001 [19].

Grafico 2 Clasificación de los países latinoamericanos en función de la vía de transmisión predominante del VIH



Inmaculada T, Bermúdez MP, Ramiro MT, Casal GB. Situación epidemiológica actual del VIH/SIDA en Latinoamérica en la primera década del siglo xxi. Análisis de las diferencias entre países. Rev Med Chile 2012; 140: 50-58

De los 34 millones de personas que viven con el VIH, cerca de la mitad desconocen su estado serológico respecto al mismo [19]. Si estas personas conocieran su estado virológico y si las campañas de promoción aumentan, pudieran ser tratados, retrasando así las manifestaciones clínicas que se producen por la destrucción de la respuesta inmunológica.

1.1.2 VIROLOGIA DEL VIH

1.1.2.1 INTRODUCCIÓN

La pandemia producida por el virus de la inmunodeficiencia humana que es el agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en los humanos [20], se caracteriza por una inmunodepresión progresiva, que sin acciones terapéuticas y preventivas llega a ser fatal y se ha convertido en un problema de salud pública en la mayoría de países del mundo [21].

En 1983 el Dr. Montagnier identificó un retrovirus al que denominó LAV (siglas en inglés de “virus asociado a linfoadenopatía”). En 1984 el Dr. Gallo afirmó descubrir el agente causal del SIDA al que llamó HTLV-III (siglas en inglés de “virus linfotrópico a células T humanas tipo 3”), y a fines del mismo año el Dr. Levy aisló al virus denominándolo ARV (siglas en inglés de “virus relacionado al SIDA”). En Mayo de 1986

el Comité Internacional para la Taxonomía de los Virus recomendó que al virus causal del SIDA se le denominara “virus de inmunodeficiencia humana” (VIH) [21].

El Comité Internacional para la Taxonomía de los Virus divide a la familia de los retrovirus en tres subfamilias.

1 **Oncovirinae** virus de tumores RNA está conformada por todos aquellos virus con potencial oncogénico y sus grupos C, B, D y HTLV-oncovirus.

2 **Lentivirinae** comprende el grupo de los virus Visna y el VIH. Se parecen a los oncovirinae en su morfología, a la naturaleza de su genoma y a la posesión de una transcriptasa reversa, pero no transforman células. El nombre alude al largo período de incubación que transcurre entre la infección y la enfermedad clínica.

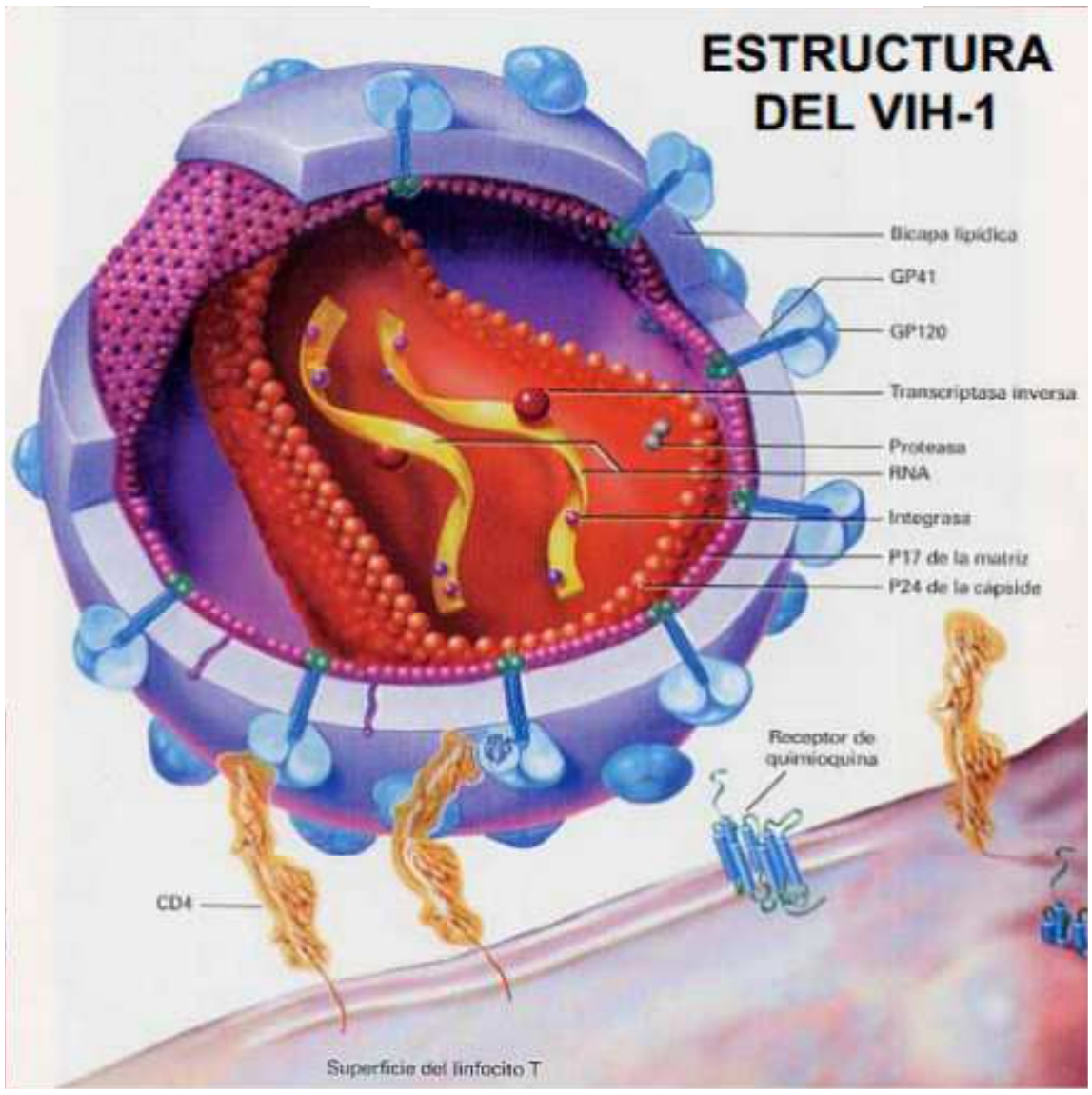
3 **Spumavirinae** inducen degeneración espumosa en el citoplasma de forma espontánea y provocan la formación de células gigantes vacuoladas y multinucleadas. Causa el síndrome de fatiga crónica en el humano, el cual tiene los siguientes síntomas: dolor de muscular y articular, pérdida del equilibrio y pérdida de memoria [20, 21].

De esta manera el VIH pertenece a la familia de retrovirus del género lentivirinae y a su vez se clasifica en dos tipos: VIH tipo 1 y VIH tipo 2, a pesar de que ambos producen SIDA presentan ciertas características como se explicó anteriormente en la tabla 1.

1.1.2.2 ESTRUCTURA DEL VIH

Es un virión esférico de 100-200 nm de diámetro, presenta una envoltura externa, una bicapa lipídica donde se encuentra la glicoproteína externa gp120 unida no covalentemente a una glicoproteína transmembrana, gp41. Estas dos glicoproteínas virales son esenciales y juegan un papel fundamental en la unión con la célula huésped [20, 21].

Grafico 3 Estructura del VIH-1



Bouchard M. Inmunopatogenia de la infección por VIH; Métodos de diagnóstico y seguimiento. Science, 1996; 272:1841

En el interior del virus se encuentran de afuera hacia dentro: la matriz con su proteína p17 (p16 en VIH-2), la cápside con su proteína p24 (p26 en VIH-2) y la nucleocápside con sus proteínas p7/p9. Dentro de la cápside se encuentra el material genético constituido por dos cadenas de ARN, además las tres enzimas para la replicación o reguladoras (proteasa, transcriptasa inversa e integrasa) [20, 21, 24].

La proteína p24 es el antígeno más fácil de detectar y son los anticuerpos contra él, los que se utilizan para el diagnóstico de infección por VIH por medio de ELISA [20].

1.1.2.3 GENOMA VIRAL

El genoma del virus comprende dos moléculas de ARN de cadena simple de aproximadamente 9400 nucleótidos, unidas por enlaces no covalentes. Se conocen tres clásicos genes estructurales gag (matriz y cápside), pol (enzimas), env (envoltura): codifican proteínas precursoras que serán divididas luego por la proteasa en proteínas maduras. La organización genómica es siempre la misma: 5'-gag-pol-env-3' [20, 21, 24].

El genoma del VIH contiene además otros genes: tat, rev, vif, nef, vpr y vpu, encargados de la regulación de la síntesis y de la organización de las partículas virales infecciosas [20, 21]:

Tabla 4 Genes del VIH

*La proteína Tat	Acelera la transcripción viral. Aumenta 1000 veces la transcripción de los genes virales, lo que favorece la replicación del virus
*La proteína Rev	Tiene su efecto a nivel postranscripcional, regula la expresión viral promueve el transporte y estabilización de ARNm desde el núcleo al citoplasma y unión de las secuencias del ARN
'El gen vpu	Produciendo la degradación de linfocitos T CD4+; promueve la liberación de viriones, excepto en el VIH tipo 2.
'El gen vif	Factor de infectividad viral, inhibe la acción antiviral de proteínas sobre el ARN del virus, así el virus libre tiene la capacidad de infectar otras células.
'El gen vpr	Proteína viral regulatoria: detiene la proliferación celular, facilita la infección de las células que no están en división (por ej.: macrófagos) y detiene el ciclo celular en fase G2, con esto incrementa al máximo la protección del virus
'La proteína nef	Actúa en el desarrollo de la infección progresiva, produciría la apoptosis de algunas células y una regulación en baja de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I en células infectadas por el VIH. La disminución de estas moléculas podría evitar el reconocimiento y la lisis de las células diana infectadas por el VIH. En consecuencia Nef podría ayudar a superar la resistencia inmunitaria frente a la infección por VIH
'La proteína vpx	Proteína viral presente solo en los VIH-2): permite la infección de macrófagos y la diseminación viral [21, 56, 24].
* Genes de transactivación: genes esenciales para la replicación in vitro 'Genes accesorios: genes no esenciales para la replicación viral in vitro.	

1.1.2.4 ENTRADA A LA CÉLULA

Para que la infección inicie, la partícula viral encuentra una célula con receptor CD4 que se une a la glicoproteína gp120 extracelular de la bicapa lipídica del virus, pero no es suficiente la unión del receptor CD4 a la gp120, sino que necesita de un correceptor, el mismo que se expresa debido a cambios en la conformación del gp120, este

correceptor (CXCR-4 para linfocitos T y CCR-5 para monocitos y macrófagos) se unirá a la gp41. La gp41 es la principal responsable del proceso de fusión de las membranas del VIH-1 y la célula diana. El grado de afección que predomine entre linfocitos o macrófagos dependerá del correceptor que utilice [20, 21]. Dada la fusión de membranas: viral y celular, se libera al citoplasma las dos copias de ARN, así como las enzimas transcriptasa inversa, proteasa e integrasa y empieza la síntesis de ADN a partir de ARN viral.

1.1.2.5 CICLO DE REPLICACION DEL VIH

El primer paso ocurre en el citoplasma celular donde se realiza la retrotranscripción, que la inicia la enzima transcriptasa inversa que posee tres dominios ADN polimerasa ARN dependiente (APARD), ADN polimerasa ADN dependiente (APAD) y endonucleasa (ribonucleasa H o ARNasa H). Primero se transcribe una única hebra de ARN viral a una de ADN celular formando una doble hélice de ADN-ARN por medio de la APARD, luego la ARNasa H separa el ARN quedando solo el ADN para que por medio de la APAD forme un ADNc (complementario) un ADN de doble cadena, que en ambos extremos continua produciendo una cadena lineal con secuencias largas repetidas (LTR del inglés long terminal repeats) [20, 24].

El segundo paso ocurre cuando el nuevo ADN viral de doble cadena migra hacia el núcleo donde es integrado al genoma celular con la ayuda de la enzima integrasa, que

es esencial para mantener el genoma viral en forma estable y para una adecuada transcripción. El material genético del VIH-1 al integrarse al genoma de la célula hospedadora, toma el nombre de provirus, que se comporta como un gen celular inducible (estado de latencia/reactivación) dependiente de la inducción de señales que la activarán para producir la transcripción de sus genes. Estas células infectadas serán activadas luego por diferentes citoquinas, entre ellas el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina 6 (IL-6), dando lugar a la formación de la progenie viral [20, 21, 24].

La activación de la célula induce a la transcripción, del ADN provírico en ARNm, que formará el genoma del nuevo virión [53]. El ARNm procesado en el núcleo es transportado al citoplasma y ayudado por el gen rev que además sirve para que se produzca la formación de proteínas estructurales del virus [20, 21].

Las proteínas del core, las enzimas y el ARN se ubican debajo de la membrana celular, mientras que las proteínas de envoltura viral se agregan a la membrana celular. Esto da origen a formas virales inmaduras (no infecciosas aún) que surgen de la superficie celular adquiriendo una envoltura que incluye proteínas virales y celulares [21].

La maduración se produce por acción de la proteasa viral que actúa durante las etapas tardías o avanzadas de la replicación viral, cuando la nueva partícula viral está saliendo de la célula o poco después de su salida. La proteasa actúa cortando glicoproteínas

virales gag y gag – pol. Al romper la proteína gag produce tres grandes proteínas cuyos productos principales son la proteína de matriz p17, la cápside p24, la nucleocápside p7 y tres proteínas pequeñas: p6, p2 y p1, con actividad funcional durante el proceso de exportación viral. La actividad enzimática sobre la poliproteina gag - pol produce las proteínas con actividad enzimática: transcriptasa reversa, integrasa y la misma proteasa. Al finalizar con esta formación de proteínas y enzimas el nuevo virus es maduro e infectante [20, 22]. La serie de eventos que se producirá luego no es más que la pelea que mantendrá el sistema inmunológico contra el virus para tratar de mantener contralado al virus sin que se pueda eliminar por completo ya que una vez que un linfocito se pone en contacto con su antígeno, es estimulado y se activa, se duplica su ADN y el material genético viral queda integrado a su genoma.

1.1.3 RESPUESTA INMUNE

La diseminación por el virus del VIH se da en forma sistémica pero su blanco fundamental es el sistema inmune y dentro de éste, los linfocitos T CD4+ lo que lleva a la muerte de las células T infectadas y a la fusión con otras células no infectadas [21].

Para ello se pone en acción la respuesta inmune con su componente celular y humoral, este último actúa contra las proteínas virales más importantes (gag, pol, env), aparece entre tres semanas y tres meses luego de la exposición viral [21, 23].

1.1.3.1 COMPONENTE CELULAR

El primer contacto entre el virus y las células del hospedador se da una vez que ha atravesado la mucosa o en la superficie de la mucosa donde se pueden producir tres eventos:

1.- En la mucosa además de las células epiteliales presentes, también se encuentran células de Langerhans; las mismas tienen función de células presentadoras de antígenos (CPA), reconocen al virus como partícula extraña, la incorporan a su superficie o la procesan por medio de fagocitosis, procesando también los antígenos virales para ser presentados a los linfocitos [21].

2.- Los macrófagos procesan al virus y lo mantienen en su interior pero son incapaces de destruirlo.

3.- El virus puede encontrarse además con los linfocitos T CD_{4+} adherirse directamente a él y comenzar a multiplicarse en su interior.

En un segundo paso el virus es transportado en el interior de los linfocitos T CD_{4+} y los macrófagos hacia los ganglios linfáticos regionales. A partir del ganglio regional el virus se disemina a todo el organismo, a todos los tejidos con células que tengan receptores y correceptores que las hagan pasibles de ser infectadas, multiplicando de esta manera la infección [21]. Las partículas virales que no pudieron ser captados por linfocitos T CD_{4+} o por macrófagos, y se encuentran libres en la circulación, son captadas por las

células dendríticas que presentan en su superficie numerosas proyecciones digitiformes con receptores CD4 [21, 23]. La presentación del virus por las células dendríticas a través del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) de clase I presenta péptidos antigénicos a los linfocitos T citotóxicos (Tc), mientras que el CMH de clase II presenta péptidos a los linfocitos T helper (Th), es esencial ya que dan la señal de alarma para que inicie la respuesta inmune adaptativa [21, 25, 26].

Los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos reconocen al linfocito T $CD4^+$ que actúa como célula diana al presentar en su superficie péptidos virales unidas a moléculas del CMH de clase I; estos linfocitos T $CD8^+$ liberan enzimas contenidas en sus gránulos como perforinas entre otras, que determinan la destrucción de la célula por un efecto citolítico directo. Además las células Tc activadas secretan linfoquinas (quimioquinas), sustancias solubles con función quimiotáctica, que atraen al foco de infección nuevas células como macrófagos además de linfocitos para ingerir los restos de las células lisadas, incluso los virus que contenían. [21, 25, 26]. Además estas quimioquinas se unen a receptores para quimioquinas presentes en células posibles de ser infectadas, bloqueando la fusión de nuevas partículas virales [21].

1.1.3.2 COMPONENTE HUMORAL

El componente humoral está dado por linfocitos B, los cuales se activan al reconocer las sustancias antigénicas en las CPA. Los linfocitos B producen anticuerpos anti-VIH con una hiperactividad que incluye niveles elevados de inmunoglobulinas y autoanticuerpos. Además la expansión de linfocitos B hacia tejidos linfoides se cree que tendría relación con la alta frecuencia de enfermedades malignas de células B en pacientes VIH-1 [21, 26].

La producción de anticuerpos puede detectarse de dos a ocho semanas después de la infección, luego de la declinación de la viremia inicial. La seroconversión se inicia con la respuesta IgM anti proteína gag; la respuesta IgG se produce entre la primera semana y la 41. En tal sentido, los primeros marcadores serológicos en ser evidenciados son IgG anti-p24 e IgG anti-gp120, seguido de IgG anti-gp41.

1.1.4 ETAPAS DEL VIH

Una vez en la sangre, se producen los eventos tempranos de la infección por el VIH. En esta etapa temprana, se puede detectar gran cantidad de partículas virales a nivel plasmático.

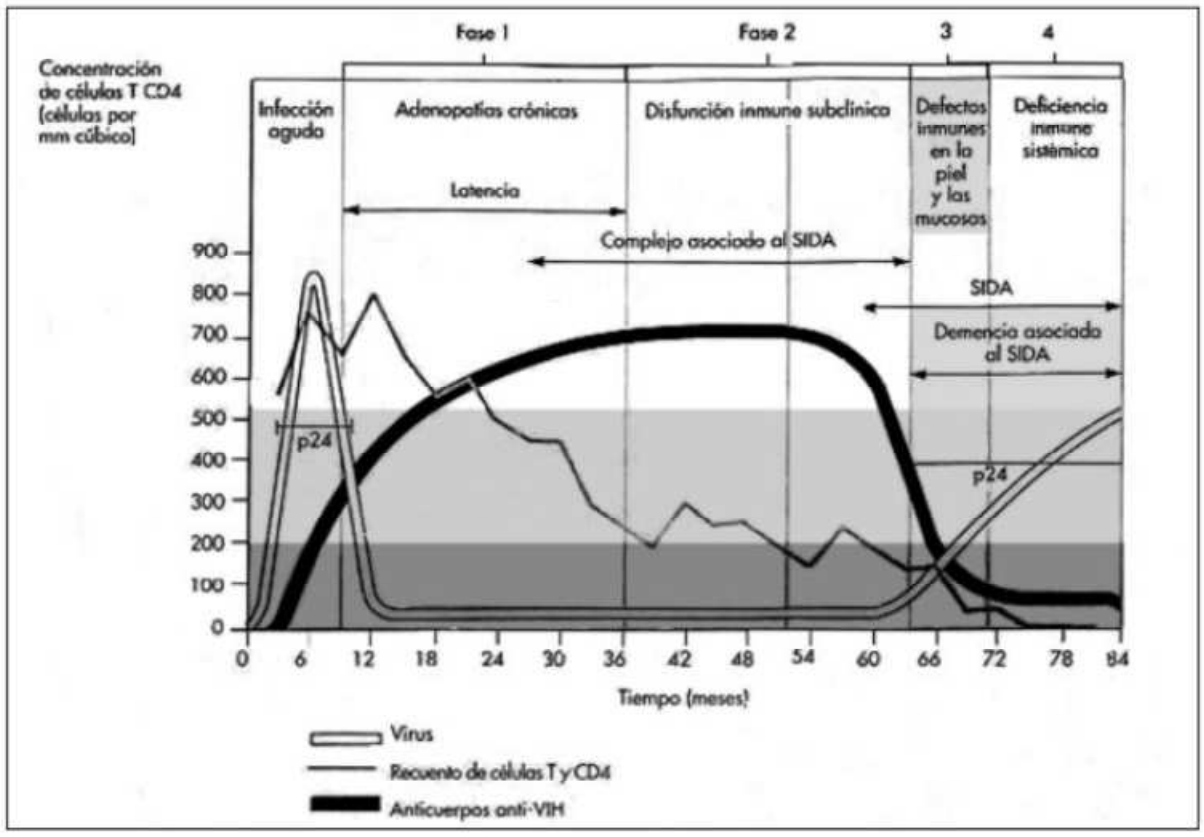
1.1.4.1 FASE PRECOZ O AGUDA

Esta fase inicial o primoinfección 2-6 semanas de la inoculación la persona portadora del VIH puede pasar asintomática pero del 50 al 70 % se produce un cuadro con signos y síntomas parecido a la mononucleosis infecciosas que habitualmente consiste en fiebre, mialgias, adenopatías, cefalea y rash y que ha tomado el nombre de síndrome retroviral agudo, se presenta ya que la mayoría de los pacientes tienen una carga viral muy elevada en plasma, con gran número de linfocitos T CD4+ infectados. Este cuadro de primoinfección, que rara vez es reconocido desaparece espontáneamente en un plazo de dos o tres semanas gracias a que el sistema inmune enfrenta la infección mediante las células T “killer” y los anticuerpos producidos por los linfocitos B, logrando una reducción dramática de los niveles de virus [6, 27].

La carga viral en esta etapa temprana de la infección puede llegar a 105/ml, estas partículas tienen una corta vida media libre en plasma (aproximadamente de 10-15 minutos), pero una alta capacidad de replicación así una vez liberada al plasma. Por otra parte los linfocitos T CD4+ que están produciendo virus tienen una vida media de 1-2 días y su contaje decrece en 20 a 40%, ya sea por muerte celular o por dejar la circulación y redistribuirse a los órganos linfoides para preparar la respuesta inmune.

Entre la semana 18-20 se produce una respuesta inmunitaria especifica que limita la replicación vírica con una disminución en rangos de 102-106/ml, además de la correspondiente recuperación de linfocitos T CD4+ [6, 21, 27].

Grafico 4 Curso cronológico y fases de la enfermedad por VIH



Cordeiro N, Taroco R, Retrovirus y VIH Página 465.

1.1.4.2 FASE INTERMEDIARIA O CRONICA

Si bien la carga viral ha caído y no existen síntomas, la replicación viral continúa permanentemente y sigue el período de infección activa inaparente. Entre los 6 y los 12 meses posteriores a la infección se alcanza y se mantiene un equilibrio dinámico entre viriones y el número de linfocitos en el mismo período, se calcula que habría una producción y destrucción de 10 billones de partículas virales por día, así como una

producción y destrucción de 2 billones de linfocitos T CD4+ por día [53, 58]. A este proceso de equilibrio entre carga viral del VIH y linfocitos T CD4+, se denomina *"set point"* y depende de factores del huésped que varían de individuo a individuo y del inóculo vírico. Esto constituye el principal factor pronóstico respecto a la probabilidad de progresión a SIDA a lo largo de los años siguientes [6, 21, 27]. Se consideran tres velocidades de progresión hacia la fase SIDA después de la infección aguda:

Tabla 5 Progresores de enfermedad hacia fase SIDA

Progresores rápidos	• Entre 1 a 5 años y constituyen el 5-10%. • Disminución rápida de linfocitos T CD4+. • Disminución de la respuesta de linfocitos CD8+ que suprime la replicación vírica. • Niveles altos de marcadores biológicos de progresión a SIDA carga viral > 10.000 copias/ ml.
Progresores típicos	• A partir de los 5 años con mediana de progresión de 10 años y constituyen el 80-90%. • Disminución progresiva de CD4. • Respuesta de linfocitos CD8+ citotóxica importante tras la primoinfección que luego disminuye progresivamente. • Descenso importante de la carga viral tras la primoinfección.
Progresores lentos	• Paciente asintomático por más de 10 años sin inmunosupresión (linfocitos T CD4+> 500) y sin tratamiento antirretroviral constituyen el 5-10%. • Fuerte respuesta inmunológica humoral y celular. • Carga viral muy baja o negativa.

Los factores que influyen sobre la velocidad de progresión hacia la fase terminal del VIH o la fase SIDA (Tabla 6), son las condiciones del hospedador, las propiedades que posee el virus como cambios y mutaciones conformacionales genéticas y factores externos o ambientales [27].

Tabla 6 Factores que influyen en la rapidez de progresión de la enfermedad por el VIH 1

Factores ambientales	Propiedades del virus	Características del huésped
Agentes infecciosos Fármacos y tóxicos Agentes físicos Otros	Cuantía del inóculo vírico Vía de contagio Inducción de sincitios Tasa de replicación Mutaciones de resistencia Variabilidad genética	Serotipos HLA Edad Ejercicio y estrés Estado nutricional Tipo de respuesta inmune T Receptores de citocinas Producción de defensinas α

Pérez S, Cayón M y Esquitino B. La infección por el VIH: guía práctica. 2da ed. Historia natural y clasificación de la infección por el VIH-1 en el adulto. Sevilla. Río Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas; 2003

1.1.4.3 FASE FINAL O DE CRISIS

Etapa final o SIDA, período de enfermedad clínica donde existe un incremento de la actividad replicativa del virus, el sistema inmunológico es ya incapaz de reponer los linfocitos T CD4+ destruidos. La pérdida progresiva de linfocitos T CD4+ (calculada entre 60 y 70 linfocitos T CD4+ células/ uL por año), por lo general en esta fase se

encuentran cifras < 200 linfocitos T CD4+, un descenso importante de la actividad citotóxica anti-VIH con capacidad reducida para limitar la multiplicación del VIH [6,27]. El paciente se hace más vulnerable a presentar enfermedades oportunistas, neoplasias y trastornos neurológicos relacionados con el VIH situaciones que ponen en peligro la vida del paciente de evolución desfavorable con una supervivencia inferior al 15%-30% a los 3 años [21].

Para que un paciente se encuentre en fase SIDA se tomará en cuenta el número de linfocitos T CD4+ independientemente de la existencia o no, de manifestaciones clínicas, así como la presencia de alguna de las 26 complicaciones clínicas producidas por enfermedades oportunistas (Tabla 9). Mientras que la carga viral se ha visto que influye negativamente cuando es superior a 100.000 copias/ml [6, 21, 27].

Los criterios oficiales para la definición de SIDA están desarrollados por los Centros para la Prevención y el Control de las Enfermedades (Del inglés Centers for Disease Control and Prevention, su sigla en inglés es CDC), responsables del seguimiento de la propagación del SIDA en Estados Unidos. En 1993 la definición del SIDA del CDC incluye a todas las personas positivas del VIH que tienen menos de 200 células/uL [6, 27].

Tabla 7 Clasificación de VIH y criterios de definición de SIDA para adultos y adolescentes mayores de 13 años según CDC 1993

CATEGORIAS CLINICAS				
Categorías según el recuento de CD4+	Porcentaje CD4	A	B	C
>500/uL	>29%	A1	B1	C1*
200-499/uL	14-28	A2	B2	C2*
<199/uL	<14%	A3*	B3*	C3*

CATEGORIA A: Pacientes con primoinfección y pacientes asintomáticos con o sin linfoadenopatía generalizada persistente.

CATEGORIA B: Pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debidos a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con VIH o cuyo manejo y tratamiento suelen verse complicados debido a la presencia de esta última

CATEGORIA C: Pacientes que presentan o han presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA de 1987 más otras tres nuevas que se añadieron con posterioridad.

***Pacientes en fase SIDA**

Pérez S, Cayón M y Esquitino B. La infección por el VIH: guía práctica. 2da ed. Historia natural y clasificación de la infección por el VIH-1 en el adulto. Sevilla. Río Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas; 2003

Las enfermedades que no se incluyen dentro de las 26 patologías establecidas por CDC que condicionan a un paciente VIH positivo a estar en fase SIDA; pero que se manifiestan, se hayan manifestado o cuyo manejo y tratamiento se ve complicado por el VIH, deben ser tomadas en cuenta para determinar los posibles pacientes que desarrollarán SIDA (Tabla 8).

Tabla 8 Enfermedades relacionadas con la infección VIH o cuyo manejo y tratamiento pueden complicarse debido a la presencia de ésta (CDC 1993)

- Angiomatosis bacilar.
- Mugüet (candidiasis oral).
- Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento.
- Displasia de cérvix (moderada o grave) o carcinoma de cérvix in situ.
- Fiebre (≥38,5ºC) o diarrea de más de 1 mes.
- Leucoplasia oral vellosa.
- Herpes zóster (dos episodios o uno que afecte más de un dermatoma).
- Púrpura trombocitopénica idiopática.
- Listeriosis.
- Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo si se complica con absceso tuboovárico.
- Neuropatía periférica.

Pérez S, Cayón M y Esquitino B. La infección por el VIH: guía práctica. 2da ed. Historia natural y clasificación de la infección por el VIH-1 en el adulto. Sevilla. Río Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas; 2003

Los pacientes que se encuentran en la categoría C, presentan o han presentado alguna de las complicaciones producidas por microorganismos oportunistas o patologías y han hecho que sean incluidas en la definición de SIDA de 1987 más tres nuevas que se añadieron con posterioridad y fueron aceptadas por la OMS (Tabla 9).

Tabla 9 Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA en el adulto (CDC 1993)

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar 2. Candidiasis esofágica 3. Coccidioidomicosis generalizada 4. Criptococosis extrapulmonar 5. Criptosporidiasis con diarrea de más de 1 mes 6. Infección por citomegalovirus de un órgano diferente al hígado, bazo o ganglios linfáticos 7. Retinitis por citomegalovirus 8. Encefalopatía por VIH 9. Infección por el virus del herpes simple que cause úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis. 10. Histoplasmosis diseminada 11. Isosporidiasis crónica 12. Sarcoma de Kaposi 13. Linfoma de Burkitt o equivalente 14. Linfoma inmunoblástico o equivalente 15. Linfoma cerebral primario 16. Infección por MAI o M kansasii diseminada o extrapulmonar 17. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada 18. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar 19. Neumonía por pneumocystis jiroveci 20. Leucoencefalopatía multifocal progresiva 21. Sepsis recurrente por especies de Salmonella que no sean S typhi 22. Toxoplasmosis cerebral 23. Wasting syndrome (síndrome de desgaste) 24. Carcinoma de cérvix invasivo 25. Tuberculosis pulmonar 26. Neumonía recurrente
Las infecciones por citomegalovirus, herpes simple y toxoplasma si se producen en pacientes con edad superior al mes. Ninguna de estas infecciones o neoplasias son indicativas de SIDA si no están asociadas a una seropositividad VIH demostrada; además deben demostrarse por histología, citología y/o cultivo.

Pérez S, Cayón M y Esquitino B. La infección por el VIH: guía práctica. 2da ed. Historia natural y clasificación de la infección por el VIH-1 en el adulto. Sevilla. Río Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas; 2003

1.2 HISTOPLAMA CAPSULATUM

1.2.1 INTRODUCCION

Histoplasma es un hongo dimórfico que tiene 2 variedades patógenas para el hombre: var. *duboisii*, que predomina en África, y var. *capsulatum*, que se presenta en América, con 2 focos principales, en Norteamérica y Sudamérica, sin embargo, la enfermedad tiene una distribución mundial [15,28]. Tiene un hábitat natural en suelo, cuevas, minas y edificios deshabitados enriquecidos con excrementos de murciélagos, gallinas, palomas y otras aves. En estos sitios, cuando las condiciones de temperatura y humedad son óptimas, permiten que *Histoplasma capsulatum* establezca su nicho ecológico.

El desarrollo del *Histoplasma capsulatum* está favorecido por condiciones climáticas con temperatura media de 22 – 29°C, precipitación anual aproximada de 1000 a 1200 mm. y humedad relativa entre 67 – 87 % [29].

1.2.2 VIAS DE INFECCION

La infección es adquirida por vía inhalatoria y el mecanismo de enfermedad es por infección primaria, reinfección o reactivación de un foco latente. Presenta una gran

variedad de manifestaciones clínicas, dependiendo del estado inmunitario del paciente y del tamaño del inóculo infectante [29].

Tras su inhalación, una vez instalado en el alvéolo pulmonar, pasa a la forma de levadura. Posteriormente se produce una intensa reacción granulomatosa seguida de una caseificación o calcificación, en algunos individuos, la infección es asintomática, se resuelve espontáneamente y se suele diagnosticar de manera retrospectiva [15].

En los pacientes adultos con lesiones pulmonares subyacentes, la infección puede evolucionar a una enfermedad pulmonar crónica o a una diseminación hematógena con lesiones mucocutáneas crónicas.

En pacientes con SIDA la enfermedad puede producirse por reactivación de una infección latente o tras la inhalación de conidios, produciendo en ambos casos una forma diseminada. Estudios de prevalencia realizados en Estados Unidos de América en pacientes residentes en áreas endémicas indicaron que la incidencia en pacientes con SIDA oscilaba entre 2 y 26,7%. [15]

Esporádicamente penetra por vía cutánea, dando un complejo cutáneo chancriforme similar a la esporotricosis o coccidioidomicosis. Su periodo de incubación se encuentra entre 1 a 3 semanas, casos extremos 1 a 3 días hasta 1 a 5 meses, con un promedio 7 a 10 días [29].

1.2.3 MORFOLOGIA

Debido a su pequeño tamaño y su hidrofobicidad, las microconidias son muy aptas para la aerolocalización y la transmisión por vía aérea. Sus destinos pueden incluir los pulmones por inhalación y, por lo tanto, el morfotipo micelial es la forma infectante [15].

El *Histoplasma capsulatum* se presenta en los tejidos infectados en su fase de levadura, como un elemento oval de 3 a 5 µm de diámetro, con un solo brote, su pared celular es relativamente gruesa, y simula una cápsula [15, 30], posee un núcleo único que se sitúa cerca de la pared celular, habitualmente estas levaduras son intracelulares, en el interior de macrófagos, leucocitos polimorfonucleares o células gigantes de los granulomas epitelioides.

La pared celular está compuesta de sacáridos que incluyen glucosa, manosa y galactosa. Además de α - glucanos que se encuentran asociados con la virulencia de la cepa y β-glucanos, que son predominantes en la fase de micelio fúngico y participan tanto en el reclutamiento de leucocitos mediante su receptores Dectin - 1 [33] y la regulación de mediadores inflamatorios, tales como leucotrienos [32]. Cepas virulentas de *Histoplasma capsulatum* poseen mayor cantidad de α-1,3-glucano que las no virulentas, lo cual contribuye al establecimiento de la latencia intracelular, regular la

proliferación de la levadura dentro de un macrófago huésped y proteger la levadura en los fagolisosomas [33].

El receptor Dectina-1, media la respuesta inflamatoria y facilita el aclaramiento de patógenos, α-(1,3)-glucano puede contribuir a la patogénesis mediante el ocultamiento de inmunoestimulante β-glucanos que son detectados por las células fagocíticas del hospedero. En un estudio reciente, la producción de la citoquina proinflamatoria TNF-α por los fagocitos fue suprimida por la presencia de α-(1,3)-glucano o por influencia del receptor dectin-1 actuando sobre el ARN. Estos resultados pueden revelar un importante mecanismo por el cual *Histoplasma capsulatum* frustra el sistema inmune del huésped [34].

También contiene una baja proporción de lípidos, varios están relacionados con hidratos de carbono. En el *Histoplasma capsulatum*, los esfingolípidos pueden ser funcionalmente relevantes para su crecimiento, ciclo de vida, morfogénesis e interacción huésped-patógeno. Como las células se adaptan a los cambios múltiples de temperatura, se producen cambios en la composición lipídica de la membrana plasmática, lo que conduce a la remodelación y la reorganización de la membrana [33]

El desarrollo de las colonias es lento y alcanza la madurez en 2 a 4 semanas. El micelio aéreo es algodonoso o velloso, blanco grisáceo o color canela. El micelio vegetativo es ramificado, tabicado, hialino y mide 2 a 4 µm de diámetro [15, 30].

1.2.4 ETIOPATOGENIA

La mayoría de los hongos patógenos causan infecciones invasoras y localizadas cuando la conidia germina para formar el micelio o hifa. Sin embargo *Histoplasma capsulatum* tiene una característica diferente, que contribuye a su éxito como patógeno verdadero: el dimorfismo. Esto le permite infectar a individuos inmunocompetentes y también causar enfermedades respiratorias y sistémicas [15].

A pesar de que *Histoplasma capsulatum* es un patógeno intracelular facultativo [15] puede ser encontrado en el medio extracelular, se ubica más frecuentemente dentro de fagocitos mononucleares, incluyendo monocitos y macrófagos [35]. Un corto tiempo después de ser inhalado, lleva a cabo la transición dimórfica y se aloja en los fagocitos. Puede ocurrir que la conidia entre al macrófago y allí se convierta en levadura, como que la transición ocurra primero y luego la levadura entre al macrófago. El proceso posterior se caracteriza por pasos y secuencias de replicación intracelular, lisis de la célula hospedadora e infección de nuevas células [15, 35]. Tanto las conidias como las levaduras pueden entrar al macrófago por la vía tradicional de opsonofagocitosis, después de unirse a inmunoglobulinas y/o componentes del complemento.

Inicialmente la infección progresa por contigüidad y genera una inflamación aguda, que es poco eficaz como mecanismo defensivo. Seguidamente invade los vasos linfáticos,

los ganglios del hilio pulmonar y el mediastino y por el conducto torácico pasa al torrente sanguíneo y da origen a una fungemia generalmente asintomática [28, 33].

Un mecanismo alternativo y que puede ser adaptativo para los hongos es la unión a miembros de la familia de la β2 integrinas o CD18, que son receptores de superficie [36]. Cada uno de los tres heterodímeros de este grupo lleva la molécula β2/CD18 unida a una subunidad α/CD11 distinta [30, 35]:

- α1/ β2 (CD11a/CD18), comúnmente conocido como LFA-1,
- αM/ β2 (CD11b/CD18), comúnmente conocido como MAC-1 o CR3,
- αx/ β2 (CD11c/CD18), comúnmente conocido como P150, 95 o CR4.

Estas 3 integrinas son expresadas en los macrófagos. Los dominios de las integrinas a los cuales se une *Histoplasma capsulatum* son fundamentalmente CD18 [15, 37], esta adhesión esta mediada por la proteína de HS (Del inglés heat shock protein), la hsp60 [15, 37].

Se requiere el desarrollo de una respuesta inmune mediada por linfocitos Th1 para controlar con éxito la infección por *Histoplasma capsulatum*, además de la producción temprana de IL-12 por las células innatas para la iniciación y la amplificación de respuesta del linfocito Th1 [34]. IL-12 estimula la síntesis de IFN-γ por células T $CD4^+$ principalmente, células T $CD8^+$ y células NK. El agotamiento de células T $CD4^+$ acelera la

mortalidad como resultado de la baja producción de IFN-γ, aunque esta producción se encuentra mediada por las células T CD8+, quienes contribuyen a su formación en los pulmones infectados, lo que produce la activación de los fagocitos en el sitio de la infección, inhibe el crecimiento intracelular de *Histoplasma capsulatum* mediante la estimulación de Macrófagos para producir óxido nítrico [34]. Otro mecanismo por el cual el IFN-γ controla la replicación intracelular es mediante la limitación de la cantidad de hierro y zinc accesible a *Histoplasma capsulatum*.

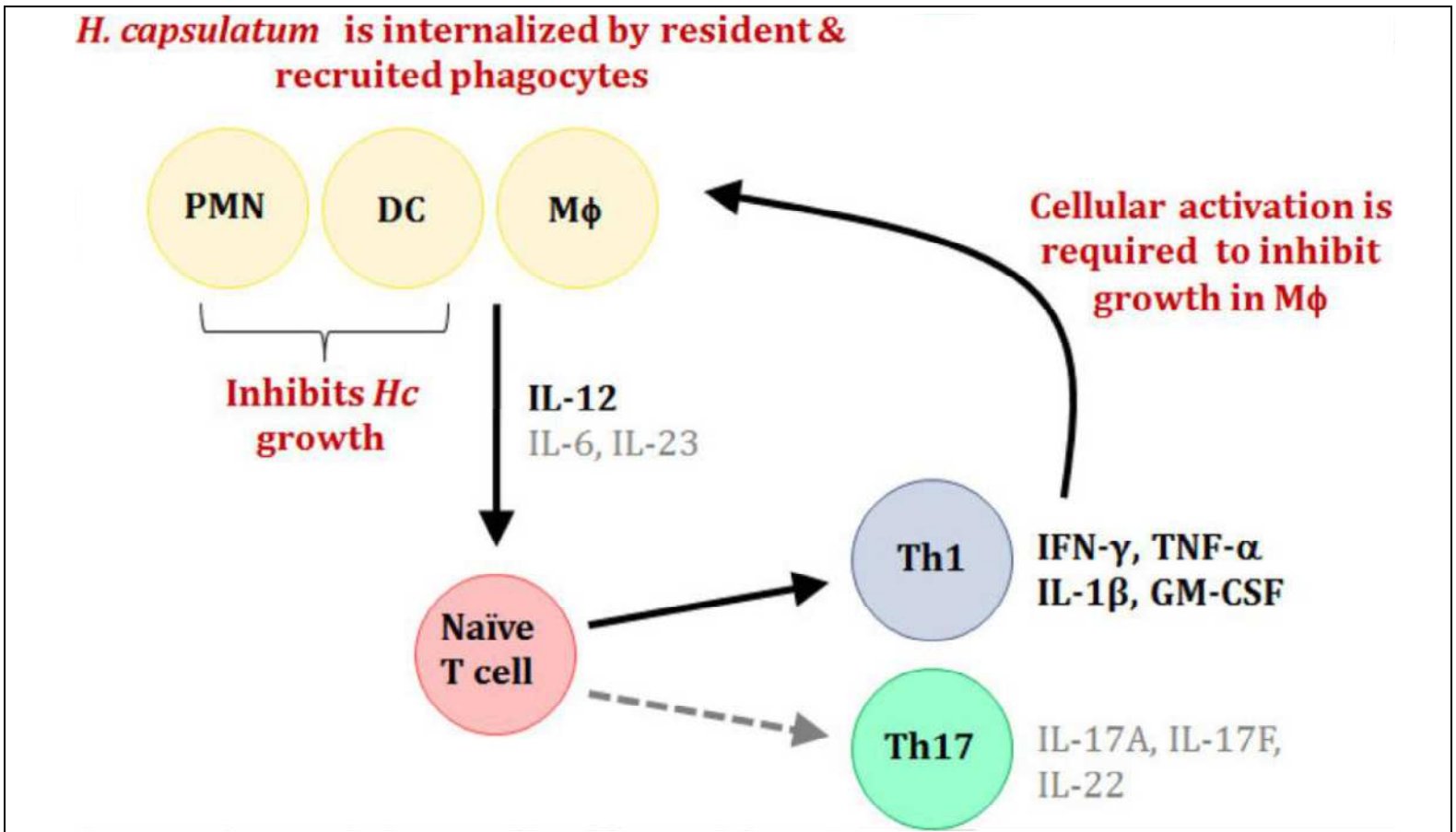
Se requiere citoquina proinflamatoria TNF-α para el desarrollo de una respuesta inmune protectora durante la infección por *Histoplasma capsulatum*; linfocitos T son la fuente predominante de TNF-α después de la infección, aunque también es producido por monocitos y células dendríticas [38]. Durante la infección primaria, el TNF-α estimula la producción de óxido nítrico para regular el crecimiento intracelular, y la expresión de varias quimiocinas y receptores de quimioquinas. En la infección por *Histoplasma capsulatum*, receptores de quimioquinas como CCR2 y CCR5 se han identificado como mediadores potentes de reclutamiento de células inflamatorias a los pulmones [34].

También intervienen células Th17, que son un subconjunto de las células T que se derivan de las células T vírgenes en presencia de IL-6 y TGF-β, tienen la capacidad para secretar IL-17, IL-21, IL-22, TNF-α, y la IL-6 [33, 39]. IL-17 promueve la producción de

citoquinas proinflamatorias, incluyendo el TNF-α y la IL-1β, así como quimiocinas CXC que participan en el reclutamiento y la activación de los neutrófilos y macrófagos. En la infección por *Histoplasma capsulatum*, se identificaron IL-17 en los granulomas hepáticos [34].

Estudios posteriores demostraron que la concentración de citoquinas asociadas con una respuesta Th17 incluyendo IL-6, IL-23, IL-17 aumentan gradualmente la primera semana de la infección y posteriormente declina en la histoplasmosis pulmonar.

Grafico 5 Respuesta proinflamatoria del *Histoplasma capsulatum*



Al momento de la inhalación, el *Histoplasma capsulatum* es internalizado por los fagocitos. Los polimorfonucleares (PMN) y células dendríticas (DCS) inhiben el crecimiento del hongo, el microrganismo se replica dentro de los macrófagos (Mϕ) antes de la activación celular. Las citoquinas IL-12, IL-6, e IL-23 se producen durante la respuesta innata y están involucrados en la polarización de las células T vírgenes. Las células Th1, son la población predominante de células T durante la infección. Una población más pequeña de la población surge Th17, pero sólo desempeña un papel secundario en la resolución de la infección. Además de IFN-γ, otras citoquinas Th1 incluyendo el TNF-α, IL-1β, y GM-CSF activan los Mϕ para prevenir el crecimiento intracelular.

Kroetza D.N, George S. **The role of cytokines and chemokines in *Histoplasma capsulatum* infection.** 2012 April ; 58(1): 112–117

El *Histoplasma capsulatum* también puede entrar en neutrófilos, además otros fagocitos como las células epiteliales, actuando como posibles reservorios alternativos para las infecciones persistentes.

Después de 2 ó 3 semanas del contacto infectante los linfocitos T CD4+, se sensibilizan y comienzan a producir citoquinas pro-inflamatorias, con un ligero predominio de las de tipo Th1 (IL12, IFN-γ y TNF-α) que activan los macrófagos, los que lisan las levaduras de *Histoplasma capsulatum* y se producen granulomas epitelioides compactos, que focalizan y controlan la infección. Suelen quedar como secuelas de esta infección focos calcificados en los pulmones, los ganglios linfáticos hilio-mediastinales, el hígado y el bazo [15, 29].

1.2.5 MECANISMOS ADAPTATIVOS DEL HISTOPLAMA CAPSULATUM

Las levaduras del *Histoplasma capsulatum* residen dentro de vacuolas unidas a membrana y no migran al citoplasma, además poseen mecanismos patogénicos que permiten la supervivencia de hongo dentro de fagolisosomas, luego de la fusión fagosoma-lisosoma y la permanencia en un fagosoma modificado, evadiendo la fusión fagolisosomal [15].

En este ambiente especializado para matar microbios y degradar partículas, el hongo debe enfrentar el ataque violento de potenciales defensas del hospedador, que incluyen: acidificación, radicales tóxicos de oxígeno, intermediarios nitrogenados,

proteasas y otras enzimas hidrolíticas, péptidos antimicrobianos, y la limitación de nutrientes esenciales como hierro y calcio principalmente.

1.2.5.1 ALCALINIZACION DEL pH

Puede sobrevivir en una amplia gama de pH, sin embargo, el pH ácido de las vacuolas endosomales y el de los fagolisosomas no es óptimo para el hongo y activa la función de proteasa lisosomal y otras enzimas hidrolíticas. Por lo tanto, la manipulación del microambiente para mantener un pH menos ácido, sería una adaptación para el patógeno, demostrando la capacidad fúngica de inhibir la acidificación vacuolar secretando un agente neutralizante o alcalinizante, o bien de ser capaz de modular las membranas del hospedador y así evitar la acidificación vacuolar [40]. Estudios demuestran la capacidad fúngica de excluir la bomba H+ATPasa de la membrana vacuolar, y de esta manera impedir que la membrana vacuolar del hospedador acidifique las vacuolas con levaduras y ataque al hongo con enzimas hidrolíticas de actividad óptima a pH ácido [15].

1.2.5.2 RESISTENCIA AL OXÍGENO REACTIVO E INTERMEDIARIOS NITROGENADOS

Una consecuencia de la fagocitosis de los microorganismos por los macrófagos es la estimulación de todo el equipo microbicida de dichas células, que consiste en el

estallido respiratorio y la fusión de los lisosomas con las vacuolas fagocíticas, lo que provoca que el hongo esté expuesto a metabolitos tóxicos de oxígeno y a varias hidrolasas lisosomales que lo destruyen [40]. Los parásitos intracelulares desarrollan formas de evadir esos mecanismos de defensa de los macrófagos [37,40].

El *Histoplasma capsulatum* puede usar nuevas vías de unión y de entrada para evadir el estallido oxidativo del fagocito. En algunas interacciones, las células hospedadoras producen intermediarios reactivos del O2: H2O2, O2 - y OH-; además de intermediarios reactivos del N2 como NO; ambos metabolitos reactivos pueden interactuar para producir un compuesto antimicrobiano muy potente, el peroxinitrilo[38].

1.2.5.3 RESISTENCIA A ENZIMAS DEGRADANTES DEL HOSPEDADOR

El *Histoplasma capsulatum* puede poner en marcha al menos dos mecanismos para resistir la degradación por enzimas lisosomales del hospedador:

- Prevención de la fusión fagosoma-lisosoma, lo que impide el acceso del contenido lisosomal a las levaduras intracelulares [15].
- Modulación del pH microambiental, ya que las proteasas lisosomales y otras enzimas hidrolíticas presentan actividad óptima a pH ácido [40].

1.2.5.4 SUPERVIVENCIA A LA LIMITACIÓN DE NUTRIENTES

La naturaleza bioquímica precisa del medio ambiente apropiado no se conoce. Sin embargo, el escenario claramente incluye un número de situaciones de estrés, y probablemente también incluya condiciones de inanición; por ejemplo, limitación específica de nutrientes, como hierro, calcio o uracilo [40,41].

1.2.5.4.1 ADQUISICIÓN DE HIERRO

La competencia por el nutriente esencial “Fe” se encuentra exactamente en la interface patógeno - hospedador. La limitación del Fe para el hospedador ha sido identificada como inhibidor del crecimiento microbiano en casi todos los patógenos, y esta caracterización ha sido específicamente vista en *Histoplasma Capsulatum* [15, 37]; por tal motivo este hongo, ha desarrollado estrategias efectivas para adquirir suficiente hierro dentro del hospedador.

Estos mecanismos son considerados como determinantes de virulencia, incluyen:

- Liberación de Fe unido a transferrina por descenso de pH.
- Producción y liberación de sideróforos, pequeños compuestos que quelan hierro extracelularmente y pueden servir para abastecer de Fe al microorganismo.

- Reducción enzimática o no enzimática de Fe3+ a Fe2+. Se evidencia producción regulada de Fe+2 a partir de la holotransferrina, de los ferrisideróforos y también de la hemina, que son efectivos sustratos para la actividad reductasa férrica, haciendo que el hierro esté potencialmente disponible para el hongo [37].

1.2.5.4.2 ADQUISICIÓN DE CALCIO

Las levaduras del *Histoplasma capsulatum* liberan una pequeña proteína de unión a calcio (CBP) en el medio de crecimiento [41]. Además, el gen que codifica la CBP (CBP1) se expresa en la fase levaduriforme pero no en la forma micelial, que es esencial para el crecimiento en los macrófagos, la supervivencia en el huésped y la patogenicidad del hongo [30].

1.2.5.4.3 VITAMINAS

El suministro de vitaminas es un requisito específico para la fase de levadura de algunas cepas pero no para la fase micelial, que incluyen tiamina, el ácido tióctico y biotina [39].

1.2.5.4.4 LOS AMINOÁCIDOS

Los estudios sobre las necesidades de aminoácidos han demostrado que la fase micelial *del Histoplasma capsulatum* crece con amonio como única fuente de nitrógeno y requiere sulfhidrilo (-SH), además cisteína, los ácidos aspártico y glutámico son estimulantes para el crecimiento [39].

1.2.6 FACTORES DE RIESGO

El *Histoplasma capsulatum* se considera un hongo patógeno primario, aunque en algunos pacientes inmunológicamente comprometidos puede desarrollar una enfermedad crónica progresiva [15].

Los factores de riesgo para presentar histoplasmosis progresiva son:

- Niños menores de dos años de edad.
- Adultos mayores de 54 años, en especial del sexo masculino, aún en ausencia de antecedentes claros de inmunodeficiencia.
- Personas con diversos grados de compromiso de la inmunidad mediada por células, en especial los infectados por el VIH con recuentos de linfocitos T $CD4+$ inferiores a 200 células/µL [15].
- Portadores de leucemias linfáticas tratadas con drogas antiblásticas.
- Linfomas.

- Uso de corticosteroides por lapsos prolongados, por ser receptores de trasplantes de órganos o por presentar enfermedades autoinmunes [15].

1.2.7 FORMAS CLINICAS DE HISTOPLASMOSIS

La exposición a *Histoplasma capsulatum* es excesivamente común para las personas que viven dentro de las áreas de endemicidad, pero la infección sintomática es poco común [42]. La gran mayoría de las personas infectadas no presentan síntomas o son muy leves.

Las formas clínicas de histoplasmosis pueden ser clasificadas según [15, 29, 30]:

- El sitio de presentación:
  - Pulmonar
  - Extrapulmonar o diseminada
- La duración de la infección:
  - Aguda
  - Subaguda
  - Crónica
- Tipo de infección
  - Primaria
  - Reactivación

1.2.7.1 HISTOPLASMOSIS PULMONAR

1.2.7.1.1 HISTOPLASMOSIS PULMONAR PRIMARIA AGUDA

Es una enfermedad autolimitada que ocurre principalmente en los niños expuestos al organismo por primera vez, o puede presentarse en un hospedero inmunocompetente que se expone a un importante inóculo [15].

Los síntomas incluyen fiebre, malestar general, dolor de cabeza, debilidad, dolor subesternal y tos seca [15, 42]. En una minoría de los pacientes se auscultan estertores, además de manifestaciones reumatológicas o dermatológicas en aproximadamente el 5% de los pacientes [42], eritema nodoso y eritema multiforme son las manifestaciones más comunes de la piel, que se presentan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y se cree que están asociadas con una respuesta de hipersensibilidad a los antígenos de *Histoplasma capsulatum* [36].

Las radiografías de tórax típicamente demuestran un infiltrado intersticial alveolar difuso o un patrón retículo nodular, adenopatías hiliares y mediastínicas. Estos cambios en los pulmones pueden resolverse completamente o dejar un fino patrón miliar de calcificación [15].

En casos de inmunodeficiencia, la infección pulmonar con frecuencia avanzar hasta involucrar múltiples lóbulos, existe compromiso de estado general del paciente además de alza térmica, escalofríos, tos y disnea marcada, síndrome de dificultad respiratoria aguda puede producirse en unos pocos días. Las radiografías de tórax muestran infiltrados difusos bilaterales reticulonodulares [15].

1.2.7.1.2 HISTOPLASMOSIS CAVITARIA PULMONAR CRÓNICA

Es una infección respiratoria progresiva en pacientes con una enfermedad pulmonar crónica de base. Estos pacientes son usualmente fumadores de larga data, que han trabajado en zonas endémicas. Sufren un deterioro progresivo de la función pulmonar, probablemente debido a la combinación de la enfermedad crónica subyacente y la histoplasmosis. Muchos casos de infección por *Histoplasma capsulatum* tienen clínicamente una fungemia, incluyen fatiga, fiebre, sudores nocturnos, anorexia y pérdida de peso, síntomas pulmonares específicos: tos productiva, hemoptisis que suele ser leve y disnea [42], además se evidencia las calcificaciones esplénicas y pulmonares que se revelan en radiografías. Por lo general afecta a los segmentos posteriores y apicales de los pulmones.

Se produce pérdida de volumen de los lóbulos superiores debido al aumento de la fibrosis, con posterior formaciones de cavitaciones que aumentan de tamaño debido a la necrosis, recibiendo el nombre de cavidad Äúmarching [15, 36, 42].

1.2.7.1.3 HISTOPLASMOMA

Es una masa fibrosa creciente que se desarrolla alrededor de un foco ya tratado de infección primaria pulmonar. Durante su fase activa, la lesión original tiene un tamaño de 2 a 4 mm; tiene un de crecimiento anual de 1mm a 2mm, y llega a ser de 3-4 cm, al cabo de un período de 10 a 20 años [15].

1.2.7.2 HISTOPLASMOSIS EXTRAPULMONAR O DISEMINADA

El desarrollo de la enfermedad asociada con la difusión inicial de *Histoplasma capsulatum* es dependiente en el hospedero, en los pacientes que están inmunocomprometidos es probable que se manifieste la enfermedad sintomática durante el período de difusión aguda, incluye a los pacientes con VIH en fase SIDA, trasplantados, personas con enfermedades hematológicas, y uso de corticosteroides [42].

Los síntomas de la histoplasmosis diseminada incluyen fiebre, malestar general, anorexia y pérdida de peso. El examen físico a menudo se muestra

hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, palidez y petequias, y en algunos pacientes, ulceraciones de las mucosas y de piel.

Los estudios de laboratorio revelan niveles elevados de fosfatasa alcalina, pancitopenia, aumento de la velocidad de sedimentación, elevados niveles de proteína C-reactiva y lactato deshidrogenasa y aumento de la expresión de la ferritina aunque no son específicos para la histoplasmosis diseminada, pero son muy sugestivos [42].

Los casos graves pueden presentarse como síndrome de sepsis con hipotensión, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria aguda.

1.2.7.2.1 LOCALIZACIONES EXTRAPULMONARES COMO CONSECUENCIA DE UNA ENFERMEDAD DISEMINADA

Se ha observado afectación del tracto gastrointestinal principalmente en los pacientes VIH – SIDA, debutan con dolor abdominal intermitente y diarrea que suele ser grave llevando a mala absorción. El colon es el más afectado, seguido por el intestino delgado y se presenta con ulceraciones, lesiones polipoides, estenosis, y perforaciones [30]. Los bordes de las úlceras son nítidos, el fondo es rojo vivo, cubierto parcialmente por secreciones blanquecinas y presenta su base poco o nada infiltrada. A veces el fondo de la lesión se torna mamelonado y vegetante.

Se localiza en mucosa laríngea, en el 50% de los casos [15]. Las alteraciones asientan principalmente en la zona supraglótica, ulceración de la mucosa y formación de granulomas.

Los pacientes que presentan daño en mucosas, refieren disfonía, disfagia y con cierta frecuencia disnea obstructiva crónica. La lengua, la mucosa gingival y bucal, labios y faringe también se encuentran afectados [42].

El daño en el tracto genitourinario: es poco frecuente, sin embargo se han reportados úlceras mucocutáneas de pene y labios de vulva [15]. La infección prostática puede ser asintomática o causar prostatitis aguda o crónica, incluyendo abscesos prostáticos absceso testicular, epididimitis y lesiones en la vejiga.

En los riñones se han notificado casos de insuficiencia renal, hematuria y proteinuria como resultado de la infección por *Histoplasma capsulatum.* Los trasplantes renales aumentan la probabilidad de coinfección con *Histoplasma capsulatum* que usualmente se observan dentro de los dos primeros años posteriores a la intervención quirúrgica, y debuta con fiebre, pérdida de peso y tos [15]. En pocos casos se evidencia glomerulonefritis.

La infección osteoarticular es una manifestación poco común de histoplasmosis. La participación puede implicar principalmente los tendones, que se presenta como el

síndrome del túnel carpiano, o se manifieste por la artritis séptica y rara vez osteomielitis [42].

La infección del sistema nervioso central, se produce como resultado de diseminación hematógena a las meninges o al cerebro. La meningitis crónica es la manifestación más común, se presenta en el 5-10% de pacientes que tienen SIDA [15] y se caracteriza por afectación meníngea basilar que puede conducir a hidrocefalia.

Los síntomas incluyen cefalea, alteraciones del estado mental y parálisis de los nervios craneales, así como cambios de comportamiento y ataxia [42]. Además se puede encontrar abscesos cerebrales.

En el sistema ocular el *Histoplasma capsulatum* alcanza los ojos por diseminación hematógena durante una histoplasmosis sistémica, generalmente en niños, y causa un granuloma discreto compuesto de macrófagos, células epiteloides y células gigantes [15, 29].

1.3 COINFECCION VIH - HISTOPLASMA

La caída de la inmunidad que produce el VIH una vez que ha llegado a fase SIDA provoca que el paciente sea susceptible a infecciones por microorganismos como virus, bacterias, hongos y algunos casos enfermedades neoplásicas.

La coinfección VIH - histoplasma en una condición clínica que si no se trata de manera oportuna y adecuada tiene un desenlace desfavorable, sin embargo si existen predictores clínicos que nos hagan pensar en histoplasmosis podríamos actuar tempranamente y modificar el curso de la enfermedad [15, 43].

Por esto es necesario en pacientes con diagnóstico confirmado de VIH, que presenten factores de riesgo y sintomatología sugestiva para histoplasma, se realicen pruebas que confirme la existencia del hongo.

Existen estudios que han realizado escalas de predicción clínica en pacientes VIH con histoplasmosis diseminada como se muestra en la tabla 10; cada variable tiene un puntaje que sumando da un total de 30 puntos, si este es igual o mayor a 12 es sensible y específico para diagnóstico de histoplasmosis, se encontró que el 75% de los pacientes con histoplasmosis tuvieron un puntaje igual o mayor a 12 y que solo el 7% del grupo control (VIH u otras enfermedades oportunistas) alcanzó el mismo puntaje. [43]

Tabla 10 Escala de predicción clínica en pacientes con histoplasmosis diseminada

Variable	OR	IC	P	Valor
SFP	3.440	1.590 – 7.444	<0.0018	1
Diarrea	4.156	1.908 – 9.053	<0.0004	2
Lesiones de piel	6.652	1.986 – 22.227	<0.0018	3
Esplenomegalia	7.647	3.424 – 17.078	<0.0001	3
Hepatomegalia	8.664	3.738 – 20.081	<0.0001	4
Leucocitos ≤ 4.000	4.481	2.086 – 9.629	<0.0001	2
Plaquetas ≤ 180.000	6.906	3.108 – 15.348	<0.0001	3
LDH 500 - 999	4.053	1.294 – 12.696	<0.02	3
LDH ≥ 1000	62.746	3.627 – 1085.5	<0.0001	5
SGTO ≥ 200	20.00	4.346 – 92.36	<0.0001	4

HDP= Histoplasmosis diseminada progresiva. OR= Odds radio (razón de riesgo relativo).

IC= Intervalo de confianza del 95%. p= significancia estadística. SFP= Síndrome febril prolongado

Hernandez D.E, Diaz M, León M, Borges R Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana: modelo de predicción clínica en pacientes con histoplasmosis diseminada progresiva. Dermatología Venezolana. Vol. 42, Nº 3, 2004.

1.3.1 DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH/SIDA

En pacientes con sospecha de histoplasmosis que cumplen con factores de riesgo, manifestaciones clínicas asociadas y alteraciones en pruebas de laboratorio se debe

proceder a confirmar la presencia del hongo, a partir de muestras respiratorias (lavados broncoalveolares y esputos inducidos), biopsias de tejido, raspados de lesiones en piel y extendidos mediante aspirado medular [15, 44].

A las pruebas diagnósticas se las puede clasificar: en métodos directos donde se observa al *Histoplasma capsulatum* y métodos indirectos donde se evidencia la presencia de anticuerpos que reaccionan contra antígenos propios del hongo.

1.3.1.1 MÉTODOS DIRECTOS O MICROBIOLÓGICOS

Certifican la invasión tisular, se visualiza o se aísla el microorganismo, se identifica el hongo en base a las características macro y microscópicas de las colonias. Todo método diagnóstico varía en cuanto a su sensibilidad, la que se ve afectada por el estadio clínico de la micosis, por su similitud con otros microorganismos y la destreza del observador.

De esta manera se plantea la posibilidad de complementar métodos de observación y poder aumentar la sensibilidad y llegar a un diagnóstico seguro y confirmatorio [15, 44, 45]; pero una de las limitaciones al momento sería la no disponibilidad de laboratorios para la realización de ciertas técnicas de observación como es el cultivo.

1.3.1.1.1 EXÁMENES EN FRESCO Y COLORACIONES ESPECIALES

Las coloraciones más utilizadas para observar al *Histoplasma capsulatum* son: Wright, Giemsa, el ácido peryódico de Schiff (PAS) y la plata metenamina o Grocott, que son coloraciones especiales ya que permiten observar al hongo a pesar de su pequeño tamaño (2-4 µm), que se ubica a nivel intracelular en el citoplasma de macrófagos y células fagocíticas; en casos graves suelen observarse también fuera de las células [44].

Las coloraciones Wright o Giemsa el *Histoplasma capsulatum* se tiñen de manera parcial y aparecen rodeada de un halo claro (falsa cápsula); con tinciones específicas para hongos como Grocott se observan levaduras pequeñas de color marrón oscuro por la precipitación de los iones de plata [44].

La coloración de PAS, conocida por histotecnólogos y patólogos, debe hacerse en toda biopsia de un paciente HIV positivo porque identifica varios patógenos, entre ellos *Histoplasma capsulatum*, que podría pasar desapercibido en las máculas o en las vasculitis con histoplasmosis diseminada, en las cuales se confunde con los fragmentos nucleares originados en la cariorrexis de leucocitos y macrófagos, sobre todo de los polimorfonucleares [45].

Tabla 11 Sensibilidad de las pruebas de laboratorio para detección de *Histoplasma capsulatum*

Pruebas de Laboratorio	HPA	HPC	HPD
Coloraciones especiales *	10	17 – 40	43
Cultivos	15	50 – 85	50 – 85
Serología **	95	90 – 100	70 – 80
ELISA (detección de Ag)	25 – 75	15 – 22	92
HPA: Histoplasmosis pulmonar aguda, HPC: Histoplasmosis pulmonar crónica, HPD: Histoplasmosis progresiva diseminada; Ag: Antígeno * Wright, Giemsa, Plata metenamina. ** Inmunodifusión y fijación del complemento			

Muñoz C, Cano L, González A. Detección e identificación de Histoplasma capsulatum por el laboratorio: de los métodos convencionales a las pruebas moleculares. Grupo de Micología Médica y Experimental Medellin Colombia. 2010; 14(S2): S145-S158

1.3.1.1.2 CULTIVOS PARA EL AISLAMIENTO DE HISTOPLASMA CAPSULATUM

El cultivo se ve limitado por la necesidad de laboratorios especializados para evitar la contaminación. Los medios de cultivo usualmente utilizados en los laboratorios de micología para aislar este hongo son: el agar de infusión de cerebro y corazón con una fuente de sangre más antibióticos y ciclohexamida, y el Sabouraud dextrosa agar más cicloheximida y cloramfenicol. La cicloheximida inhibe el crecimiento de hongos

saprofíticos contaminantes mientras que los antibióticos frenan el desarrollo de bacterias [45].

A temperatura ambiente el *Histoplasma capsulatum* es de crecimiento lento requiriere entre tres y seis semanas para su aislamiento, donde adquiere una apariencia algodonosa, color blanco o beige [43].

Algunas colonias pueden ser granulares o pulverulentas; al microscopio se observan hifas septadas, delgadas, hialinas; la esporulación se basa en la producción de microconidias (2-5 µm) y macroconidias tuberculadas, son muy características y son la base de identificación de género y especie [44].

1.3.1.1.3 HEMOCULTIVO POR LISIS CENTRIFUGACIÓN

Aislamiento e identificación de *Histoplasma capsulatum* a partir de muestras de sangre, denominado método de lisis-centrifugación, en el cual la sangre extraída se pone en contacto con sustancias líticas, como la saponina, que destruyen los eritrocitos y los leucocitos y liberan en el medio las levaduras intracelulares. Los pacientes que presentan hemocultivos positivos suelen tener peor evolución [15, 44].

1.3.1.2 MÉTODOS INDIRECTOS O INMUNOLÓGICOS

Detectan anticuerpos contra el hongo producidos por el paciente y/o antígenos o moléculas específicos del microorganismo. Los métodos de inmunodifusión, fijación de

complemento, detección de antígeno, presentan una elevada sensibilidad independientemente de la forma clínica de la histoplasmosis, importante para la detección en fase temprana de la infección. Las desventajas de los métodos serológicos están en relación a su disponibilidad y realización en laboratorios no especializados además de su elevado costo. La sensibilidad de esta prueba se ve disminuida en pacientes inmunocomprometidos (VIH/SIDA) debido a la disminución de anticuerpos que se presenta en estadios avanzados de la enfermedad [15, 44, 45].

1.3.1.2.1 FIJACIÓN DE COMPLEMENTO E INMUNODIFUSIÓN EN GEL-AGAR

La inmunodifusión en gel-agar identifica dos bandas, los antígenos H y M de precipitado, que corresponden al reconocimiento de anticuerpos específicos contra tales antígenos presentes en el suero de pacientes con histoplasmosis. El antígeno M se ha identificado en el 80% de los pacientes con histoplasmosis [43].

La fijación del complemento busca detectar y medir la presencia de anticuerpos específicos contra el hongo (antígenos de la forma de micelio y levadura), presentes en el suero o en el líquido cefalorraquídeo de los individuos infectados. Los títulos de anticuerpos entre 1:8 y 1:16 son sugestivos de un posible contacto con el hongo;

mientras que títulos de anticuerpos mayores a 1:32 se consideran infección activa de histoplasmosis [15, 44].

1.3.1.2.2 ELISA DIRECTA E INDIRECTA PARA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS

El uso de anticuerpos monoclonales que reconoce epítopes especie-específicos en un ELISA de inhibición ha demostrado una sensibilidad de 71% y especificidad de 98% y permite la detección de antígenos [44, 45].

1.3.1.2.3 DETECCIÓN DE ANTÍGENOS

Las técnicas de radioinmunoensayo, ELISA y el empleo de anticuerpos policlonales han permitido detectar, en pacientes con histoplasmosis, la presencia de antígenos de tipo polisacárido en muestras de fluidos corporales como orina, suero, lavados broncoalveolares y líquido cefalorraquídeo [43, 44].

En los casos de histoplasmosis diseminada, la detección de antígenos permite realizar un diagnóstico temprano, incluso antes de que el microorganismo se aísle en cultivo. Además, esta prueba suele dar positiva mucho antes de la aparición de los anticuerpos, como es el caso de la histoplasmosis pulmonar aguda [43].

Aunque la sensibilidad de la ELISA en la detección de antígenos presenta valores altos (hasta del 90% en las diferentes formas clínicas de la histoplasmosis), ésta depende en gran parte del tipo de muestra utilizada. Se sabe que muestras como la orina son más sensibles que el suero o el plasma [44].

Recientemente se desarrolló una técnica de ELISA de captura que al utilizar Acs policlonales permite la detección de antígenos de *Histoplasma capsulatum* en muestras de orina de pacientes con VIH/SIDA e histoplasmosis diseminada, con una sensibilidad y especificidad del 81% y del 96%, respectivamente. Lo más importante de esta técnica es que se trata de una prueba de laboratorio sencilla que puede ser fácilmente implementada en laboratorios con recursos limitados [15, 45].

1.3.2 HISTOPATOLOGÍA

Histoplasma capsulatum en los tejidos produce tres tipos de respuesta: inflamación, necrosis y reparación. En los pacientes inmunocomprometidos (SIDA, neoplasias y uso de corticoides) predominan los fenómenos necróticos y una respuesta inflamatoria constituida por infiltrados difusos de macrófagos y polimorfonucleares; se pueden observar elementos levaduriformes, tanto dentro como fuera de los macrófagos [15].

La liberación de estos elementos levaduriformes se produce por estallido de los macrófagos cuando están repletos de hongos. En los pacientes con menor grado de inmunosupresión se producen granulomas epitelioides compactos, con células gigantes que luego forman una capa periférica de fibrosis colágena, en la parte central del granuloma se evidencia necrosis caseosa.

1.3.3 TRATAMIENTO DE HISTOPLAMOSIS EN PACIENTES VIH

La elección del tratamiento, así como la dosis y su forma de administración, dependen de las manifestaciones clínicas del paciente, así como de las patologías asociadas y sus tratamientos [15, 29]. Sin embargo los antifúngicos de elección son la anfotericina B y el itraconazol. [15, 29, 46].

1.3.3.1 ANFOTERICINA B

Pertenece al grupo de los polienos, su mecanismo de acción es alterar la permeabilidad de la membrana citoplasmática, llevando a la pérdida de proteínas, glúcidos y cationes mono y divalentes, causando la muerte del hongo. Se presenta en 2 formas:

- La **anfotericina B liposomal** se administra vía intravenosa, la dosis es de 3.0 – 5.0 mg/kg/día hasta alcanzar una dosis total de 100 – 120 mg/kg [29]. El tiempo

de tratamiento varía dependiendo de la condición clínica por lo general de 2 a 4 meses.

- La **anfotericina B convencional** se utiliza a la dosis de 0.7 – 1 mg/kg/día IV, hasta alcanzar una dosis total de 35 mg/kg [29, 46].

Ambas se recomiendan en pacientes con enfermedad severamente comprometidos o en casos de dificultad para recibir medicación por vía oral.

1.3.3.2 ITRACONAZOL

Es un triazol que actúa sobre la membrana citoplasmática; su actividad fungistática se debe a la inhibición de la mutilación del lanosterol de la membrana por unión a una enzima del citocromo P-45, provocando acumulación de metil esteroles y de la concentración del ergosterol produciendo pérdida de la integridad de la membrana citoplasmática del hongo [15, 29, 47, 48].

Es el tratamiento de elección en pacientes que pueden recibir tratamiento por vía oral y con compromiso de leve a moderado. La dosis inicial (carga) es de 200 mg TID por 3 días, luego 200 mg BID de 6 a 18 meses, que depende del grado de inmunosupresión [15, 29, 46].

1.3.3.3 TERAPIA DE INDUCCIÓN

En pacientes VIH/SIDA con formas graves o moderadamente graves de histoplasmosis, la anfotericina B, a una dosis de 1 mg/kg/día durante 3 a 14 días, seguido de itraconazol es el tratamiento de elección para estos pacientes [46].

El uso de anfotericina B produce la remisión en el 80% de los pacientes VIH/SIDA con histoplasmosis diseminada [46, 49] y la mayoría de los fracasos se producen en pacientes con fases avanzadas de la enfermedad.

En varios estudios el itraconazol fue eficaz en formas moderadas de histoplasmosis y dio una tasa de remisión del 85% [50]. Por lo tanto, la anfotericina B sigue siendo el fármaco de elección para la histoplasmosis diseminada en pacientes VIH con alto riesgo de mortalidad, mientras que el itraconazol es eficaz en pacientes con menor severidad de la enfermedad.

1.3.3.4 PROFILAXIS PRIMARIA

Existen estudios que comparan el uso de itraconazol en dosis de 200 mg/día [46], con placebo como profilaxis primaria de histoplasmosis en pacientes VIH/SIDA en regiones endémicas, observando una disminución en la incidencia de esta oportunista. De igual

manera se comparó el uso de fluconazol a dosis de 100 mg/día, sin tener efecto alguno, desarrollando la enfermedad [51].

1.3.3.5 PROFILAXIS SECUNDARIA

La recaída de histoplasmosis ocurre en 35-80% de los pacientes con SIDA, en estos pacientes están indicada la terapia antifúngica para toda la vida. [46] El itraconazol representa la terapia de mantenimiento de elección, además es eficaz para las formas especialmente graves de la enfermedad, tales como endocarditis o afectación del SNC [50]. Es importante mantener este tratamiento hasta que el paciente presente dos recuentos de linfocitos T $CD4+$ superiores a los 150 células/uL separados por 3 meses de intervalo, si no puede recibir este tratamiento, se le indica anfotericina B, 50 mg 2 veces por semana [15].

Las razones para indicar anfotericina B en lugar de Itraconazol son: evolución aguda, gravedad extrema, compromiso del sistema nervioso central, presencia de vómitos y/o diarrea y tuberculosis activa, que requiera rifampicina para su tratamiento [15].

CAPITULO II

2.1 JUSTIFICACIÓN:

Debido al aumento de la infección por VIH en los últimos años y las áreas endémicas de *Histoplasma capsulatum* presentes en nuestro país, podría existir mayor porcentaje de casos de los que establece la bibliografía a nivel de latinoamérica [53, 54, 60, 61].

Según estudios realizados en América del Sur se conoce que los pacientes con infección avanzada por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen mayor probabilidad de presentar histoplasmosis diseminada progresiva [52], que está en relación con la ocupación y localización del paciente. Ecuador se encuentra ubicado en una zona geográfica con clima y condiciones ecológicas favorables para el desarrollo de *Histoplasma capsulatum,* por lo cual es necesario profundizar en este tema. Además en los últimos años, ha emergido como la tercera micosis oportunista en orden de frecuencia entre los pacientes de América Latina infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [52, 53].

Según fuentes bibliográficas la histoplasmosis tiene una prevalencia entre un 5% hasta 25% que varían dependiendo de su ubicación [54].

Otro de los problemas de esta micosis es la escasa información que tienen las instituciones de salud pública sobre la histoplasmosis, el desconocimiento de la incidencia real de esta infección, las manifestaciones clínicas poco características y muy variables, y en el caso de la histoplasmosis asociada a SIDA , la baja condición socio-económica y cultural de la mayor parte de los pacientes hacen que se retrase el diagnóstico y por ende el tratamiento oportuno disminuyendo la expectativa de vida de estos pacientes.

En fase SIDA y debido al deterioro progresivo de su inmunidad, el paciente es más susceptible a desarrollar enfermedades oportunistas, generando gastos en hospitalización, terapia antirretroviral, medicamentos para el tratamiento de las enfermedades oportunistas, exámenes complementarios entre otros [55]; carga económica, que en nuestro país la asume en gran parte el estado y se estima que el costo por paciente está en 10 mil dólares al año, sin tomar en cuenta otros rubros [55]. Como parte del Programa Nacional de Prevención y Control de VIH/SIDA del MSP, una persona con VIH puede acudir a un hospital público o del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) donde recibirá seguimiento y tratamiento gratuito. La mayoría de los seguros privados no cubren el VIH [56].

Dentro del impacto económico no tiene repercusión solo porque sea un gasto a nivel nacional, sino porque existen pérdidas en los ingresos que genera el paciente infectado, se calcula que aproximadamente el 90% de personas infectadas por el VIH en el mundo está en el grupo de edad económicamente productiva [57].

Se ha encontrado una relación entre ansiedad, depresión y encontrarse en fases más avanzadas de la infección por VIH, una de las principales causas es la discriminación que reciben los pacientes infectados creando desequilibrio en las esferas biosicosocial, dada por la ignorancia sobre las formas y riesgos de transmisión de esta enfermedad y la creencia de que todos los enfermos con SIDA son homosexuales, trabajadoras sexuales y usuarios de drogas. Todo este entorno crea en el paciente mal seguimiento e incumplimiento al tratamiento [58].

Cabe recalcar que el Estado ecuatoriano garantiza a la población en general y en especial a las personas que viven o están afectadas por VIH-SIDA, el ejercicio y goce de todos los derechos humanos, sin discriminación alguna en particular por su condición de salud [59].

Por lo antes mencionado y relacionándolo con el concepto de calidad de vida se puede concluir que los pacientes VIH positivos, más aún en fase SIDA, presentan una calidad

de vida peor que alguien que no posee la enfermedad o incluso comparados con pacientes que padecen otras enfermedades crónicas [58].

El Hospital general "Dr. Enrique Garcés" y de Especialidades Dr. Eugenio Espejo, son casas de salud de tercer nivel y de atención integral por lo que acogen a gran parte de la población ecuatoriana. Se ha visto en los últimos años un aumento considerable en la atención de pacientes con diagnóstico de infección por VIH que acuden a la consulta y requieren los servicios de diagnóstico y tratamiento.

Las enfermedades oportunistas como la histoplasmosis que se presenta en fase SIDA hace que por lo antes mencionado sea una preocupación no solo clínica sino también del entorno biosicosocial, por ello es importante considerar un diagnóstico y tratamiento oportunos que puedan reducir la tasa de morbi-mortalidad de estos pacientes.

2.2 PROBLEMA:

¿Cuál es la frecuencia de infección por *Histoplasma capsulatum* y factores de riesgo asociados en personas que viven con el virus del VIH/SIDA en las Unidades de Atención Integral del Hospital General "Dr. Enrique Garcés" y del Hospital de Especialidades "Dr. Eugenio Espejo" entre los años 2003 al 2012?

2.3 HIPOTESIS:

La infección por *Histoplasma capsulatum* es una enfermedad oportunista frecuente en las personas que viven con el virus del VIH/SIDA en las Unidades de Atención Integral del Hospital General "Dr. Enrique Garcés" y del Hospital de Especialidades "Dr. Eugenio Espejo" entre los años 2003 al 2012.

2.4 OBJETIVO GENERAL:

Determinar la frecuencia de infección por *Histoplasma Capsulatum* y factores de riesgo asociados en personas que viven con el virus del VIH/SIDA de las Unidades de Atención Integral del Hospital General "Dr. Enrique Garcés" y del Hospital de Especialidades "Dr. Eugenio Espejo" del año 2003 al 2012.

2.4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar el rango de edad de los pacientes que presentan histoplasmosis con diagnóstico de VIH/SIDA.
- Establecer si dentro de las manifestaciones clínicas de histoplasmosis en pacientes VIH/SIDA, existe sintomatología específica que nos ayude a pensar tempranamente en un diagnóstico.
- Indagar cuantos pacientes con diagnóstico de histoplasmosis presentaron recaída de la enfermedad, sea por la misma histoplasmosis u otra enfermedad oportunista.
- Observar cuál es la relación entre edad, ocupación, género, procedencia, residencia, hábitos (tabaco y alcohol) y la infección por histoplasmosis en pacientes VIH positivos en fase de SIDA.

- Determinar si niveles de carga viral elevada, conteo de linfocitos T CD4+ bajos o ambos, son sensibles para desarrollar *Histoplasma capsulatum* en pacientes VIH/SIDA.
- Indagar si existen pruebas de laboratorio alteradas que nos orienten al diagnóstico de histoplasmosis.
- Determinar cuáles fueron las enfermedades oportunistas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con histoplasmosis.
- Observar cuál de las formas clínicas de histoplasmosis se presentaron en mayor proporción y dentro de estas, la localización más frecuente de *Histoplasma capsulatum*.
- Determinar el número de pacientes que fallecieron por histoplasmosis y su relación con el conteo de linfocitos T CD4+.
- Determinar los días de hospitalización que se necesitaron para llegar al diagnóstico de histoplasmosis.

CAPITULO III

3. METODOLOGÍA

3.1 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE ESPECÍFICA	TIPO	CATEGORÍA/ESCALA	INDICADOR
EDAD	Cuantitativa	20 – 29 30 – 39 40 – 49 50 – 60 >60	Media, Mediana Desviación estándar
GENERO	Cualitativa	Masculino Femenino	Frecuencia de pacientes en cada una de las categorías
CONTEO DE CD4	Cualitativa	Mayor a 201 c/uL De a 101-200c/uL De a 51-100 c/uL Menor a 50 c/ul	Frecuencia de pacientes en cada una de las categorías
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	Cualitativa	Hepatoesplenomegalia Lesiones mucocutaneas Fiebre Otras	Frecuencia de manifestaciones clínicas.
RECAIDA LUEGO DE TRATAMIENTO	Cualitativa	Si No	Frecuencia de pacientes en cada categoría
MAYOR SEVERIDAD AL MOMENTO DE LA RECAIDA	Cualitativa	Si No	Frecuencia de pacientes en cada categoría
FALLECE	Cualitativa	Si No	Frecuencia de pacientes en cada categoría
TIEMPO DE FALLECIMIENTO	Cuantitativa	> 6 meses < 6 meses	Frecuencia de pacientes en cada categoría

OCUPACIÓN COMO FACTOR DE RIESGO	Cualitativa	Trabajo con aves Agricultor Carpintero Comerciarte Ama de casa Otras	Población según ocupación sobre Población total x 100 (Porcentaje)
LUGAR DE PROCEDENCIA POR REGIONES	Cualitativa	Costa Sierra Oriente	Población según su procedencia sobre Población total x 100 (Porcentaje)
LUGAR DE RESIDENCIA POR REGIONES	Cualitativa	Costa Sierra Oriente	Población según su procedencia sobre Población total x 100 (Porcentaje)
HÁBITOS	Cualitativa	Tabaco Alcohol Drogas	Frecuencia de pacientes en cada una de las categorías
ADHERENCIA AL TARMA	Cualitativo	Si No	Población con buena adherencia sobre población que no cumple adecuadamente el Tto Población total x 100 (porcentaje)
CARGA VIRAL	Cualitativo	>100.000 copias/uL 100.000 a 10.000 cop/Ul 1.000 a 10.000 cop/Ul < 1.000 copias/Ul	Frecuencia de pacientes en cada una de las categorías
INFECCIONES OPORTUNISTA SOCIADAS	Cualitativa	Tuberculosis Toxoplasmosis Candidiasis Neumonía por Pneumocystis jirovecii Herpes simple	Frecuencia de pacientes en cada una de las categorías

ALTERACIÓN DE PRUEBAS DE LABORATORIO	Cualitativo	Hematocrito Leucocitos Plaquetas TGO TGP Fosfatasa alcalina Potasio Bicitopenia Pancitopenia	Frecuencia de pacientes en cada una de las categorías
TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS	Cualitativo	< 7 días Hasta 30 días Hasta 60 días Hasta 90 días > 90 días	Frecuencia de pacientes en cada una de las categorías

3.2 MUESTREO:

Se tomó como universo la población total de personas que viven con el virus del VIH/SIDA de las Unidades de Atención Integral del Hospital General "Dr. Enrique Garcés" y del Hospital de Especialidades "Dr. Eugenio Espejo" del año 2003 al 2012, indagando en la base de datos de ambos hospitales, los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis desde el año 2003 hasta el 2012.

Se consideraron criterios de inclusión:

- Paciente hombres y mujeres mayores de 20 años con diagnóstico confirmado de VIH mediante técnica de Western Blot.

- Pacientes que tengan diagnóstico confirmado de histoplasmosis mediante histopatología.

Se consideraron criterios de exclusión:

- Pacientes que estén recibiendo medicamentos que depriman el sistema inmune, como el caso de quimioterapia o corticoides.
- Pacientes que presenten otra patología de base que incluyen cáncer, enfermedades autoinmune, enfermedades crónicas entre otras.

3.3 CALCULO DE LA MUESTRA

Para el cálculo de la muestra se utilizó la siguiente formula estadística, tomando en cuenta una prevalencia de la enfermedad del 20%, ya que se ha encontrado en estudios realizados en América Latina una prevalencia de un 5% hasta un 25% [54, 60].

Fórmula:

$$n = \frac{Z^2 \times p \times q}{e^2}$$

Z	Nivel de confianza (1.96-95%)
p	Variabilidad negativa 20
q	Variabilidad positiva 80
E	error 0.03

$$n = \frac{1.96^2\,(0.2)(0.8)}{(0.03)^2}$$

$$n = \frac{3{,}84 \text{ X } 0.2 \text{ x } 0.8}{0.0009}$$

$$n = \frac{0.608}{0.0009}$$

n = 675 pacientes

Del total de la muestra obtenida se tomó el 50% en el Hospital General "Dr. Enrique Garcés" y el otro 50 % en el Hospital de Especialidades Dr. Eugenio Espejo

3.4 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio no experimental, descriptivo de casos cruzados, donde la variable de casos fueron todos los pacientes que presentan VIH, y la variable de cruzados fueron todos los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis.

3.5 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA

Los datos se recolectaron mediante la revisión de historias clínicas que se encuentran en la base de datos de las Unidades de Atención Integral del Hospital General Dr. Enrique Garcés y de Especialidades Dr. Eugenio Espejo en la ciudad de Quito desde el 2003 hasta el 2012. Se realizó una tabla de recolección de datos en donde se tomó en cuenta pacientes con VIH/SIDA, que tuvieron confirmado el diagnóstico de histoplasmosis. De cada uno de estos pacientes se revisó los datos demográficos, las

manifestaciones clínicas más frecuentes y el contaje de linfocitos T CD4+, al momento de la presentación de la infección por *Histoplasma capsulatum*.

3.6 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis se utilizó el Programa Estadístico "SPSS" versión 20.

Dentro del análisis para las variables demográficas como género, edad, procedencia, etc, se procedió mediante el recuento, la ordenación y clasificación de los datos obtenidos. Las variables de correlación se realizaron utilizando los datos de las estadísticas descriptivas calculando frecuencia, medias y porcentajes. Y apoyados en mediadas estadística con el chi cuadrado y significancia estadística de < 0.05.

3.7 ASPECTOS BIOÉTICOS

La siguiente investigación se realizó bajo los principios de Buenas Prácticas Clínicas y Declaración de Helsinki. Antes del inicio de la investigación se obtuvo la autorización de los establecimientos: Hospital General "Dr. Enrique Garcés" y de Especialidades "Dr. Eugenio Espejo". Posterior a la aprobación del estudio se revisaron las historias clínicas, la información se manejó con siglas y códigos, respetando la privacidad del paciente.

CAPÍTULO VI

4. RESULTADOS

4.1 IMPACTO DE GÉNERO Y VIH EN EL ESTUDIO

Del total de los participantes en el estudio, 675 pacientes, 70,5% (476 pacientes) corresponden al género masculino y el 29,5% (199 pacientes) al género femenino.

Tabla 12 Género de los pacientes con diagnóstico de VIH

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	MASCULINO	476	70,5	70,5	70,5
	FEMENINO	199	29,5	29,5	100,0
	Total	675	100,0	100,0	

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 - 2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.2 EDAD DE LOS PARTICIPANTES QUE PRESENTARON VIH

Para analizar la de edad de los pacientes se clasificó por rangos, de 20 – 29 años se encontraron 38,5 % (260 pacientes), de 30 – 39 años 37,5 % (253 pacientes). El 14,5 % (98 pacientes) lo ocupó una edad de 40 – 49 años, de 50 – 59 años 9 % (61 pacientes) y mayores de 60 años correspondían al 0,4 % (3 pacientes).

4.3 LUGAR DE PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES CON VIH Y QUE ACUDEN A LAS CASAS DE SALUD EN ESTUDIO

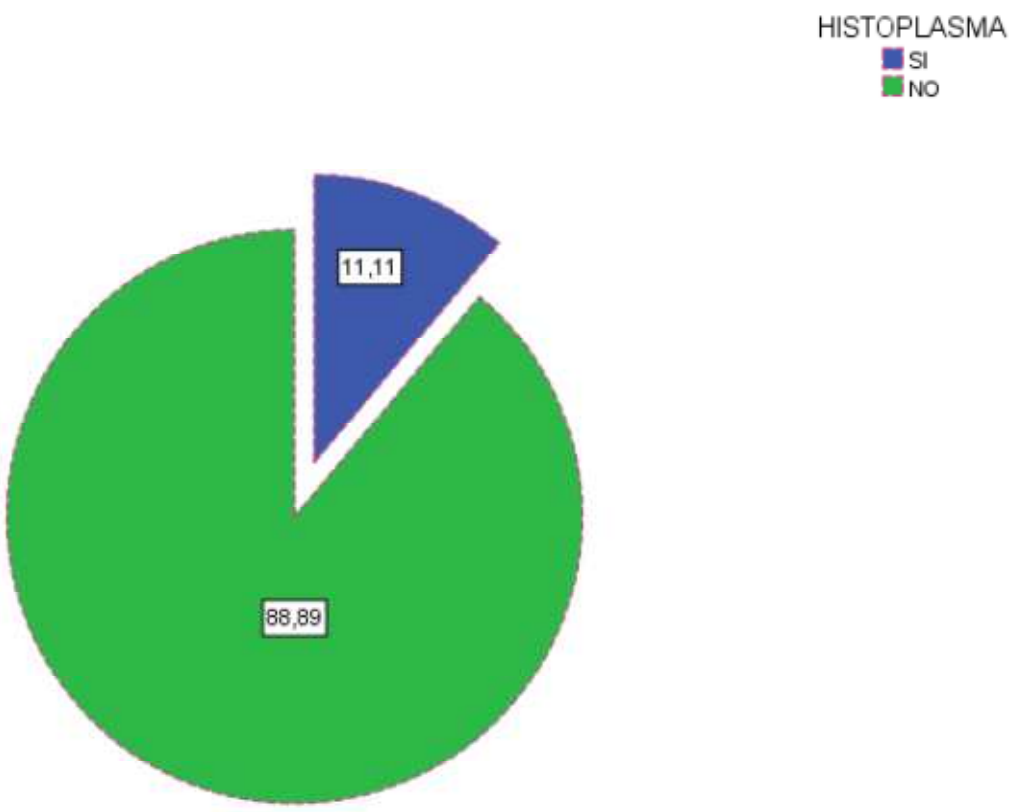
Se indagó sobre el lugar de procedencia de los pacientes que acuden a consulta del Hospital Enrique Garcés y de Especialidades Eugenio Espejo, el 31, 6 % (213 pacientes) procedían de la Costa, del Oriente 5,8 % (39 pacientes) y el 62,7 % (423 pacientes) acuden de la región Sierra.

4.4 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS

4.4.1 FRECUENCIA DE INFECCION POR HISTOPLASMA CAPSULATUM EN PACIENTES QUE VIVEN CON EL VIRUS DEL VIH/SIDA.

De los 675 pacientes incluidos en el estudio, 75 pacientes, que representan el 11,1 % tuvieron un diagnóstico confirmado de histoplasmosis.

Grafico 6 Frecuencia de histoplasmosis en pacientes VIH/SIDA

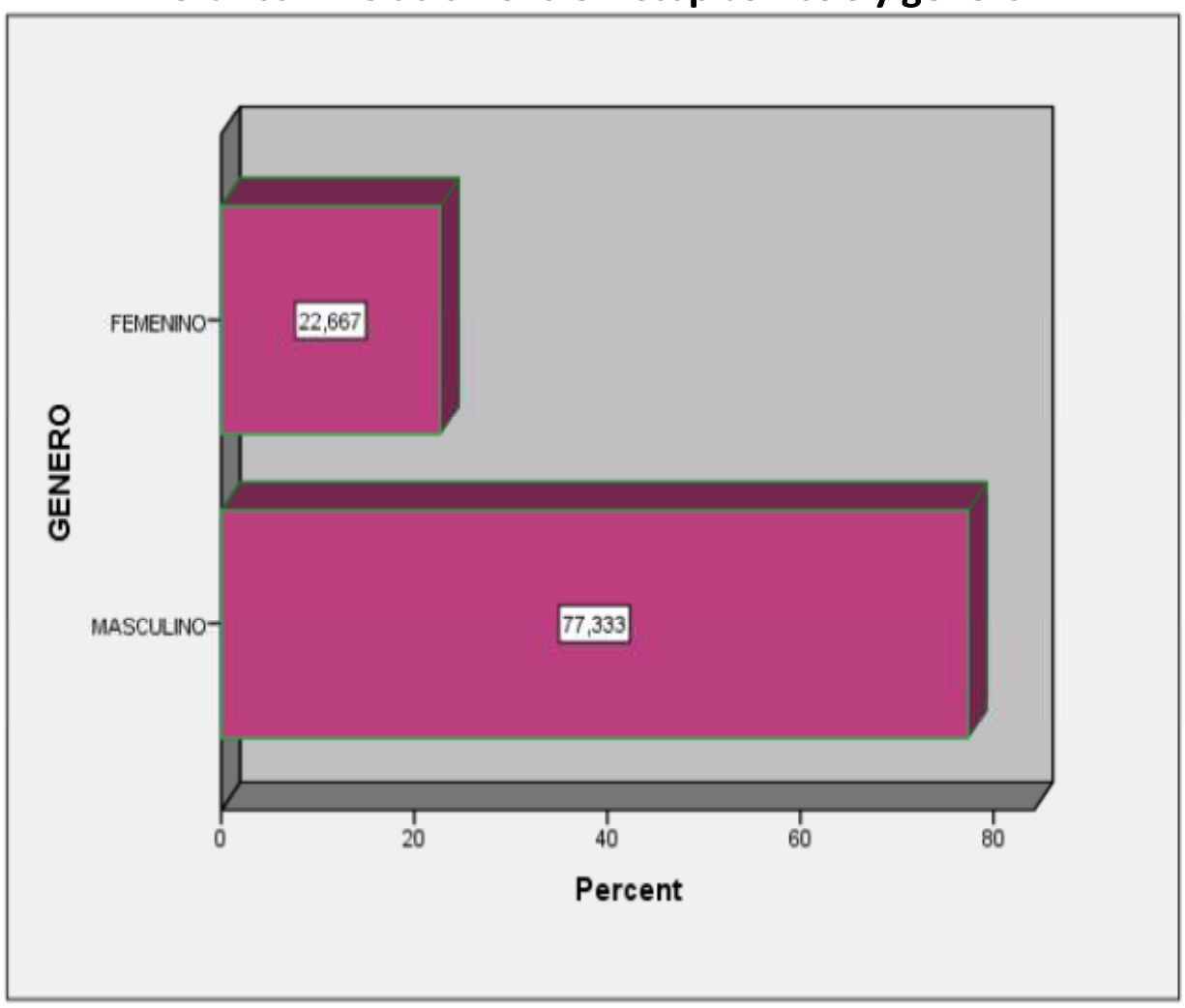


Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.2 RELACIÓN ENTRE GÉNERO Y LA INFECCIÓN POR HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES CON VIH/SIDA.

Una variable muy representativa debido a su alto predominio es el género, encontrándose el 77,3% (58 pacientes) en el sexo masculino, mientras que el sexo femenino fue el 22,7% (17 pacientes). Sin embargo en el test de chi-cuadrado tenemos un valor de p = 0,161 que implica que la relación género e histoplasmosis no es estadísticamente significativa.

Grafico 7 Relación entre histoplasmosis y género



Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.3 EDAD PROMEDIO DE PACIENTES QUE PRESENTA HISTOPLASMOSIS CON DIAGNOSTICO DE VIH/SIDA.

Dentro de los rangos de edad existe predominio de 30 – 39 años que corresponden al 42,7% (32 pacientes), luego se encuentran los pacientes entre 20 – 29 años 22,7% (17 pacientes), en el grupo de 40 – 49 años el 16% (12 pacientes) y 14,7% (11 pacientes) de 50 – 59 años, los pacientes mayores de 60 años representan el 4% (3 pacientes). La edad media fue de 34,3 +/- 5 años. El chi-cuadrado dio un valor de p: 0,000, lo cual indica que la edad comprendida entre 30- 39 años se relaciona con la infección por *Histoplasma capsulatum*.

Tabla 13 Grupo de edad de pacientes con histoplasmosis y VIH/SIDA

			HISTOPLASMA		
			SI	NO	Total
EDAD	20 a 29	Count	17	243	260
		% within HISTOPLASMA	22,7%	40,5%	38,5%
	30 a 39	Count	32	221	253
		% within HISTOPLASMA	42,7%	36,8%	37,5%
	40 a 49	Count	12	86	98
		% within HISTOPLASMA	16,0%	14,3%	14,5%
	50 a 59	Count	11	50	61
		% within HISTOPLASMA	14,7%	8,3%	9,0%
	> 60	Count	3	0	3
		% within HISTOPLASMA	4,0%	0,0%	0,4%
Total		Count	75	600	675
		% within HISTOPLASMA	100,0%	100,0%	100,0%

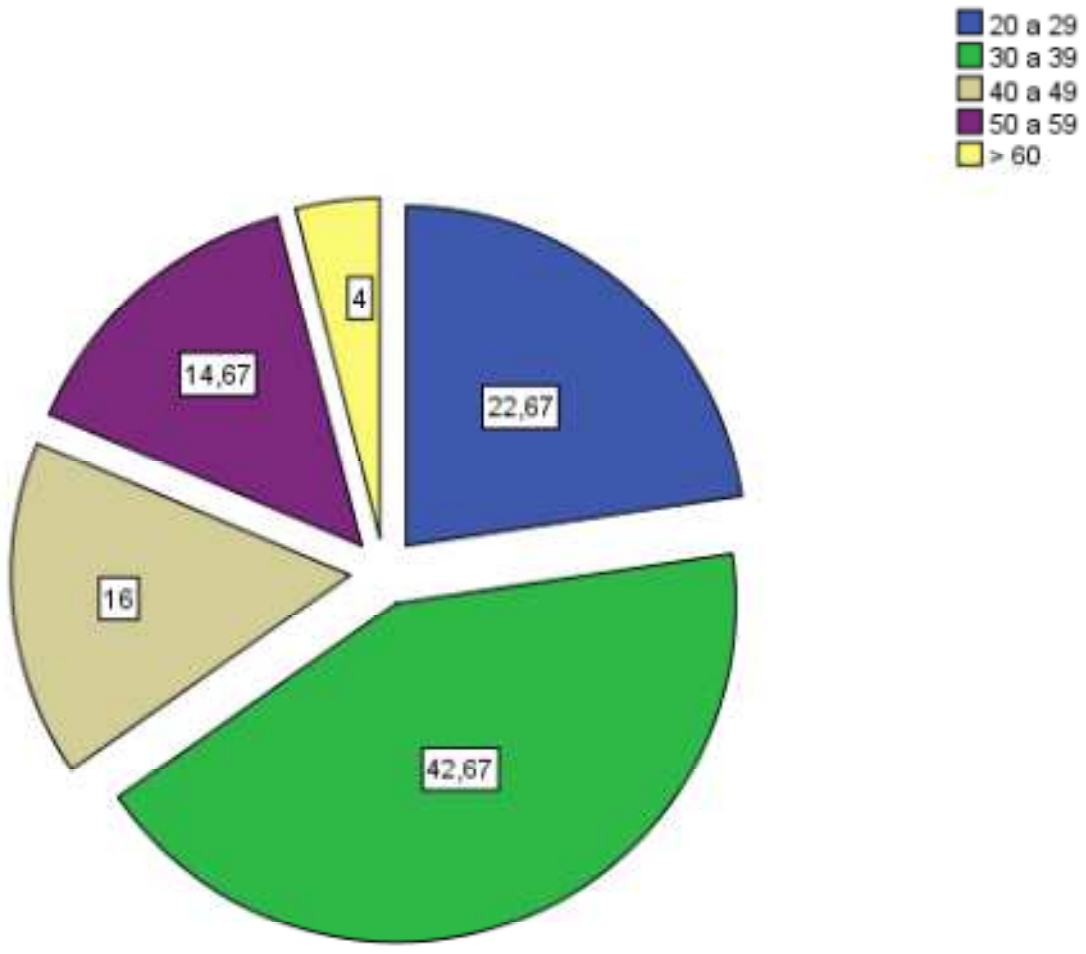
Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

Tabla 14 Promedio de edad de los pacientes con coinfección VIH e histoplasmosis

MEDIA	37,68
MEDIANA	36
MODA	33

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

Grafico 8 Grupo de edad de los pacientes con histoplasmosis



Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.4 RELACIÓN ENTRE EL LUGAR DE PROCEDENCIA, LUGAR DE RESIDENCIA E HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH/SIDA.

De los pacientes que presentaron histoplasmosis el 45,33% (34 pacientes) procedían de la Costa. El 42,67% ocupan los pacientes de la Sierra (32 pacientes) y pacientes procedentes del Oriente el 12% (9 pacientes). En el test de chi-cuadrado tenemos un valor de p = 0,000 lo que implica que el lugar de procedencia es estadísticamente significativa.

Tabla 15 Lugar de procedencia de los pacientes con histoplasmosis

			HISTOPLASMA		Total
			SI	NO	
LUGAR DE PROCEDENCIA	COSTA	Count	34	179	213
		% within HISTOPLASMA	45,3%	29,8%	31,6%
	SIERRA	Count	32	391	423
		% within HISTOPLASMA	42,7%	65,2%	62,7%
	ORIENTE	Count	9	30	39
		% within HISTOPLASMA	12,0%	5,0%	5,8%
Total		Count	75	600	675
		% within HISTOPLASMA	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.4.1 RESIDENCIA ACTUAL DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

Del 45,3% de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis procedentes de la Costa, el 28 % (21 pacientes) tienen el mismo lugar de residencia y el 17,3 % (13 pacientes) residen actualmente en la Sierra. Con un valor de p: 0,000 según test de chi-cuadrado.

Del 42,7% de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis procedentes de la Sierra, el 28 % (21 pacientes) tienen el mismo lugar de residencia, el 12 % (9 pacientes) residen en la Costa y el 2,7 % restante que equivalen a 2 pacientes residen en el Oriente.

Del 12 % de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis procedentes del Oriente, el 9,3 % (7 pacientes) tienen el mismo lugar de residencia y el 2,7 % equivalente a 2 pacientes residen en la Sierra.

Tabla 16 Lugar de procedencia y de residencia de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis

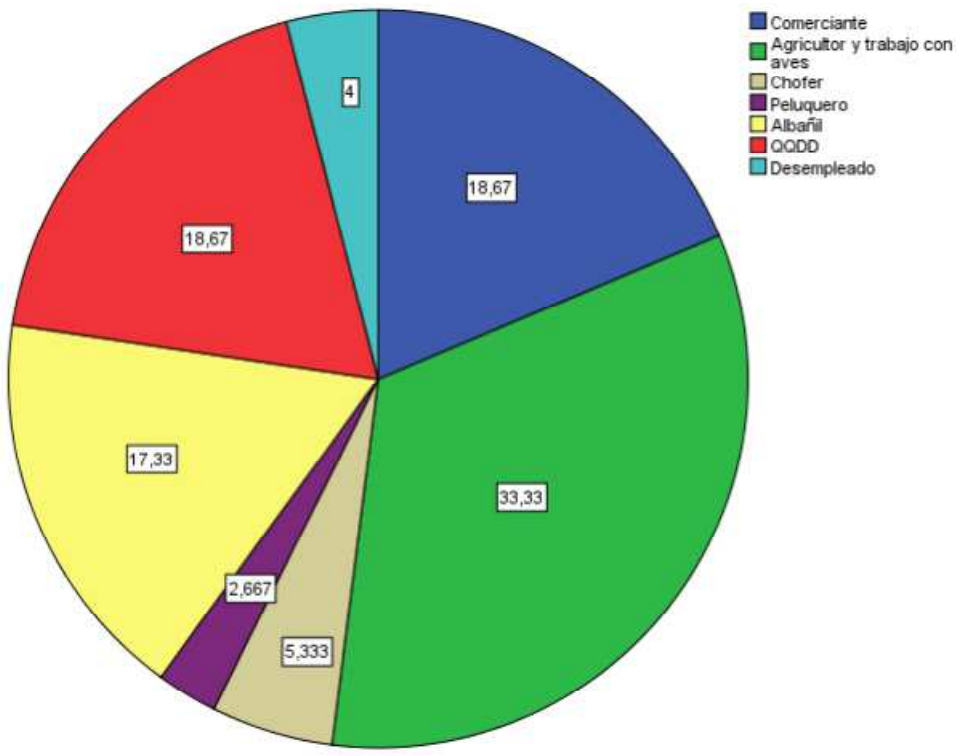
			LUGAR DE RESIDENCIA			
			COSTA	SIERRA	ORIENTE	Total
LUGAR DE PROCEDENCIA	COSTA	Count	21	13	0	34
		% within LUGAR DE PROCEDENCIA	28,0%	17,3%	0,0%	45,3%
	SIERRA	Count	9	21	2	32
		% within LUGAR DE PROCEDENCIA	12,0%	28,0%	2,7%	42,7%
	ORIENTE	Count	0	2	7	9
		% within LUGAR DE PROCEDENCIA	0,0%	2,7%	9,3%	12,0%
Total		Count	30	36	9	75
		% within LUGAR DE PROCEDENCIA	40,0%	48,0%	12,0%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.5 RELACIÓN ENTRE OCUPACIÓN Y LA FRECUENCIA DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH/SIDA.

La ocupación de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis fue: agricultores y trabajadores con aves 33,3% (25 pacientes) con un valor de p menor de 0.05, comerciantes y amas de casa presentaron el mismo porcentaje correspondiente al 18,7% (14 pacientes), el trabajo de albañil 17,3% (13 pacientes) y un último grupo 12% (9 pacientes) lo representan otras ocupaciones como choferes, desempleados, estilistas, etc.

Grafico 9 Ocupación de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis



Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.6 RELACIÓN DE TABACO Y ALCOHOL EN PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS.

De los 675 pacientes incluidos en el estudio se buscó relación entre hábitos: alcohol y tabaco e histoplasmosis encontrándose que el 5,9% (40 pacientes) presentaban esta asociación. El chi-cuadrado dio un valor de p: 0,002, lo cual indica que existe relación entre consumo de alcohol y tabaco en pacientes con diagnóstico de histoplasmosis.

Tabla 17 Relación entre tabaco, alcohol e histoplasmosis

HISTOPLASMA				ALCOHOL SI	ALCOHOL NO	Total
SI	TABACO	SI	Count	40	6	46
			% within TABACO	5,9%	0,9%	6,8%
		NO	Count	16	13	29
			% within TABACO	2,4%	1,9%	4,3%
	Total		Count	56	19	75
			% within TABACO	8,3%	2,8%	11,1%
NO	TABACO	SI	Count	140	57	197
			% within TABACO	20,7%	8,4%	29,2%
		NO	Count	121	282	403
			% within TABACO	17,9%	41,8%	59,7%
	Total		Count	261	339	600
			% within TABACO	38,7%	50,2%	88,9%
Total	TABACO	SI	Count	180	63	243
			% within TABACO	26,7%	9,3%	36,0%
		NO	Count	137	295	432
			% within TABACO	20,3%	43,7%	64,0%
	Total		Count	317	358	675
			% within TABACO	47,0%	53,0%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

Tabla 18 Asociación tabaco y alcohol en pacientes con diagnóstico de histoplasmosis

HISTOPLASMA		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
SI	Pearson Chi-Square	9,499[c]	1	,002		
	Continuity Correction[b]	7,893	1	,005		
	Likelihood Ratio	9,380	1	,002		
	Fisher's Exact Test				,003	,003
	Linear-by-Linear Association	9,373	1	,002		
	N of Valid Cases	75				
NO	Pearson Chi-Square	90,682[d]	1	,000		
	Continuity Correction[b]	89,020	1	,000		
	Likelihood Ratio	92,067	1	,000		
	Fisher's Exact Test				,000	,000
	Linear-by-Linear Association	90,531	1	,000		
	N of Valid Cases	600				
Total	Pearson Chi-Square	112,043[a]	1	,000		
	Continuity Correction[b]	110,349	1	,000		
	Likelihood Ratio	115,399	1	,000		
	Fisher's Exact Test				,000	,000
	Linear-by-Linear Association	111,877	1	,000		
	N of Valid Cases	675				

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.7 SIGNOS Y SINTOMAS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD POR HISTOPLASMA CAPSULATUM EN PACIENTES VIH.

De los pacientes con histoplasmosis el 86,7% (65 pacientes) presentaron fiebre, diarrea el 70,7% (53 pacientes), pérdida de peso al igual que hépato-esplenomegalia el 49,3% (37 pacientes), dolor abdominal 42,7% (32 pacientes), lesiones muco-cutaneas 32% (24 pacientes), adenopatías el 30,7% (23 pacientes), tos 24% (18 pacientes), vómito 9,3% (7 pacientes) y crisis convulsivas 1,3% (1 paciente).

Tabla 19 Signos y síntomas en pacientes con histoplasmosis y VIH

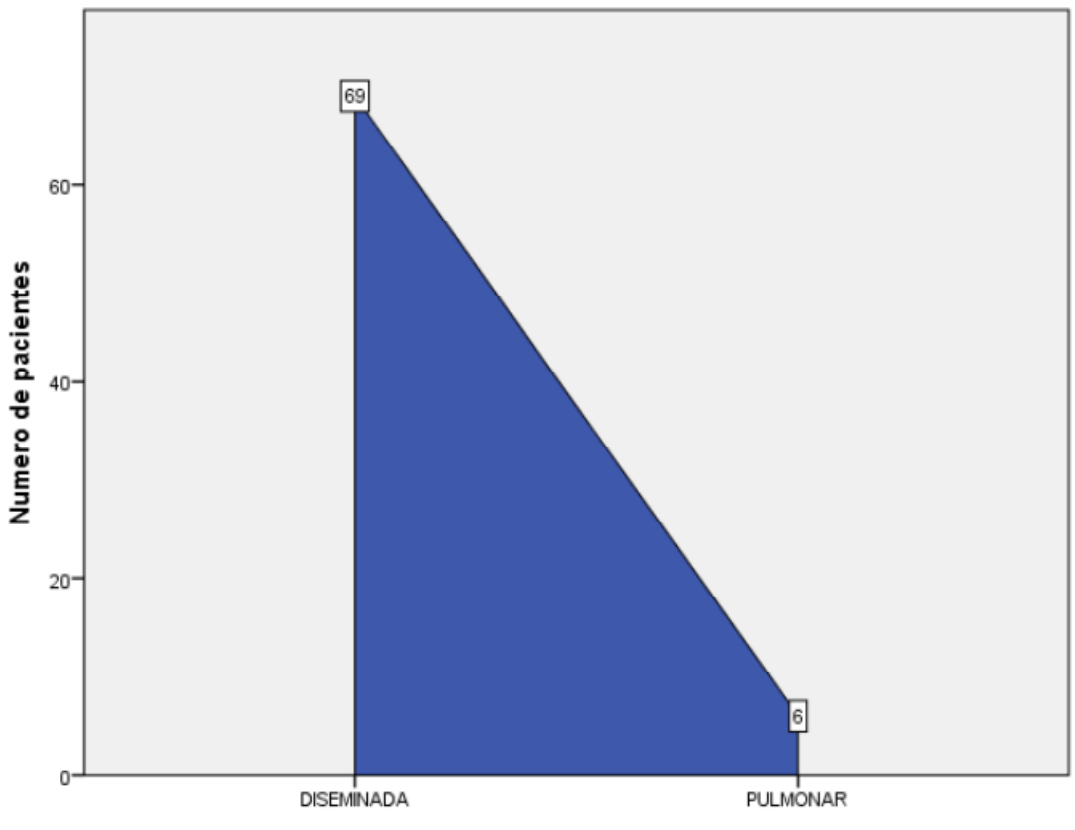
SIGNOS Y SINTOMAS	NUMERO DE PACIENTES	%
FIEBRE	65	86,7
DIARREA	53	70,7
PERDIDA DE PESO	37	49,3
HEPATOESPLENOMEGALIA	37	49,3
DOLOR ABDOMINAL	32	42,7
LESIONES MUCOCUTANEAS	24	32,0
ADENOPATIAS	23	30,7
TOS	18	24,0
VOMITO	7	9,3
CRISIS CONVULSIVA	1	1,3

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.8 FORMAS CLÍNICAS DE LA HISTOPLASMOSIS DIAGNOSTICADO POR ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO.

De los 75 pacientes que presentaron sintomatología al momento de realizar el estudio histopatológico confirmatorio se encontró: forma diseminada 92% (69 pacientes) y el 8 % (6 pacientes) corresponde a la forma pulmonar.

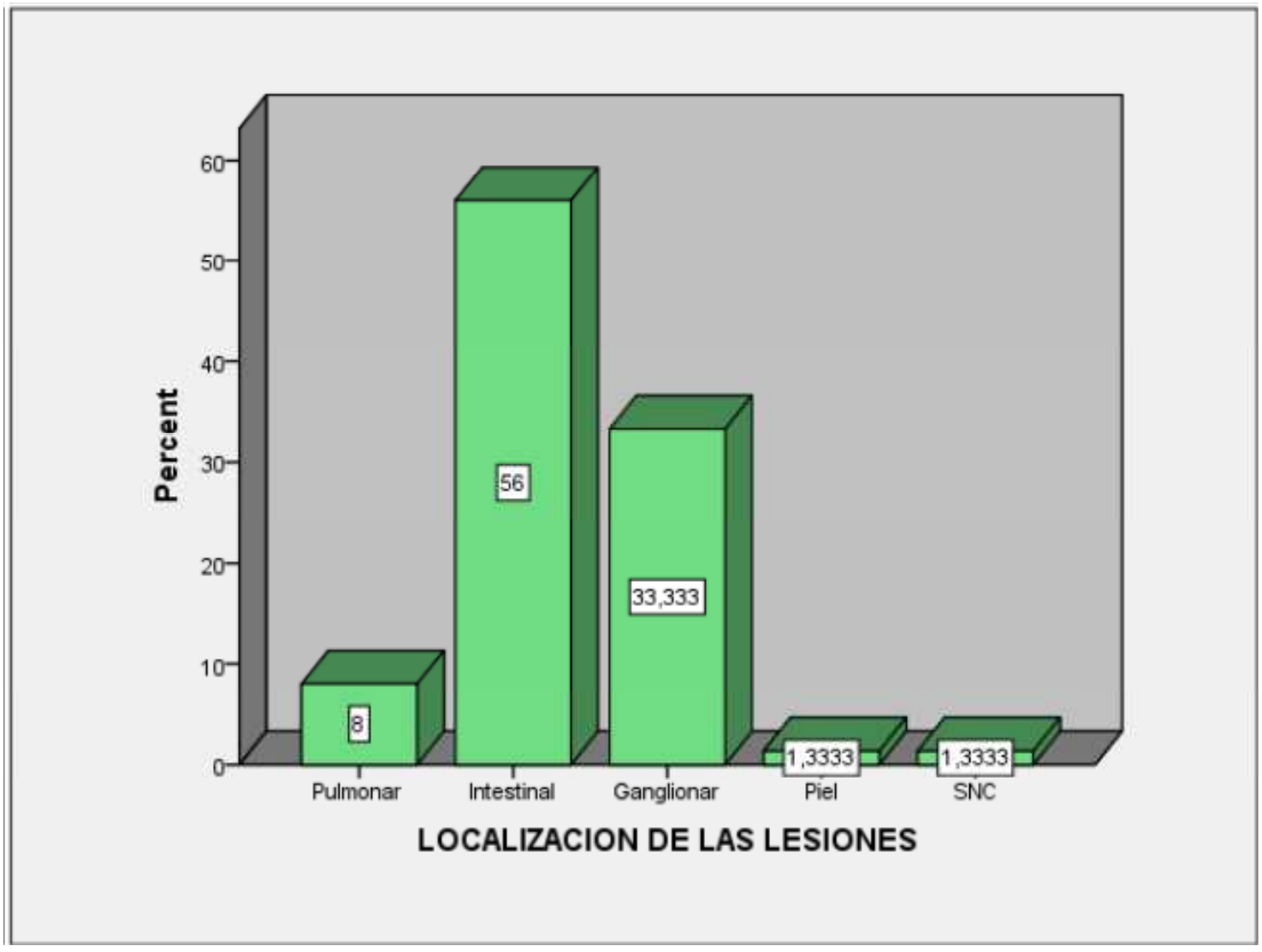
Grafico 10 Formas clínicas de histoplasmosis



Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

De los 75 pacientes con diagnóstico de histoplasmosis diseminada la localización más frecuente fue la intestinal (intestino grueso) 56,0% (42 pacientes), seguida de la ganglionar en el 33,3 % (25 pacientes), pulmonar 8% (6 pacientes), en piel 1,3% (1 paciente) al igual que en sistema nervioso central 1,3% (1 paciente).

Grafico 11 Localización de las lesiones



Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.9 RELACION DE LINFOCITOS T CD4+ Y CARGA VIRAL COMO MARCADORES DE RIESGO PARA PRESENTAR HISTOPLASMOSIS

Del total de pacientes que presentaron histoplasmosis se investigó el número de linfocitos T CD4+, para ello se clasificó en rangos encontrándose linfocitos T CD4+ >201 células/uL 6,7% (5 pacientes), de 101 – 200 células/uL 22,7% (17 pacientes), de 51 – 100 células/uL 34,7% (26 pacientes) y <50 células/uL 36% (27 pacientes), con un valor de p: 0,000 lo que indica que existe una estrecha relación entre conteo de linfocitos T CD4+ (< 200c/ul) e infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes VIH.

Tabla 20 Relación entre histoplasmosis y conteo de linfocitos T CD4+

			HISTOPLASMA		
			SI	NO	Total
CONTEO DE CD4	Mayor a 200 c/uL	Count	5	408	413
		% within HISTOPLASMA	6,7%	68,0%	61,2%
	De 100 a 200c/uL	Count	17	69	86
		% within HISTOPLASMA	22,7%	11,5%	12,7%
	De 50 a 100 c/uL	Count	26	62	88
		% within HISTOPLASMA	34,7%	10,3%	13,0%
	Menor a 50 c/ul	Count	27	61	88
		% within HISTOPLASMA	36,0%	10,2%	13,0%
Total		Count	75	600	675
		% within HISTOPLASMA	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 - 2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

Tabla 21 Conteo de linfocitos T CD4+ y carga viral en pacientes con diagnóstico de histoplasmosis

CONTEO DE CD4 * CARGA VIRAL Crosstabulation

			CARGA VIRAL				
			>100,000 copias/ml	10.000 a 100,000 copias/ml	1000 a 10.000 copias/ml	< 1.000 copias/ml	Total
CONTEO DE CD4	Mayor a 201 c/uL	Count	1	3	1	0	5
		% within CONTEO DE CD4	1,3%	4,0%	1,3%	0,0%	6,7%
	De 101 a 200c/uL	Count	5	4	8	0	17
		% within CONTEO DE CD4	6,7%	5,3%	10,7%	0,0%	22,7%
	De 51 a 100 c/uL	Count	13	5	6	2	26
		% within CONTEO DE CD4	17,3%	6,7%	8,0%	2,7%	34,7%
	Menor a 50 c/ul	Count	17	5	4	1	27
		% within CONTEO DE CD4	22,7%	6,7%	5,3%	1,3%	36,0%
Total		Count	36	17	19	3	75
		% within CONTEO DE CD4	48,0%	22,7%	25,3%	4,0%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.10 ALTERACION EN PRUEBAS DE LABORATORIO REALIZADAS A PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS

Se realizaron exámenes de laboratorio a todos los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis, se encontró disminución del hematocrito en el 65,3% (49 pacientes), leucopenia en el 62,3% (49 pacientes) y leucocitosis en 4% (3 pacientes). Trombocitopenia en 24% (18 pacientes). Dentro de las pruebas hepáticas las transaminasas (TGO –TGP) se encontraron elevadas en el 53,3% (40 pacientes) y la fosfatasa alcalina (FA) elevada en el 52% (39 pacientes).

Tabla 22 Alteraciones de los exámenes de laboratorio en pacientes con histoplasmosis

ALTERACIONES DE EXAMENES DE LABORATORIO EN HISTOPLASMOSIS	DISMINUIDO	NORMAL	ELEVADO
HEMATOCRITO	49	26	0
	65,3 %	34,7%	0 %
LEUCOCITOS	49	23	3
	65,3 %	30,7 %	4,0 %
PLAQUETAS	18	57	0
	24,0 %	76,0 %	0 %
TGO	0	35	40
	0 %	46,7 %	53,3 %
TGP	0	36	39
	0 %	48,0 %	52,0 %
FA	0	36	39
	0 %	48,0%	52,0%

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

De los 75 pacientes con diagnóstico de histoplasmosis se encontró bicitopenia en el 45,3 % (34 pacientes) y pancitopenia en el 18,7 (14 pacientes).

Tabla 23 Bicitopenia y pancitopenia en pacientes con diagnóstico de histoplasmosis

ALTERACIONES DE LABORATORIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BICITOPENIA	34	45,3
PANCITOPENIA	14	18,7

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.11 RECAIDA LUEGO DE TERMINAR EL TRATAMIENTO ANTIFUNGICO Y ASOCIADO A MAYOR SEVERIDAD EN PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS.

De los 75 pacientes con histoplasmosis, el 41,3% (31 pacientes) presentaron recaída luego de terminar el tratamiento antifúngico, de ellos el 37,3% (28 pacientes) tuvieron mayor severidad de la misma. El test de chi-cuadrado dio una p= 0,000.

Tabla 24 Recaída luego de terminar el tratamiento antifúngico y mayor severidad de los pacientes con histoplasmosis

			MAYOR SEVERIDAD AL MOMENTO DE LA RECAIDA		
			SI	NO	Total
RECAIDA LUEGO DE TERMINAR EL TRATAMIENTO ANTIFUNGICO	SI	Count	28	3	31
		% within RECAIDA LUEGO DE TERMINAR EL TRATAMIENTO ANTIFUNGICO	37,3%	4,0%	41,3%
	NO	Count	0	44	44
		% within RECAIDA LUEGO DE TERMINAR EL TRATAMIENTO ANTIFUNGICO	0,0%	58,7%	58,7%
Total		Count	28	47	75
		% within RECAIDA LUEGO DE TERMINAR EL TRATAMIENTO ANTIFUNGICO	37,3%	62,7%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 - 2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.11.1 RECAIDA LUEGO DE TERMINAR EL TRATAMIENTO ANTIFUNGICO Y ASOCIADO A OTRAS ENFERMEDADES OPORTUNISTAS.

El 41,3% (31 pacientes) con diagnóstico de histoplasmosis que sufrieron recaída, en 26 pacientes la recaída fue por enfermedades oportunistas que no incluían al *Histoplasma capsulatum*, mientras que 5 pacientes recayeron por histoplasmosis. Dentro de las enfermedades se incluyeron 5 toxoplasmosis, 17 candidiasis, 17 tuberculosis y 2 pacientes neumonía por Pneumocystis jirovecii. Se evidenció un valor de p: 0,30.

Tabla 25 Recaída luego de terminar el tratamiento antifúngico asociado al número de infecciones oportunistas que presentaron

			COINFECCION DE OPORTUNISTA			
			NINGUNA	UNA OPORTUNISTA	DOS O MAS OPORTUNISTAS	Total
RECAIDA LUEGO DE TERMINAR EL TRATAMIENTO ANTIFUNGICO	SI	Count	5	13	13	31
		% within RECAIDA LUEGO DE TERMINAR EL TRATAMIENTO ANTIFUNGICO	6,7%	17,3%	17,3%	41,3%
	NO	Count	17	19	8	44
		% within RECAIDA LUEGO DE TERMINAR EL TRATAMIENTO ANTIFUNGICO	22,7%	25,3%	10,7%	58,7%
Total		Count	22	32	21	75
		% within RECAIDA LUEGO DE TERMINAR EL TRATAMIENTO ANTIFUNGICO	29,3%	42,7%	28,0%	100,0%

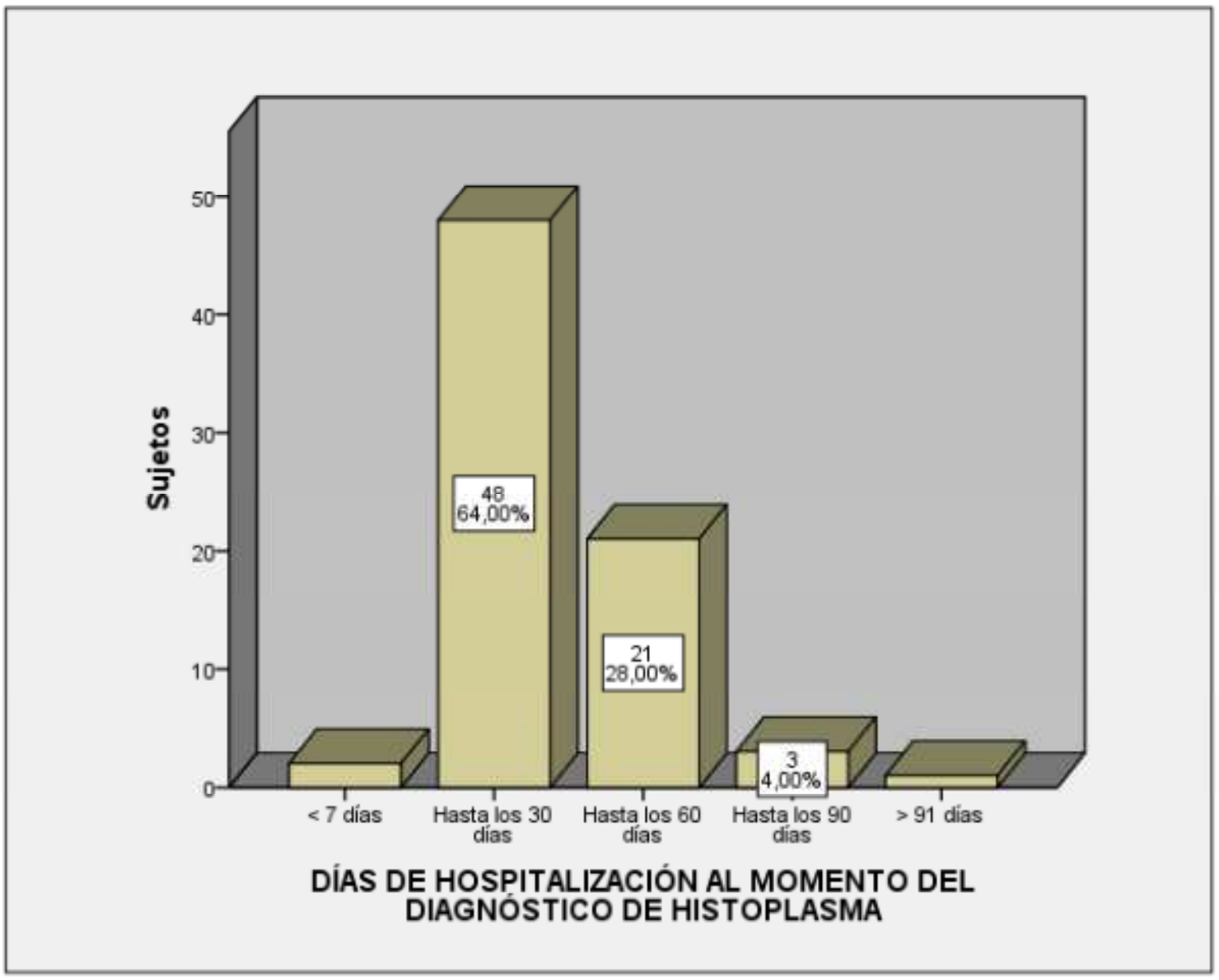
Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 - 2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.12 DIAS DE HOSPITALIZACIÓN DE LOS PACIENTES VIH/SIDA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE HISTOPLAMOSIS.

De los 75 pacientes con diagnóstico de histoplasmosis, todos, en algún momento estuvieron hospitalizados, este periodo de hospitalización fue desde que el paciente presentó manifestaciones clínicas que ameritaban un control adecuado, hasta el momento en que fueron dados de alta ya completado parcialmente el tratamiento de histoplasmosis o fallecieron, en este periodo se llegó al diagnóstico confirmatorio de histoplasmosis.

El 64 % (48 pacientes) estuvo hospitalizado hasta 30 días, el 28 % (21 pacientes) hasta 60 días, 4 % (3 pacientes) hasta 90 días, 2,67 % (2 pacientes) menos de 7 días y por último el 1,33 % (1 paciente) más de 91 días.

Grafico 12 Días de hospitalización al momento de diagnóstico de histoplasmosis



Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.13 PACIENTES CON VIH FALLECIDOS.

Del total de las 675 historias clínicas revisadas se encontró 54 fallecidos, de ellos 4,2% (29 pacientes) fallecieron por enfermedades oportunistas que no incluían histoplasmosis y el 1,6% (11 pacientes) fallecieron por enfermedades metabólicas o sistémicas. El 2 % (14 pacientes) fallecieron con diagnóstico de histoplasmosis. Se evidencia un valor de p > 0,05 lo que indica que no existe asociación entre las variables.

Tabla 26 Asociación entre enfermedades oportunistas y fallecimiento

INFECCIONES OPORTUNISTAS				FALLECE SI	FALLECE NO	Total
SI	HISTOPLASMA	SI	Count	14	61	75
			% within HISTOPLASMA	2,0%	9,0%	11,1%
		NO	Count	29	151	180
			% within HISTOPLASMA	4,2%	22,4%	22,7%
	Total		Count	43	212	255
			% within HISTOPLASMA	6,4%	31,4%	33,3%
NO	HISTOPLASMA	NO	Count	11	409	420
			% within HISTOPLASMA	1,6%	60,6%	62,2%
	Total		Count	11	409	420
			% within HISTOPLASMA	1,6%	60,6%	62,2%
Total	HISTOPLASMA	SI	Count	14	61	75
			% within HISTOPLASMA	2,1%	9,0%	11,1%
		NO	Count	40	560	600
			% within HISTOPLASMA	6,9%	83,0%	88,9%
	Total		Count	54	621	675
			% within HISTOPLASMA	8,0%	92,0%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.13.1 FALLECIMIENTO LUEGO DEL DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH.

De los 75 pacientes con diagnóstico de histoplasmosis, fallecieron el 18,7% (14 pacientes).

Tabla 27 Fallecimiento luego del diagnóstico de histoplasmosis

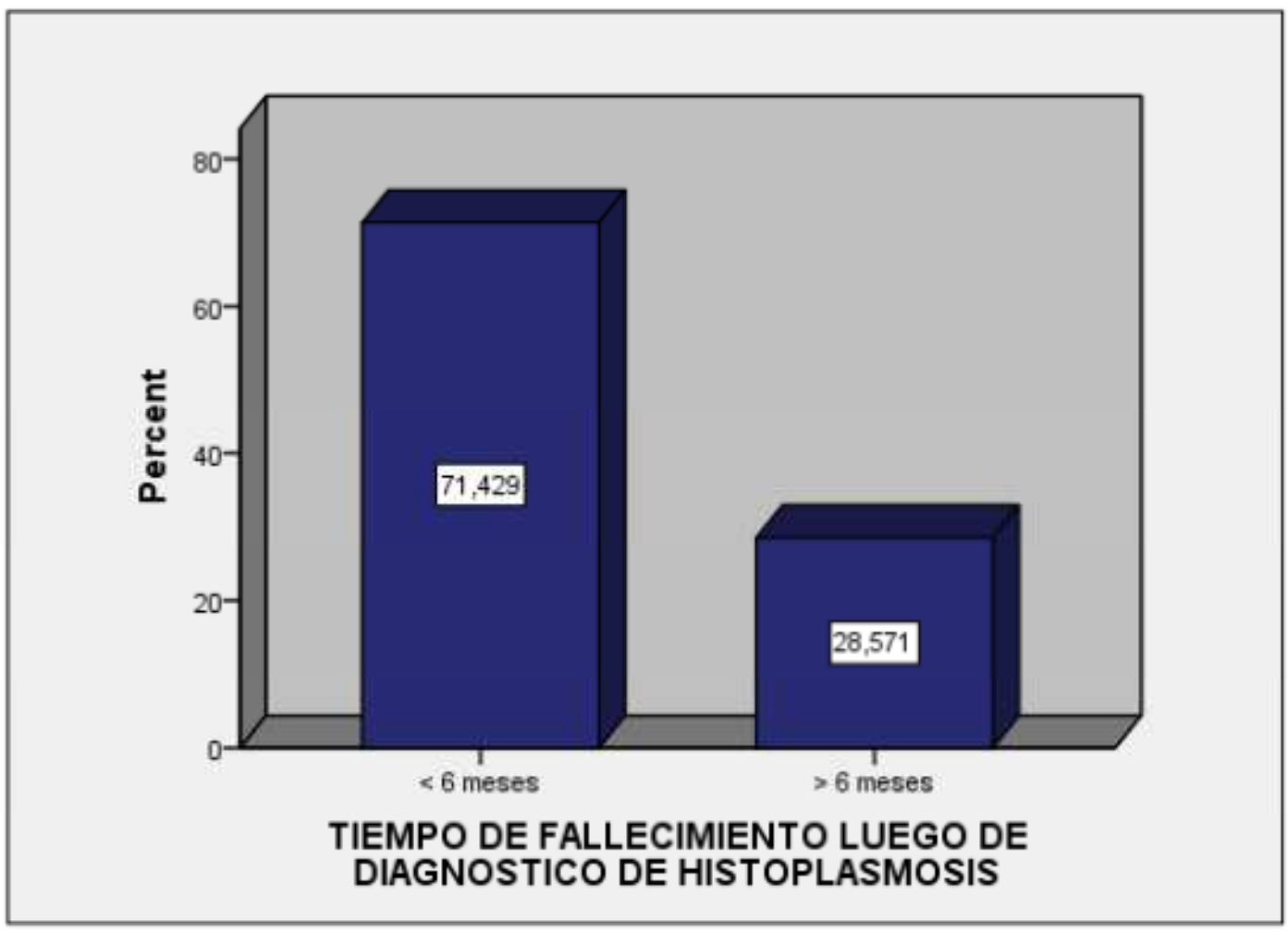
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	SI	14	18,7	18,7	18,7
	NO	61	81,3	81,3	100,0
	Total	75	100,0	100,0	

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.13.2 TIEMPO DE FALLECIMIENTO LUEGO DEL DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH.

Del total de pacientes fallecidos (14 pacientes), el 71% (10 personas) fallecieron en un lapso menor a 6 meses una vez diagnosticada la enfermedad y el restante 28,6% (4 personas) fallecieron en un tiempo mayor a 6 meses.

Grafico 133 Tiempo de fallecimiento luego del diagnóstico de histoplasmosis



Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.13.3 NIVELES DE LINFOCITOS T CD4+ AL MOMENTO DEL FALLECIMIENTO EN PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS.

El 100 % (14 pacientes) que fallecieron luego del diagnóstico de histoplasmosis, el 78,6 % (11 pacientes) tenían niveles de linfocitos T CD4+ menor a 50 células/uL, el 14,3 % (2 pacientes) con niveles de linfocitos T CD4+ de 51 a 100 células/uL y el 7,1 % (1 paciente) con linfocitos T CD4+ mayor a 201 células/uL. Según el test de chi-cuadrado se evidenció un valor de p de 0,02.

Tabla 28 Relación entre el conteo de linfocitos T CD4+ y fallecimiento luego del diagnóstico de histoplasmosis en pacientes VIH/SIDA

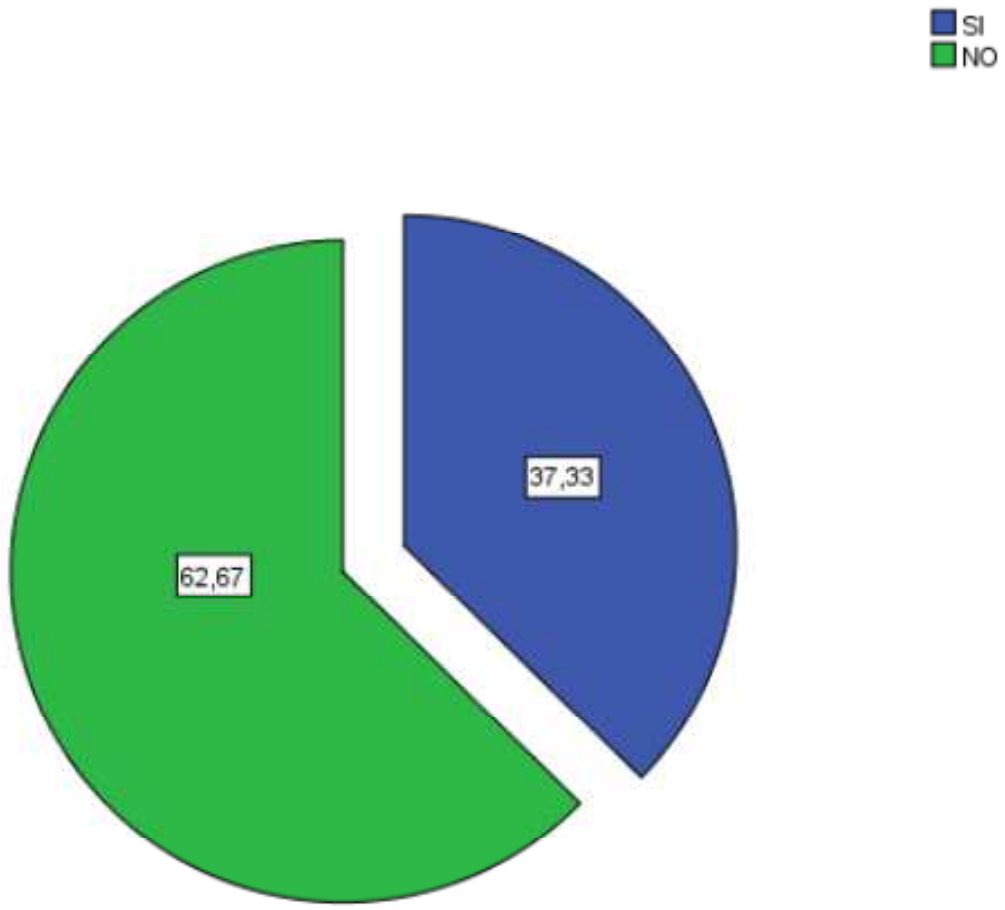
			FALLECIMIENTO LUEGO DE DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS		
			SI	NO	Total
CONTEO DE CD4	Mayor a 201 c/uL	Count	1	4	5
		% within CONTEO DE CD4	1,3%	5,3%	6,7%
	De 101 a 200c/uL	Count	0	17	17
		% within CONTEO DE CD4	0,0%	22,7%	22,7%
	De 51 a 100 c/uL	Count	2	24	26
		% within CONTEO DE CD4	2,7%	32,0%	34,7%
	Menor a 50 c/ul	Count	11	16	27
		% within CONTEO DE CD4	14,7%	21,3%	36,0%
Total		Count	14	61	75
		% within CONTEO DE CD4	18,7%	81,3%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.14 COINFECCION HISTOPLASMOSIS – TUBERCULOSIS EN PACIENTES VIH/ SIDA

Del total de los pacientes VIH positivos con diagnóstico de histoplasmosis, el 37,33 % que corresponde a 28 pacientes presentaron tuberculosis. Se realizó la prueba de chi-cuadrado, que dio un valor de p menor 0,00, por lo cual podemos afirmar que estas variables tienen dependencia entre sí.

Grafico 144 Pacientes con diagnóstico de histoplasmosis que presentaron tuberculosis

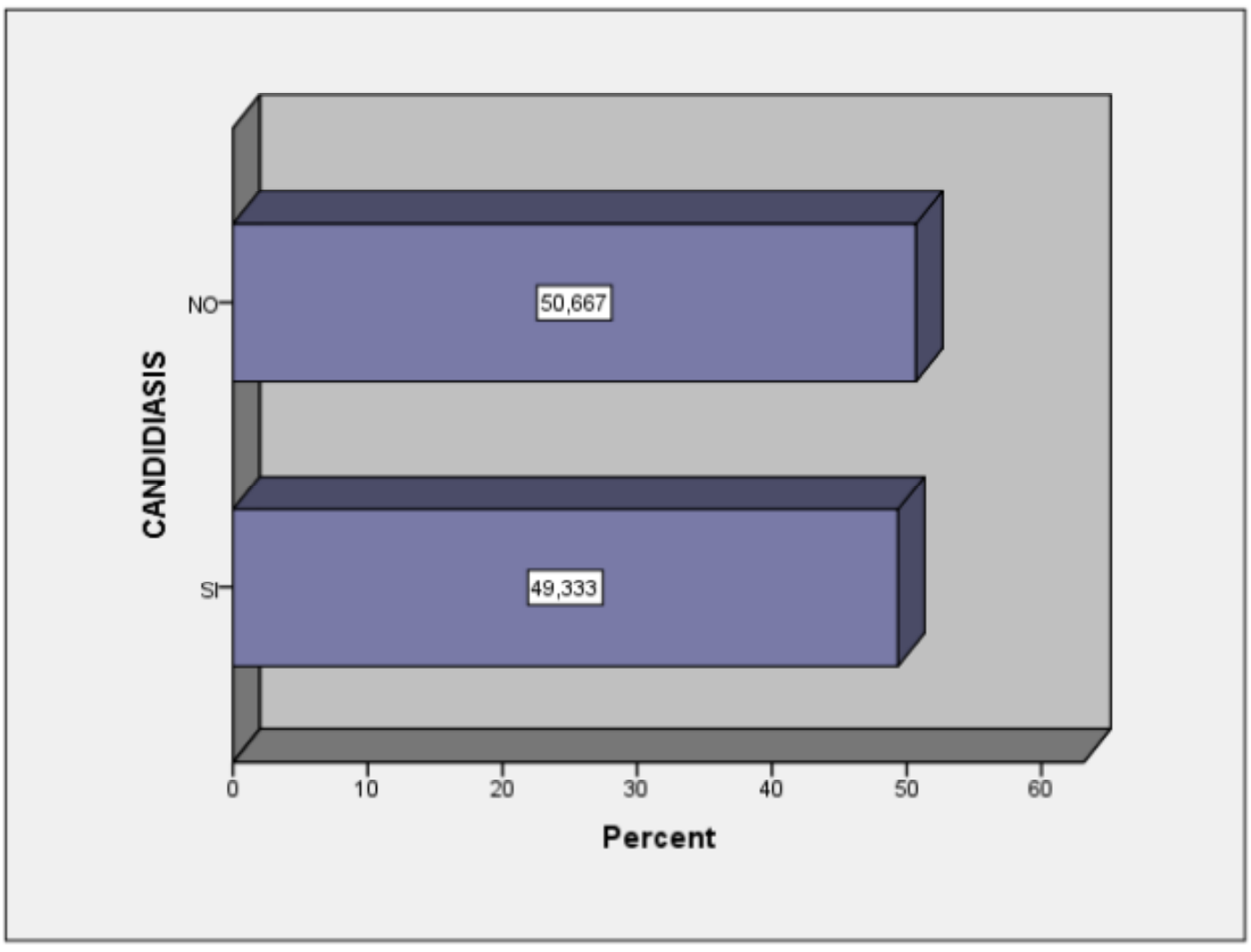


Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

4.4.15 COINFECCION HISTOPLASMOSIS – CANDIDIASIS EN PACIENTES VIH/SIDA

De los 75 pacientes con diagnóstico de histoplasmosis, el 50,67 % (38 pacientes) presentaron candidiasis. Se obtuvo un valor de p de 0,000.

Grafico 15 Pacientes con diagnóstico de histoplasmosis que presentaron candidiasis



Fuente: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en HEG y HEE del 2003 -2012
Elaborado por: Johanna Zambrano y Diego Ortega

CAPITULO V

5.1 DISCUSIÓN

El tamaño de la muestra fue n = 675 pacientes, donde se revisaron historias clínicas obtenidas de la base de datos de las unidades de atención integral de las personas que viven con el virus del VIH/SIDA (PVVS) del Hospital General “Dr. Enrique Garcés” y del Hospital de Especialidades “Dr. Eugenio Espejo” en la ciudad de Quito desde el 2003 hasta el 2012.

En el presente estudio nuestro objetivo principal fue determinar la frecuencia de histoplasmosis en pacientes VIH/SIDA que acuden a consulta en estas casas de salud, encontrándose una prevalencia intermediaria del 11,1%. En estudios realizados a nivel de América Latina, se encontró una prevalencia menor al 5% [53, 54, 60, 61], aumentado en áreas endémicas hasta un 25% [54].

La mayor prevalencia de histoplasmosis se encontró en un rango de edad de 30 a 39 años correspondiendo al 42,7%, que se relaciona con el estudio de Daher en el 2009, donde se observó un rango de edad de 34,4 años +/- 8 años, y el estudio de Peigne realizado en el 2011 encontró una edad media de 38 años [62, 63]. En nuestro estudio el segundo lugar lo ocuparon los pacientes comprendidos entre 20 a 29 años en un 22,7%. La frecuencia de la histoplasmosis en estos grupos de edad puede explicarse por

la mayor prevalencia de la infección por VIH en este grupo etario [64]. Muchos de ellos al no ser diagnosticados desconocen su estado serológico con respecto del VIH y por ende no tienen un seguimiento adecuado lo que provoca inmunosupresión (SIDA) haciéndolos más susceptibles a enfermedades oportunistas como la histoplasmosis.

La histoplasmosis tuvo un predominio por el género masculino con una relación 4:1 hombres mujeres, teniendo presente que el 70,5% de los pacientes fueron de género masculino. Tobón y colaboradores en el estudio realizado en el 2011 encontró que el 85 % de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis eran de género masculino, al igual que De Francesco y colaboradores en el 2006 encontró que la relación hombres – mujeres fue de 4:1 [60, 67].

Otros factores de riesgo como el consumo alcohol y tabaco presentan una asociación significativa (p: <0,05) con histoplasmosis, así como los estratos ocupacionales (agricultores y trabajo con aves) que no discrepan de la bibliografía. Fernández en el 2007 describe que la histoplasmosis está relacionada con actividades que propician la alteración del medio ambiente y la formación de aerosoles, tales como: construcciones, recolección de guano, cría de aves, minería, etc.

De acuerdo al lugar de procedencia en esta investigación, fueron los pacientes de la Costa los que de manera más frecuente presentaron infección por *Histoplasma*

capsulatum asociado a VIH, lo que se encuentra en relación al clima cálido – húmedo donde habita el hongo, sin embargo, la Sierra con una diferencia no significativa ocupa el segundo lugar, esto nos hace pensar que como el estudio se realizó en hospitales ubicados en la Sierra este dato podría ser un factor confusor [15, 53]. Por ello es necesario conocer el lugar de procedencia y de residencia actual.

Es importante conocer que todos podemos ser portadores del *Histoplasma capsulatum* mas no presentar sintomatología debido a una adecuada respuesta inmune, sin embargo cuando ésta se deteriora, como es el caso de la infección por VIH, se hacen presentes las manifestaciones clínicas [34, 38, 54, 65].

A medida que disminuye la función inmune en los pacientes con infección por VIH, aumenta el riesgo para desarrollar histoplasmosis diseminada [54], así como el grado de severidad y recaída, que puede estar dado por el mismo histoplasma, enfermedades metabólicas o sistémicas y otras infecciones oportunistas. La histoplasmosis se presentó en estadios avanzados de inmunosupresión, generalmente con linfocitos T $CD4+ <200$ células/uL ($p= 0,000$) que presentaron el 92% de los pacientes incluidos en el estudio, además al momento de diagnóstico se encontró una carga viral mayor a 10.000 copias/ml en el 70,7% de los pacientes, sin embargo no existió asociación significativa y más bien este nivel alto podría estar en relación por el proceso de coinfección, por la velocidad de progresión dada por el mismo virus del VIH luego de la

seroconversión; según Mendell y Bennet el mayor riesgo para la progresión rápida a fase SIDA está asociado a niveles de carga viral mayor de 10.000 copias/ml, y niveles bajos (<10.000 copias/ml) han sido asociados a valores estables de linfocitos T CD4+ y a un menor riesgo de entrar en fase de crisis o SIDA. Es evidente que a niveles más bajos de linfocitos T CD4+ (< 50 células/uL) los pacientes son más susceptibles a presentar la enfermedad en fase avanzada donde pese al tratamiento antifúngico y antirretroviral ésta fue mortal, en el 18,7%. Medina y colaboradores en el 2011 encontraron que el recuento de linfocitos T CD4+ en el 40% fue de 36.43 células/uL (rango 3-172 células/uL). La buena adherencia al TARMA es un factor protector para evitar enfermedades oportunistas, una de ellas causada por el *Histoplasma capsulatum*, sin embargo una vez desarrollada la enfermedad, la buena adherencia al TARMA no influye en el curso natural de la misma [63].

Es importante tener en cuenta que la coinfección (histoplasmosis – tuberculosis) presentó una asociación significativa con un valor de p= 0,000, es decir de cada 10 pacientes con histoplasma 4 presentaron tuberculosis (37,3%), lo cual difiere con el estudio de Gutiérrez y colaboradores en el 2005, quienes encontraron que la tuberculosis se asoció a histoplasmosis en el 15,4%. Otra coinfección encontrada es cándida – histoplasmosis en el 49, 3% de los pacientes VIH/SIDA.

El 18,7% de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis fallecieron, varios factores pueden contribuir a este pobre desenlace, como la falta de reconocimiento de la entidad fúngica, el retraso en la atención médica, el incumplimiento por parte de los pacientes para acudir a los controles y la demora en establecer el diagnóstico, probablemente por los síntomas inespecíficos de la enfermedad o sintomatología similares a otras oportunistas como tuberculosis, cándida, criptococosis, neumonía por Pneumocitis jirovecii o neoplasias que confunden el diagnóstico [66]. Baddley y colaboradores en el 2008 y Mandel y colaboradores en 2010 encontraron que a pesar de la disponibilidad de terapia antirretroviral y la efectividad de la terapia antifúngica, la histoplasmosis diseminada cursó con una mortalidad del 20 y 40% respectivamente. Como hemos visto la mayoría de los pacientes que sufrieron recaída y presentaron mayor severidad de la misma fallecieron en un lapso menor a los 6 meses (71,4%), Hajjeh y colaboradores encontraron que el 12% fallecieron antes de los 3 meses después del diagnóstico de histoplasmosis, por eso es importante realizar un diagnóstico oportuno, ya que una vez que se presenta la enfermedad y con el grado de inmunosupresión de los pacientes, el riesgo de mortalidad es elevado, a pesar de la disponibilidad de terapia antirretroviral en todos los pacientes infectados con el VIH y de la efectividad de la terapia antifúngica. De Francesco y colaboradores en el 2006 realizaron un estudio para determinar los factores pronósticos asociados a muerte

después de un mes de iniciado el tratamiento antifúngico encontrando ciertas anomalías de laboratorio como la presencia de niveles bajos de hemoglobina (<8,0 g/dl) y albumina sérica, aumento de los niveles séricos de TGO (2,5 veces mayor del límite), creatinina sérica (> 1,5 mg/dl) y de lactato deshidrogenasa (LDH), así como manifestaciones clínicas que incluyeron diarrea, trastornos neurológicos e insuficiencia respiratoria [60].

El tiempo de hospitalización de estos pacientes es prolongado desde el momento de sospecha de histoplasmosis hasta que se confirmó el diagnóstico por estudio histopatológico, variando desde 7 días hasta 3 meses, haciéndolos susceptibles a infecciones nosocomiales, como neumonías, infección de vías urinarias muchas veces por microorganismos multirresistentes, además del gran impacto psicológico no solo para el paciente sino para la familia y los altos costos que genera, que en nuestro país los asume el estado y bordea alrededor de 10.000 dólares por paciente al año (pacientes VIH sin enfermedades oportunistas), ya que no existen seguros privados que cubran esta patología [55, 57].

Los pacientes con VIH/SIDA e histoplasmosis, desarrollan con mayor frecuencia la enfermedad diseminada (principalmente intestinal) y su sintomatología más frecuente incluye: fiebre, diarrea, pérdida de peso a igual que hépato-esplenomegalia, dolor abdominal y lesiones muco-cutáneas. Según Tobón y colaboradores en un estudio

realizado en el 2011, en pacientes con infección por VIH e histoplasmosis diseminada, encontró de mayor a menor prevalencia: fiebre, pérdida de peso, adenopatías, hepatomegalia, lesiones muco-cutáneas, diarrea y esplenomegalia. En un estudio realizado en 2007 en Brazil, Daher y colaboradores, reportaron sintomatología de igual manera de mayor a menor frecuencia: fiebre, pérdida de peso, diarrea, hepatomegalia y esplenomegalia [54, 63, 66, 67].

Dentro de las pruebas de laboratorio realizadas a los pacientes con histoplasmosis se encontró: anemia y leucopenia en el 65,3% y trombocitopenia 24% en menor porcentaje, además de elevación de las pruebas hepática (TGP 53,3%, TGO 52%, FA 52%), alteración que podría estar en relación con la presencia de hongo en la medula ósea e hígado respectivamente, y en caso de coinfección con tuberculosis por el uso de antifímicos o por efecto secundarios de los antiretrovirales en contados pacientes [66, 67].

Es necesario tomar en cuenta que en las historias clínicas revisadas, existían pacientes que no contaban con diagnóstico confirmado de histoplasmosis, pero su sintomatología era compatible con esta patología, en algunos casos se dio un tratamiento empírico con Itraconazol y se notó una gran mejoría de la sintomatología, sin embargo al no tener un diagnostico confirmatorio fue un criterio de exclusión.

A pesar de que las manifestaciones clínicas siguen siendo inespecíficas pero si se les asocia con datos demográficos (edad, género, lugar de procedencia y residencia), factores de riesgo como ocupación, consumo de alcohol y tabaco, alteraciones de laboratorio que incluyen bicitopenia o pancitopenia y elevación de las pruebas hepática, la impresión diagnóstica debería incluir a esta patología y así evitar la letalidad de la enfermedad.

5.2 CONCLUSIONES

- La histoplasmosis presenta una prevalencia del 11,1% en las unidades de atención integral de las personas que viven con el virus del VIH/SIDA (PVVS) del Hospital General "Dr. Enrique Garcés" y del Hospital de Especialidades "Dr. Eugenio Espejo" en la ciudad de Quito - Ecuador.

- Existen factores de riesgo asociados a histoplasmosis, dentro de los no modificables se encuentran, la edad comprendida entre los 30 a 39 años, y modificables: consumo alcohol, tabaco y la ocupación que incluyen agricultores, trabajadores con aves, comerciantes y albañiles.

- En un paciente con VIH/SIDA el recuento de linfocitos T CD4+ bajos (<200 c/uL), es un marcador de riesgo para desarrollar histoplasmosis, no así los niveles de carga viral.

- La histoplasmosis diseminada es la forma clínica de mayor tendencia, la localización más frecuente es intestinal asociándose a un alto índice de mortalidad.

- Los pacientes después de terminar su tratamiento antifúngico, no están exentos de sufrir recaída, por lo general éstas se asocian a mayor severidad dada por la histoplasmosis, por otras enfermedades oportunistas como tuberculosis, candidiasis, neumonía por Pneumocitis jirovecii o asociación de ambas.

- La fiebre, diarrea, pérdida de peso, hepato-esplenomegalia y lesiones muco-cutaneas son las primeras manifestaciones clínicas de histoplasmosis y pese a ser inespecíficas tienen un alto valor predictivo.

- Para el diagnóstico de histoplasmosis, la presencia de bicitopenia o pancitopenia, así como aumento de las pruebas hepáticas (TGO, TGP y FA), complementan la sintomatología presentada por el paciente.

- La histoplasmosis se asocia con otras enfermedades oportunistas, que incluyen en mayor porcentaje cándida y tuberculosis, esta última de real importancia debido a su elevada morbimortalidad.

- Las víctimas mortales que cobra la asociación de VIH e histoplasmosis presentan niveles de linfocitos T CD4+ < 50 células/uL.

5.3 RECOMENDACIONES

- Es necesario que en los pacientes VIH/SIDA con factores de riesgo asociados a histoplasmosis, implementar controles de salud más exhaustivos y así poder prevenir y disminuir la letalidad de esta patología.

- Es necesario implementar en los hospitales donde funcionan las unidades de atención integral de PVVS, métodos de diagnóstico sencillos y no invasivos para brindar un tratamiento oportuno y así evitar el alto riesgo de mortalidad.

- Si presentan manifestaciones clínicas que hacen pensar en infección por *Histoplasma capsulatum*, se debería realizar pruebas de laboratorio complementarias para elevar y confirmar la sospecha diagnóstica.

- En los pacientes con diagnóstico de tuberculosis se debe indagar sobre una posible coinfección con histoplasmosis, por la relación que existe entre ambos microrganismos.

- Es necesaria la realización de estudios que incluyan pacientes de diferentes regiones del Ecuador, con el fin de confirmar o descartar las condiciones de sobrevida del hongo.

- Es importante indagar sobre el lugar de residencia y procedencia, como un factor de riesgo al momento de una sospecha diagnóstica de histoplasmosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Gomez Carrillo M, Salomon H, Pando M, Kijak G, Avila MC. Distribución de subtipos y recombinantes del HIV situación en la Argentina. 61: 881-889. 2001.

2. Pasquau Liaño J, Valera Bestard B y García López P. Mecanismos de transmisión del VIH. Capítulo 3.

3. Godoy Torales GM. Conocimiento Sobre la Transmisión Ocupacional del VIH y las Normas de Bioseguridad en Profesionales de la Salud. 2010.

4. Mecanismos de transmisión y estrategia de prevención. Disponible en www.campuesther.org

5. Mother-to-child transmission of HIV. Disponible en http://www.who.int/hiv/topics/mtct/en/

6. Verdejo J. Historia natural de la infección por VIH. Disponible www.campuesther.org.

7. Chauca Edwars, EJ. Historia natural de la infección por el VIH. Colegio Odontológico del Perú 2004. p. 4 – 22.

8. Pérez Cortés S, Cayón Blanco M y Esquitino del Río B. Historia natural y clasificación de la infección por el vih-1 en el adulto.

9. Enfermedades Oportunistas relacionadas con el VIH, Actualización técnica del ONUSIDA.

10. Rodríguez Iglesias M y Terrón Pernía A. Diagnóstico de la infección por el VIH

11. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica: Sindrome de inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA. Santiago: MINSAL, 2009.

12. Pasquau Liaño J, Tratamiento farmacológico de la infección por VIH

13. Castro JG Cuidado Y Tratamiento del VIH

14. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes. Organización mundial de la salud, 2010.

15. Negroni R, Arechavala A, Maiolo E. Histoplasmosis clásica en pacientes Inmunocomprometidos. Unidad Micológica del Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz. Buenos Aires. Argentina Med Cutan Iber Lat Am 2010;38(2):59-69

16. Arango M, Cano LE, Estrada S, Gómez A, Franco L, Jaramillo E, et al. Histoplasmosis y criptococosis diseminada en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

17. Berdasquera Corcho D. Histoplasmosis y VIH/SIDA: una reflexión necesaria.

18. Inmaculada T, Bermúdez M, Ramiro M, Casal G. Situación epidemiológica actual del VIH/SIDA en Latinoamérica en la primera década del siglo XXI. Análisis de las diferencias entre países. Rev Med Chile. 2012; 140: 50-58

19. ONUSIDA. Ginebra; 20 de noviembre de 2012. Informe del Día mundial del sida. Disponible en: http://www.unaids.org/es/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2012/november/20121120prresults/

20. Campus ESTHER. España. Virología del VIH. Disponible en: www.campuesther.org

21. Cordeiro N, Taroco R, Ruchansky D. Retrovirus y Virus de la Inmunodeficiencia Humana. En: Temas de Bacteriología y Virología Médica. 3ra ed. Montevideo Uruguay; 2008. p. 449 – 476.

22. Soto L MD, Gutiérrez R MD, Seas C MD. Inhibidores de proteasa (IPs) Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Perú; 2006.

23. Montoya C MD, Piedrahita l. Las células dendríticas en la infección por el VIH-1. Ed Médica del Valle. Medellín Colombia. 2007; 38: 421-432.

24. Dewhurst S. VIH-1: Biología molecular. Introducción a la Virología. Medical Center USA. 2008. Disponible en: http://www.biologia.edu.ar/virologia/hiv1biologiamolecular.htm

25. UNESCO. Inmunología y VIH. Cuaderno de trabajo docente. Primera edición. Montevideo Uruguay; 2008.

26. Campus ESTHER. España. Inmunopatologia del VIH. Disponible en: www.campuesther.org

27. Pérez S, Cayón M, Esquitino B. La infección por el VIH: guía práctica. 2da ed. Historia natural y clasificación de la infección por el VIH-1 en el adulto. Sevilla. Río Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas; 2003.

28. Gil-Brusola A, Pemán J, Santos M, Salavert M, Lacruz J, Gobernado M. Disseminated histoplasmosis with hemophagocytic syndrome in a patient with AIDS: description of one case and review of the Spanish literature. *Valencia, Spain.*

29. Sánchez Saldaña L, Galarza C, Cortéz Franco F. Infecciones micóticas sistémicas o profundas: Histoplasmosis. Perú 2010, Vol 20.

30. Fernández Andreu C.M. Histoplasma capsulatum. Capítulo 49.

31. Sánchez Alemán MA. Histoplasmosis, la micosis del viajero. 2009

32. Gorocica P, Taylor M.L, Alvarado-Vásquez N, Pérez-Torres A, Lascurain R, Zenteno E. The interaction between Histoplasma capsulatum cell wall carbohydrates and host components: relevance in the immunomodulatory role of histoplasmosis. Rio de Janeiro, Vol. *104*(3): 492-496, May 2009

33. Klein B.S, Tebbets B. Dimorphism and virulence in fungi. 2007, Madison, WI, USA.

34. Kroetz D.N, George S. The role of cytokines and chemokines in Histoplasma capsulatum infection. 2012 April ; 58(1): 112–117.

35. Newman SL, Gootee L, Kidd C, Ciraolo GM, Morris R. Activation of human macrophage fungistatic activity against Histoplasma capsulatum upon adherence to type 1 collagen matrices. J Immunol 1997; 158: 1779-86.

36. Medeiros, A. A., S. D. Marty, F. E. Tosh, and T. D. Y. Chin. 1966. Erythema nodosum and erythema multiforme as clinical manifestations of histoplasmosis in a community outbreak. N. Engl. J. Med. 274:415–420.

37. Newman SL, Gootee L, Brunner G, Deepe GS Jr. Chloroquine induces human macrophage killing of Histoplasma capsulatum by limiting the availability of intracellular iron and is therapeutic in a murine model of histoplasmosis. 2010;38(2):59-69.

38. Edwards J, Rappleye A Histoplasma mechanisms of pathogenesis – one portfolio doesn't fit all. 2011. Departments of Microbiology and Internal Medicine.

39. Maresca B, KobayashI G.S. Dimorphism in Histoplasma capsulatum: a Model for the Study of Cell Differentiation in Pathogenic Fungi. June 1989, P. 186-209 Vol. 53, No. 2.

40. Eissenberg LG, Goldman WE, Schlesinger PH. *Histoplasma capsulatum* modulates the acidification of phagolysosomes. 1993; 177: 1605-11.

41. West Batanghari J, George S, Deepe J, William E. Histoplasma acquisition of calcium and expression of CBP1 during intracellular parasitism. 2008.

42. Kauffman C.A. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. Clinical Microbiology Reviews, Jan. 2007, p. 115–132.

43. Hernandez D, Diaz M, León M, Borges R. Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana: modelo de predicción clínica en pacientes con histoplasmosis diseminada progresiva. Dermatología Venezolana. Vol. 42, Nº 3, 2004.

44. Muñoz C, Cano L, González A. Detección e identificación de Histoplasma capsulatum por el laboratorio: de los métodos convencionales a las pruebas moleculares. Grupo de Micología Médica y Experimental Medellin Colombia. 2010; 14(S2): S145-S158

45. Rodríguez G, Motta A, Ordóñez N. Estudio histopatológico de 19 biopsias cutáneas de pacientes con sida e histoplasmosis diseminada Departamento de Patología. Bogotá Colombia 2001; 21:107-15

46. Lortholarya O, Denningb D, Dupontc B. Endemic mycoses: a treatment update. 1999 Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 321–331.

47. Negrori R. Manifestaciones- cutaneo-mucosas de la histoplasmosis diseminada (histoplasmosis clasica o histoplasmosis capsulati). Dermatologia 2008

48. Freifeld A, Proia L, Andes D, Baddour LM, Blair J, Spellberg B, Arnold S, Lentnek A, Wheat LJ. Voriconazole use for endemic fungal infections. Anntimicrob Agents Chemother 2009;53(4): 1648-51.

49. Wheat, J. (1995). Endemic mycoses in AIDS: a clinical review. Clinical Microbiology Reviews 8, 146–59.

50. Wheat, J., Hafner, R., Korzun, A. H., Limjoco, M. T., Spencer, P., Larsen, R. A. et al. (1995). Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. American Journal of Medicine 98, 336–42.

51. Norris, S., Wheat, J., McKinsey, D., Lancaster, D., Katz, B., Black, J. et al. (1994). Prevention of relapse of histoplasmosis with fluconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. American Journal of Medicine 96, 504–

52. Canales Beltran M, Palou E. Histoplasmosis diseminada en pacientes HIV/SIDA Revista Médica de los Post Grados de Medicina UNAH Vol. 9 Nº 1 Enero - Abril 2006.

53. Fernández Andreu CM Epidemiología de la histoplasmosis en Cuba.

54. Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors Associated with Severe Manifestations of Histoplasmosis in AIDS. CID 2000 June 30.

55. Fernández Cadena M. Perspectivas económicas sobre el impacto económico del VIH/SIDA en el ecuador 17-2007

56. El VIH/SIDA Disponible en: http://www.saluddealtura.com/?id=192.

57. Ley de prevención y asistencia integral del VIH/SIDA ECUADOR Disponible en: http://es.scribd.com/doc/14600158/Ley-de-prevencion-y-asistencia-integral-del-VIH-SIDA-Ecuador

58. Teva I, De la Paz Bermúdez M, Hernández-Quero J, Buela-Casal. Calidad de vida relacionada con la salud en la infección por el VIH, 2004 octubre.

59. Calidad de Vida (O.M.S. 2005). Disponible en: http://www.who.int/es/

60. De francesco Daher E, De Sousa Barros FA, da silva júnior GB, valente takeda CF, salani mota RM, Ferreira MT, et al. Risk Factors for death in acquired immunodeficiency syndrome–associated disseminated Histoplasmosis. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2006, 74(4): 600–603.

61. Corti M, Villafañe MF, Palmieri O, Negroni R. Rupioid Histoplasmosis: first case reported in an aids patient in Argentina. Rev. Inst Med Trop. Sao-Paulo vol.52 n.5, 2010 September-October.

62. Daher EF, Silva GB, Barros F, Takeda CF, Mota RM, Ferreira M, et al. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. vo 12 no 9 pp 1108–1115 2007 september

63. Peigne V, Dromer F, Elie C, Lidove O, Lortholary O, and the French Mycosis Study Group. Imported Acquired Immunodeficiency Syndrome–Related Histoplasmosis in Metropolitan France: A Comparison of Pre–Highly Active Anti-Retroviral Therapy and Highly Active Anti-Retroviral Therapy Eras. Am. J. Trop. Med. Hyg., 85(5), , pp. 934–941. 2011.

64. Acosta ME, Orozco L. Perfil epidemiológico de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) En los hombres Gay y otros Hombres que tienen Sexo con Hombres (HSH) en el Ecuador Análisis Epidemiológico Quito, Ecuador, 2003

65. Nosanchuk JD, Gacser A, Histoplasma capsulatum at the Host-pathogen interface. 2008 NY USA.

66. Kahi CJ, Wheat J, Allen SD, Sarosi G Gastrointestinal Histoplasmosis Indianapolis 2005

67. Tobón M, Medina A, Orzco L, Restrepo C, Molina D, Bedout C, et al. Histoplasmosis Diseminada Progresiva en una corte de pacientes coinfecatdos con VIH Medellin Colombia 2011.

68. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated Histoplasmosis in Patients with AIDS in Panama: A Review of 104 Cases. CID:40 2005 April15.

ANEXO: TABLA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

VARIBLE	HISTORIA CLÍNICA #	
EDAD	20 – 29	
	30 – 39	
	40 – 49	
	50 – 60	
	> 60	
GENERO	Masculino	
	Femenino	
LUGAR DE PROCEDENCIA	Costa	
	Sierra	
	Oriente	
LUGAR DE RESIDENCIA	Costa	
	Sierra	
	Oriente	
OCUPACION	Trabajo con aves	
	Agricultor	
	Carpintero	
	Otras	
CONTEO DE CD4 AL MOMENTO DE Dg DE HISTOPLASMOSIS	Mayor a 201 c/uL	
	De a 101-200c/uL	
	De a 51-100 c/uL	
	Menor a 50 c/ul	
ADHERENCIA AL TARMA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO	SI	
	No	
SIGNOS Y SINTOMAS PRESENTES	Hepatoesplenomegalia	
	Lesiones mucocutaneas	
	Fiebre	
	Otras	
RECAIDA LUEGO DE TERMINAR EL TRATAMIENTO ANTIFUNGICO	Si	
	No	
MAYOR SEVERIDAD AL MOMENTO DE LA RECAIDA	Si	
	No	
FALLECIMIENTO	Si	

	No	
TIEMPO DE FALLECIMIENTO LUEGO Dg DE HISTOPLASMOSIS	< 6 meses	
	> 6 meses	
CARGA VIRAL AL MOMENTO DEL Dg DE HISTOPLASMOSIS	>100,000 copias/ml	
	10.000 a 100,000 copias/ml	
	1.000 a 10.000 copias/ml	
	< 1.000 copias/ml	
HÁBITOS	Tabaco	
	Alcohol	
	Drogas	
INFECCIONES OPORTUNISTA ASOCIADAS	Tuberculosis	
	Toxoplasmosis	
	Candidiasis	
	Neumonía por Pneumocystis jirevecii	
	Herpes simple	
	Otras	
PRUEBAS DE LABORATORIO	Hematocrito	
	Leucocitos	
	Plaquetas	
	TGO	
	TGP	
	Fosfatasa alcalina	
	Potasio	
	Bicitopenia	
	Pancitopenia	
TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS	< 7 días	
	Hasta 30 días	
	Hasta 60 días	
	Hasta 90 días	
	> 90 días	