



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE MEDICINA

TEMA:

**HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH CON DIAGNOSTICO CONFIRMADO POR
PUNCION ASPIRATIVA DE MEDULA OSEA**

Autor: ARZUAGA RIVERA LESLY PAOLA

Tutor: DRA. MARIA CHAVEZ VELIZ

GUAYAQUIL MAYO 2018



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS

TÍTULO “

“Prevalencia de histoplasmosis en pacientes VIH con diagnostico confirmado por punción aspirativa de medula ósea en el hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña periodo 2015 – 2016”

AUTOR: Arzuaga Rivera Lesly Paola

REVISORES: Dra. Aura María Viteri Mora

INSTITUCIÓN: Universidad de Guayaquil

FACULTAD: FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA: MEDICINA

FECHA DE PUBLICACIÓN:

N° DE PÁGS.: 56

ÁREA TEMÁTICA: Salud

PALABRAS CLAVES: punción aspirativa, virus de inmunodeficiencia humana, medula ósea.

RESUMEN:

OBJETIVO Determinar la prevalencia de histoplasmosis en pacientes VIH con diagnostico confirmado por punción aspirativa de medula ósea en el hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña periodo 2015 – 2016.

MATERIALES Y MÉTODOS Investigación cualitativa de tipo descriptiva, realizada en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña. Se encuestó a 100 pacientes para lo cual se empleó encuestas diseñadas para determinar la prevalencia de histoplasmosis confirmada por punción aspirativa de medula ósea en los pacientes que participaron de la investigación.

RESULTADOS De los 100 pacientes encuestados, 59 fueron diagnósticos confirmados por punción aspirativa de medula ósea, fue mayor la prevalencia en pacientes masculinos, entre las edades de 16 a 45 años.

N° DE REGISTRO(en base de datos):

N° DE CLASIFICACIÓN:

Nº

DIRECCIÓN URL (tesis en la web):

ADJUNTO PDF



SI



NO

CONTACTO CON AUTORES:

Teléfono:

E-mail:

CONTACTO DE LA INSTITUCIÓN

Nombre:

Teléfono:

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN**

Guayaquil, 09 de mayo del 2018

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR REVISOR

Habiendo sido nombrado AURA MERCEDES VITERI MORA, tutor del trabajo de titulación **PREVALENCIA DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH CON DIAGNOSTICO CONFIRMADO POR PUNCION ASPIRATIVA DE MEDULA OSEA** certifico que el presente trabajo de titulación, elaborado por **LESLY PAOLA ARZUAGA RIVERA**, con C.I. No.AO244693 con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de **MEDICINA GENERAL**, en la **CARRERA DE MEDICINA/FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**, ha sido **REVISADO Y APROBADO** en todas sus partes, encontrándose apto para su sustentación.



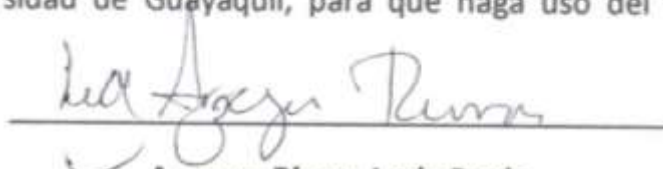
Dra. VITERI MORA AURA MERCEDES
C.I. 0904238235

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

UNIDAD DE TITULACIÓN

**LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO
COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS**

Yo, **Arzuaga Rivera Lesly Paola**, con C.I. **AO244693** No. , certifico que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es **"Prevalencia de histoplasmosis en pacientes VIH con diagnostico confirmado por punción aspirativa de medula ósea en el hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña periodo 2015 – 2016"** son de mi absoluta propiedad y responsabilidad Y SEGÚN EL Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN*, autorizo el uso de una licencia gratuita intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la presente obra con fines no académicos, en favor de la Universidad de Guayaquil, para que haga uso del mismo, como fuera pertinente



Arzuaga Rivera Lesly Paola
C.I. No. AO244693

* CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN (Registro Oficial n. 899 - Dic./2016) Artículo 114.- De los titulares de derechos de obras creadas en las instituciones de educación superior y centros educativos.- En el caso de las obras creadas en centros educativos, universidades, escuelas politécnicas, institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y los conservatorios superiores, e institutos públicos de investigación como resultado de su actividad académica o de investigación tales como trabajos de titulación, proyectos de investigación o innovación, artículos académicos, u otros análogos, sin perjuicio de que pueda existir relación de dependencia, la titularidad de los derechos patrimoniales corresponderá a los autores. Sin embargo, el establecimiento tendrá una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra con fines académicos.

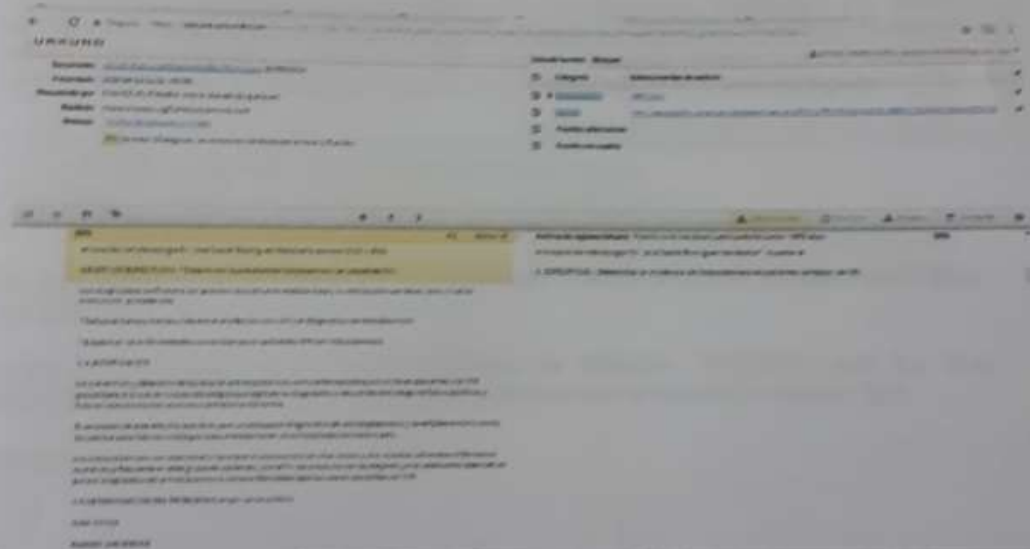


UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN

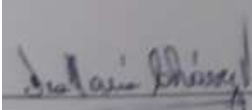
CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD

Habiendo sido nombrado MARIA CHAVEZ VELIZ, tutor del trabajo de titulación certifico que el presente trabajo de titulación ha sido elaborado por LESLY PAOLA ARZUAGA RIVERA, C.C. AO244693, con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de MÉDICO.

Se informa que el trabajo de titulación: "PREVALENCIA DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH CON DIAGNOSTICO CONFIRMADO POR PUNCIÓN ASPIRATIVA DE MEDULA OSEA", ha sido orientado durante todo el periodo de ejecución en el programa antiplagio URKUND quedando el **1%** de coincidencia.



<https://secure.arkund.com/view/36827234-208282-674888>


CHAVEZ VELIZ MARIA
 NOMBRE DEL DOCENTE TUTOR
 C.I. 0904464823

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN**

Guayaquil, abril del 2018

Sr. Dr. Cecil Flores Balseca
DIRECTOR DE LA CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
Ciudad. -

De mis consideraciones:

Envié a Ud. El informe correspondiente a la tutoría realizado al trabajo de titulación **Prevalencia de histoplasmosis en pacientes VIH con diagnostico confirmado por punción aspirativa de medula ósea en el hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña periodo 2015 – 2016** de la estudiante **LESLY PAOLA ARZUAGA RIVERA** con C.I. **AO244693**, indicando ha cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud y la valoración del trabajo de titulación con la respectiva calificación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, CERTIFICO, para los fines pertinentes, que el estudiante está apto para continuar con el proceso de revisión final.

Atentamente,

Dra. María Chávez Veliz
C.I. 090446482

INDICE

Repositorio Nacional En Ciencias Y Tecnología	I
Certificación Del Tutor Revisor	II
Licencia Gratuita.....	III
Certificado Porcentaje De Similitud.....	IV
Introducción	1
CAPITULO I.....	3
1. El Problema	3
1.1 Planteamiento Del Problema.....	3
1.2 Formulacion Del Problema	4
1.3 Objetivo General:	4
Objetivos Especificos:	4
1.4 Justificacion.....	5
1.5 Determinacion Del Problema.....	5
1.6 Variables	6
1.7 Hipotesis De La Investigacion.....	7
CAPITULO II.....	8
2. Marco Teorico.....	8
2.1 Generalidades.....	8
Epidemiologia	12
Patogenia.....	13
Manifestaciones Clinicas.....	16
Diagnostico	17
Tratamiento.....	21
CAPITULO III.....	23
3. Materiales Y Metodos:	23
3.1 Metodologia Para El Analisis De Los Resultados	23
3.2 Caracterización De La Zona De Trabajo	24
3.3 Universo Y Muestra.....	24
3.4 Viabilidad.....	24
3.5.1 Criterios De Inclusion.....	24

3.5.2 Criterios De Exclusion	25
3.6 Tipo De Investigación	25
3.7 Recursos Humanos Y Físicos.....	25
3. 8 Instrumentos De Evaluación Y Recoleccion De La Data.....	25
3.9 Operacionalización De Los Instrumentos De Investigación	26
3.10 Consideraciones Bioeticas.....	26
CAPÍTULO IV	26
4.1 Resultados	26
4.2 Discusion.....	37
CAPÍTULO V	37
5.1 Conclusión.....	37
5.2 Recomendación.....	38
CAPÍTULO VI	40
6. Bibliografía.....	40
Anexos	43

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 EDAD DE PACIENTES.....	27
Tabla 2 SEXO DE LOS PACIENTES	29
Tabla 3 NIVEL DE ESTUDIO DE LOS PACIENTES.....	30
Tabla 4 ESTADO CIVIL DE LOS PACIENTES.....	31
Tabla 5 PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES.....	32
Tabla 6 RESPECTO A SU DIAGNOSTICO DEL VIH DE LOS PACIENTES	33
Tabla 7 DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS DE LOS PACIENTES	34
Tabla 8 DIAGNOSTICO DE OTRA ENFERMEDAD.....	35
Tabla 9 NOMBRE DE LA OTRA ENFERMEDAD QUE POSEEN	36

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 PACIENTES POR EDAD	28
Ilustración 2 SEXO DE LOS PACIENTES	29
Ilustración 3 NIVEL DE ESTUDIO DE LOS PACIENTES.....	30
Ilustración 4 ESTADO CIVIL DE LOS PACIENTES.....	31
Ilustración 5 PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES	32
Ilustración 6 RESPECTO A SU DIAGNOSTICO VIH DE LOS PACIENTES.....	33
Ilustración 7 DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS DE LOS PACIENTES.....	34
Ilustración 8 DIAGNOSTICOS DE OTRAS ENFERMEDADES DE LOS PACIENTES	35
Ilustración 9 NOMBRES DE LAS OTRAS ENFERMEDADES	36



**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACION**

**“Prevalencia de histoplasmosis en pacientes VIH
con diagnostico confirmado por punción aspirativa
de medula ósea en el hospital de Infectología Dr.
José Daniel Rodríguez Maridueña periodo 2015 –
2016”**

Autor: Lesly Paola Arzuaga Rivera

Tutor: Dra. María Chávez Veliz.

Resumen

Determinar la prevalencia de histoplasmosis en pacientes VIH con diagnostico confirmado por punción aspirativa de medula ósea en el hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña periodo 2015 – 2016. Esta es una investigación cualitativa de tipo descriptiva. Se encuestó a 100 pacientes para lo cual se empleó encuestas diseñadas para determinar la prevalencia de histoplasmosis confirmada por punción aspirativa de medula ósea en los pacientes que participaron de la investigación. Toda la información obtenida fue procesada en ordenadores computarizados. De los 100 pacientes encuestados, 59 fueron diagnósticos confirmados por punción aspirativa de medula ósea, fue mayor la prevalencia en pacientes masculinos, entre las edades de 16 a 45 años.

PALABRAS CLAVE: punción aspirativa, virus de inmunodeficiencia humana, medula ósea.



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACION

**“Prevalence of histoplasmosis in HIV patients with
diagnosis confirmed by aspiration of bone marrow
in the Infectology Hospital Dr. José Daniel
Rodríguez Maridueña period 2015 – 2016”**

Autor: Lesly Paola Arzuaga Rivera

Tutor: Dra. María Chávez Veliz.

Abstract

To determine the prevalence of histoplasmosis in HIV patients with diagnosis confirmed by aspiration of bone marrow in the Infectology Hospital Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña period 2015 - 2016. This is a descriptive qualitative research. We surveyed 100 patients for which we used surveys designed to determine the prevalence of histoplasmosis confirmed by aspiration of bone marrow in patients who participated in the research. All the information obtained was processed in computerized computers. Of the 100 patients surveyed, 59 were diagnoses confirmed by aspiration of bone marrow, the prevalence was higher in male patients, between the ages of 16 to 45 years.

KEY WORDS: aspiration puncture, human immunodeficiency virus, bone marrow.

INTRODUCCIÓN

Histoplasma capsulatum es un patógeno fúngico dimórfico endémico de nuestro continente y es el agente causal de la enfermedad Histoplasmosis. Se estima que 500,000 nuevas infecciones ocurren aproximadamente cada año siendo la mayor parte de estos clínicamente agudos. Con las temperaturas adecuadas, el *Histoplasma* produce conidias que se puede dispersar por el aire cuando la suciedad se agita. Al ser inhalado por uno de los mamíferos, las conidias caen al fondo del pulmón donde son engullidas por los macrófagos alveolares residentes y germinan en la forma de levadura patógena. El interruptor a la fase patogénica es disparado por exposición al cuerpo con una temperatura de 37 °. Empieza así una infección pulmonar primaria, facultativamente intracelular, la levadura se transmite por todo el cuerpo y se disemina la infección.

El espectro de presentación clínica de la histoplasmosis abarca una infección asintomática aguda fúngica diseminada que involucra prácticamente cualquier tejido del huésped.

Se informó por primera vez en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia en 1982 y, desde 1987, histoplasmosis extrapulmonar en un individuo con una prueba serológica positiva para el virus de inmunodeficiencia humana es una definición de caso de SIDA de acuerdo con los Centros para el Control de Enfermedades (CDC). El defecto inmune severo en el SIDA predispone a la diseminación extrapulmonar. Las células CD4 + T parecen jugar el papel más importante en el desarrollo de la inmunidad mediada por células a *H. capsulatum*. La reactivación de la infección ocurre durante inmunosupresión.

El diagnóstico clínico de la histoplasmosis se basa en aspectos clínicos, radiológicos y epidemiológicos. Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de histoplasmosis e incluyen cultivo, detección de hongos en frotis teñidos o secciones de tejido, detección de anticuerpos y detección de antígenos. El método estándar de oro para el diagnóstico de histoplasmosis es el aislamiento de *H. capsulatum* en cultivo con la observación de las formas conidiales sugestivas (macro y microconidias) así como su conversión del moho en fase de levadura a 37 ° C.

CAPITULO I

1. EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epidemia de VIH / SIDA todavía está activa en los países latinoamericanos. Aunque la incidencia del SIDA ha disminuido constantemente ciertos estados como al sur de Brasil, la situación en el resto de los países sigue siendo preocupante. Un cálculo muy aproximado basado en 600,000 pacientes con VIH y una tasa de incidencia de histoplasmosis anual de 1.5% estimaría que el número anual de casos es de miles. Desafortunadamente, la histoplasmosis todavía tiene un futuro ligado en pacientes con VIH.

Debe enfatizarse que el problema de perder el diagnóstico de histoplasmosis en América del Sur también se extiende a algunos pacientes inmunocompetentes o pacientes con causas de inmunodepresión distintas del VIH.

Desde el inicio de la epidemia de VIH, ha habido una serie de informes convergentes que sugieren que la histoplasmosis diseminada es una de las principales infecciones definitorias del SIDA y una de las principales causas de muerte de pacientes infectados por el VIH

Sin embargo, la mayoría de los hospitales aún no tienen forma de diagnosticar la enfermedad y, a menudo, carecen de los mejores tratamientos para la enfermedad. La anfotericina B liposomal es el tratamiento de elección de los casos más graves de histoplasmosis asociada al VIH, pero su costo supera los 800 dólares estadounidenses por día.

El diagnóstico micológico se basa en el examen directo y el cultivo de muestras de tejido que a menudo es invasivo y puede llevar semanas revelar *H. capsulatum*. La biología molecular no está disponible comercialmente y, por lo tanto, no está disponible en la mayoría de los hospitales. La detección de antígenos de *H. capsulatum* en orina o suero mediante inmunoensayos enzimáticos sigue siendo un método simple, no invasivo y

sensible, con un número creciente de alternativas que se están evaluando pero que aún se distribuyen a pequeña escala en América Latina.

1.2 FORMULACION DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de histoplasmosis en pacientes VIH con diagnostico confirmado por punción aspirativa de medula ósea en el hospital de infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña periodo 2015 – 2016?

¿Cuál es el tiempo transcurrido entre la infección con VIH y el diagnostico de histoplasmosis?

1.3 OBJETIVO GENERAL:

Determinar la prevalencia de histoplasmosis en pacientes VIH con diagnostico confirmado por punción aspirativa de medula ósea en el hospital de infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña periodo 2015 – 2016.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar la prevalencia histoplasmosis en pacientes VIH con diagnostico confirmado por punción aspirativa de medula ósea y su distribución por edad, sexo, nivel de instrucción, procedencia.
- Definir el tiempo transcurrido entre la infección con VIH y el diagnostico de histoplasmosis.
- Establecer las enfermedades concomitantes en pacientes VIH con histoplasmosis.

1.4 JUSTIFICACION

La prevención y detección temprana de la histoplasmosis como enfermedad oportunista en pacientes con VIH, posibilitará el inicio de nuevas estrategias que agilicen su diagnóstico y descenderá el riesgo de falsos positivos y futuras complicaciones asociadas al tratamiento tardío.

El resultado de este estudio aportara para un apropiado diagnóstico de la histoplasmosis y se empleara como punto de partida para futuras investigaciones a realizarse en otros hospitales de nuestro país.

El dato obtenido con este estudio favorecerá la obtención de cifras reales y actualizadas sobre esta enfermedad que es muy frecuente en este grupo de pacientes, con el fin de proporcionar las mejores y más adecuadas alternativas para el diagnóstico de la histoplasmosis como enfermedad oportunista en pacientes con VIH.

1.5 DETERMINACION DEL PROBLEMA

Campo: salud publica

Área: clínica

Aspecto: prevalencia

Tema: Prevalencia de histoplasmosis en pacientes VIH con diagnostico confirmado por punción aspirativa de medula ósea en el hospital de infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña periodo 2015 – 2016.

1.6 VARIABLES

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES			
NOMBRE	DEFINICION	MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
EDAD	Es una variable que determina el tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Años ✓ 18-20 ✓ 21-25 ✓ 26-30 ✓ 31-35 ✓ 36-40 ✓ 41-45 ✓ 46-50 ✓ 51-55 ✓ 56-60 ✓ >60	Cuantitativa
GENERO	Es una variable biológica y genética que diferencia a los seres humanos en hombres o masculino y mujeres o femenino	✓ Masculino ✓ Femenino	Cualitativa
ESTADO CIVIL	Variable que determina la condición particular entre una persona en cuanto a sus vínculos personales con otra persona de otro sexo.	✓ Soltero(a) ✓ Casado(a) ✓ Unión libre ✓ Divorciado(a) ✓ Viudo(a)	Cualitativa
NIVEL DE ESTUDIO	Variable que determina el grado de instrucción académica o educativa de una persona.	✓ Ninguna ✓ Primaria (escuela) ✓ Secundaria (colegio) ✓ Superior (universidad)	Cualitativa

PROCEDENCIA	variable que determina el conocimiento respecto al tipo de tratamiento	☒ Urbana ☒ Rural	cualitativa
¿RESPECTO A SU DIAGNOSTICO DEL VIH?	variable que determina el conocimiento respecto a la enfermedad	☒ Reciente ☒ Conocido	cualitativa
¿SU DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS FUE MEDIANTE PUNCION Y ASPIRADO DE MEDULA OSEA?	Variable que determina el abandono del tratamiento antirretroviral.	☒ Si ☒ No	Cualitativa
¿LE FUE DIAGNOSTICADA OTRA ENFERMEDAD JUNTO A LA HISTOPLASMOSIS?	Variable que determina el conocimiento del tiempo de duración del tratamiento	☒ Si ☒ No	Cualitativa
SI SU RESPUESTA ANTERIOR FUE SI, RESPONDA ¿CUAL ES?	Variable que determina el conocimiento de la dosis del tratamiento	☒ Neumonía ☒ Criptococosis ☒ Criptosporidiasis ☒ Tuberculosis pulmonar ☒ Tuberculosis extrapulmonar ☒ Otras ☒ No recuerda	Cualitativa

1.7 HIPOTESIS DE LA INVESTIGACION

Si se determinaran la prevalencia de histoplasmosis en pacientes VIH con diagnostico confirmado por punción aspirativa de medula ósea se contaría con una base de datos real y actualizada de esta patología y su diagnostico en nuestro país.

CAPITULO II

2. MARCO TEORICO

2.1 GENERALIDADES

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) produce una infección a las células del sistema inmunitario, lo que se manifiesta como alteración o anulación de su función. La infección suele producir un deterioro paulatino del sistema inmunitario, lo cual lleva a una "inmunodeficiencia". Se estima que el complejo inmunitario es insuficiente cuando no puede llegar a cumplir su función de combate contra infecciones y enfermedades. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una expresión que se refiere a los estadios más avanzados de la infección por VIH y se explica por la existencia de cualquiera de las existentes infecciones oportunistas o neoplasias relacionados con el VIH.

El VIH se transmite por el coito vaginal, anal u oral con una persona portadora, al igual que las transfusiones de sangre infectada o la utilización compartida de agujas, jeringuillas u otros instrumentos punzantes. De igual forma, puede transmitirse vía materno fetal durante el embarazo, además del parto y la lactancia.

Según las OMS aproximadamente 36,7 millones de personas están infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y 1,2 millones de personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) murieron en el 2016.

La mortalidad agregada a la infección del VIH ha ido disminuyendo en los últimos años gracias a la aplicación terapéutica con terapia antiretroviral. En la actualidad las personas que padecen de infección de VIH y han recibido tratamiento de forma adecuada con antiretrovirales, poseen una expectativa de vida tan semejante a lo normal como una persona no portadora del virus del VIH. No obstante, a pesar de encontrarse el esquema terapéutico, la atribución de la muerte en los pacientes infectados por el VIH se debe a que las personas reciben tratamiento de manera tardía usualmente, lo que conlleva al síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Las muertes surgen de forma más usual en aquellas personas con niveles de linfocitos CD4 menor de lo normal, asimismo se pueden observar en aquellas personas que

acudieron a la consulta de forma tardía para entregarles el tratamiento oportuno, también se le encuentra asociado a las muertes en personas malas adherentes al tratamiento farmacológico.

Histoplasma capsulatum (*H. capsulatum*) es el agente etiológico de la histoplasmosis, una enfermedad fúngica que puede afectar a individuos inmunocomprometidos e inmunocompetentes. Fue descrito por primera vez en 1905 por S.T. Querido, sobre un caso que parecía tuberculosis diseminada en un paciente originado en Martinica que estaba trabajando en la construcción del Canal de Panamá. (1)

Desde entonces, se describió la histoplasmosis en cinco continentes, con áreas de alta y baja endemicidad. Por lo tanto, los datos epidemiológicos, clínicos, paraclínicos y terapéuticos están disponibles y han dado lugar a numerosas publicaciones por centros de referencia, sobre la base de casos autóctonos en áreas endémicas o casos importados en áreas no endémicas. (2,3)

Etiquetado como la primera infección fúngica respiratoria por algunos autores, la carga de salud pública de la histoplasmosis difiere dependiendo de si la persona está inmunocomprometida o no. (4,5) Entre las personas inmunocompetentes, además de las campañas de prueba de histoplasmina, se han realizado pocos estudios de prevalencia serológica en la población general. Sin embargo, algunos autores estiman que cientos de miles de casos ocurren cada año en las regiones del río Ohio y Misisipi.(6) La histoplasmosis, en su mayoría asintomática y espontáneamente auto limitada, causa baja morbilidad y mortalidad entre pacientes inmunocompetentes (7).

Entre los pacientes inmunodeprimidos, en presencia de una deficiencia de inmunidad celular adquirida o congénita, la histoplasmosis es responsable de una importante morbilidad y mortalidad. En todas las edades, es principalmente mortal en ausencia de un tratamiento adecuado. (8) Tras los primeros casos descritos en 1982 en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los EE. UU., Su forma extrapulmonar o diseminada se convirtió en una infección que define el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en 1987. (9)

Durante las últimas décadas, la morbilidad y la mortalidad por histoplasmosis han aumentado debido al aumento en el número de personas inmunocomprometidas. Aunque los inmunosupresores utilizados en pacientes trasplantados o enfermedades inflamatorias crónicas contribuyen a este aumento, la mayor parte del problema se debe principalmente a la propagación de la pandemia del VIH. (10,11). La disponibilidad de terapia antirretroviral altamente activa (HAART) y las formulaciones lipídicas de anfotericina B, la mayor conciencia del problema por parte de algunos equipos y el desarrollo de métodos de diagnóstico rápidos, no invasivos, han tenido un impacto importante en la mortalidad por histoplasmosis (12,13) . Este progreso fue tan espectacular que algunos autores ya no consideran que la histoplasmosis sea un problema en el curso de la infección por VIH, considerando en cambio que la investigación debe enfocarse en otras causas de inmunosupresión asociadas con la histoplasmosis (14,15).

Sin embargo, estos desarrollos son heterogéneos, y algunos autores consideran que la histoplasmosis asociada al VIH es una enfermedad desatendida, especialmente en América del Sur (16). Evolucionando bajo el radar de las autoridades de salud y las instituciones de investigación, se cree que causó varios miles de muertes solo en la región del Amazonas desde el comienzo de la epidemia (17).

Independientemente de la disponibilidad de TARGA, la histoplasmosis en pacientes infectados por el VIH sigue siendo un problema de salud pública que se pasa por alto en numerosos países en áreas endémicas, especialmente en América del Sur. Para abordar este problema, existen necesidades importantes en términos de conocimiento epidemiológico, profesionales de la salud que se dan cuenta de ello, desarrollo de diagnósticos y disponibilidad de tratamientos efectivos a costos asequibles (18).

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 Y VARIANTES DE PROGRESIÓN A SIDA

El VIH es un virus mortal cuya evolución ha ido evadiendo los intentos de nuestro sistema inmune para combatirlo. Su evolución desde la infección del virus hasta el desarrollo del SIDA posee variabilidad para cada individuo y varía sin depender de su vía

de transmisión. Esta característica en el curso de la infección por VIH-1 es el producto de una complicada relación entre factores tanto de los huéspedes y del virus propiamente que converge en diferentes maneras y tiempos de progresión desde el principio con la infección hasta llegar a la etapa de SIDA. Las comprensiones de las causas de estas diferencias en progresión sirven para constituir un manejo preventivo y terapéutico eficaz y por eso es necesario comprender diferentes aspectos del binomio implicado, ósea, tanto del huésped como del virus. La complejidad en que cada uno de estos dos intérpretes influye en el curso de la enfermedad y en la rapidez en que ésta ocurre es complicada de precisar y en la literatura existen como conclusión aquella a favor de que sea un evento regulado por el huésped y otros que lo asignan directamente al virus. (19,20)

Hay diferentes tipos de progresión definidos por el tiempo transcurrido desde la infección hasta el desarrollo de SIDA, llamado también periodo de latencia clínica. Los progresores típicos establecen un 80-85% de las personas infectadas por VIH y desarrollan SIDA en un lapso aproximado de tiempo de siete a diez años y los progresores rápidos (10-15%) lo hacen en tres años o menos y los lentos progresores (5-10%) en más de 10 años. Existen así mismo un grupo de personas denominados No progresores a largo plazo (NPLP), que son aproximadamente el 2% y que incluye individuos que no han desarrollado SIDA por más de 13 años y en determinados casos han permanecido asintomáticos hasta 23 años. (21) El concepto de estos dos grupos se usa el tiempo mencionado, combinado con las cuentas de células CD4+ que generalmente se mantienen constantes ($\geq 600/\text{mm}^3$) aunque en niveles por debajo de los normales y los niveles de carga viral, que generalmente son bajos ($< 10,000$ copias/mL). El aislamiento viral en los NPLP solo es posible en 65% de los casos. Estos sujetos, con el tiempo, avanzan favorablemente por razones desconocidas, por lo que se mantienen libres de progresión sólo 28% transcurridos los 16 años. (22)

EPIDEMIOLOGIA

H. capsulatum es un hongo que se distribuye en todo el mundo, endémico de áreas geográficamente limitadas, de acuerdo con las condiciones ambientales locales favorables para su desarrollo (23). Dado que la histoplasmosis no está clasificada entre las enfermedades de declaración obligatoria, los datos duros sobre la incidencia y la prevalencia, así como la información sobre su morbilidad y mortalidad, deben considerarse fragmentarios o simplemente no disponibles en muchas áreas endémicas (24).

Se admite que la histoplasmosis ocurre con mayor frecuencia en las Américas, ya que la mayoría de los estudios se publican a partir de pacientes que residen en esta área. Pero el organismo existe en muchas áreas diversas alrededor del mundo y se describe en la literatura no inglesa (25). En América del Norte, *H. capsulatum* es endémica en los valles del río Mississippi y Ohio y también en focos localizados en toda la región. En América Central, América del Sur y el área del Caribe, se ha descrito en casi todos los países excepto en Chile (26).

Otras áreas endémicas incluyen partes de África, Asia (India, China, Filipinas, Tailandia) y Australia (27).

En áreas endémicas, la histoplasmosis representa la primera manifestación del SIDA en hasta 50-75% de los pacientes y ocurre en aproximadamente 2-25% en pacientes infectados con VIH que viven en estas áreas. Se dispone de pocos datos de incidencia mediante estudios de cohortes. En un área endémica, antes de la era de HAART, la histoplasmosis subclínica o sintomática ocurrió en 12/100 personas-años en riesgo en una cohorte de pacientes infectados con VIH (28). Hoy en día, con el advenimiento de la terapia antirretroviral efectiva, los autores norteamericanos afirman que la enfermedad se observa con menos frecuencia en pacientes infectados con VIH en los EE. UU. (29). Sin embargo, durante la era HAART, en una zona endémica de América del Sur, la histoplasmosis es el primer evento definitorio de SIDA con una incidencia de 15,4 / 1000 personas-persona infectadas con VIH (30). En áreas endémicas de enfermedades donde los centros de investigación y / o centros de referencia para el diagnóstico lideraron

estudios y artículos publicados, los médicos están acostumbrados a buscar y tratar la histoplasmosis. Por lo tanto, en la etapa del SIDA, la mortalidad relacionada con la histoplasmosis es principalmente alrededor del 10% durante la era HAART (14). Pero, incluso en los países de altos ingresos, en entornos alejados de las influencias y los medios de los centros de referencia, la mortalidad aumentó hasta un 40%. Además de la historia clínica y los factores socioeconómicos del huésped, esta observación probablemente se deba a la falta de reconocimiento de la enfermedad y al conocimiento de los médicos que no pueden diagnosticar antes y tratar una enfermedad tratable (12).

La histoplasmosis ocurre con poca frecuencia en personas que viven fuera de áreas endémicas y que no viajan a ellas. Si bien las cifras de incidencia precisas no están disponibles, la baja incidencia se puede deducir de los informes de casos de las revisiones sobre este tema (17). En Europa, la mayoría de estos casos se consideran como "importados" con exposición décadas antes, cuando permanecen o viajan a una región endémica conocida (8 – 9). Además, como se describe en el suelo del valle del río Po en Italia, se pueden encontrar microfocos contaminados con *H. capsulatum* en regiones consideradas como no endémicas. Estos pueden ser la fuente de exposición que causa los casos autóctonos descritos en varios países europeos (10). Históricamente, la mortalidad en áreas no endémicas se observó en alrededor del 50 al 60%, pero desde la disponibilidad de TARGA, se observó una marcada disminución de casi el 20% en algunos lugares (9).

PATOGENIA

H. capsulatum es un ascomiceto térmicamente dimórfico que presenta una forma de moho filamentoso (forma saprófita) en el medio ambiente y en el cultivo a temperaturas inferiores a 35 ° C, y una fase de levadura (forma parásita) en tejidos y fluidos corporales a temperaturas superiores a 35 ° C. La fase del molde puede contener macroconidios y microconidios. Los últimos, de pared lisa con un diámetro de 2 a 4 µm, son las partículas infecciosas. La fase de levadura se desarrolla como pequeñas células de gemación ovaladas con un diámetro de 2 a 4 µm, principalmente observadas dentro de los

macrófagos. En África, la fase de levadura descrita es principalmente de paredes gruesas y más grandes, de 8 a 15 μm de diámetro (19).

H. capsulatum se encuentra en suelos de todo el mundo. Crece mejor en suelos con alto contenido de nitrógeno, particularmente aquellos enriquecidos con guano de aves o murciélagos. Las aves no se colonizan ni se infectan con *H. capsulatum* (ya que su temperatura corporal es demasiado alta), y sus excrementos son principalmente una fuente de nutrientes para el desarrollo de hongos patógenos. Las muestras de suelo de los sitios donde las aves han dormido han permanecido contaminadas durante al menos 10 años después de que el gallinero se ha limpiado, incluso en áreas urbanas (18).

Tras la interrupción del suelo que contiene el organismo, la infección por *H. capsulatum* se desarrolla principalmente cuando se inhalan microconidios o elementos de las hifas y se convierten en levaduras en los pulmones, o cuando los organismos en antiguos focos de infección se reactivan durante la inmunosupresión (14). Una vez depositado en los pulmones, *H. capsulatum* es internalizado por fagocitos residentes y reclutados, que incluyen macrófagos, células dendríticas y neutrófilos. El destino intracelular del organismo es divergente en estas poblaciones celulares. Mientras que los neutrófilos y las células dendríticas tienen actividad fungistática y fungicida, respectivamente, *H. capsulatum* sobrevive en los macrófagos antes de la activación celular que regula el pH del entorno intrafagosómico. Los fagocitos facilitan la diseminación de *H. capsulatum* a varios órganos, a través del sistema de fagocitos mononucleares, incluyendo el bazo, el hígado, la médula ósea y los ganglios linfáticos. Por lo tanto, para controlar el crecimiento intracelular del organismo, el huésped debe montar una respuesta proinflamatoria robusta, y la inmunidad celular juega un papel esencial en la defensa contra *H. capsulatum* (15). Por lo tanto, con el desarrollo de la infección por VIH y el deterioro progresivo de la inmunidad celular, los pacientes tienen un mayor riesgo de infecciones diseminadas y mortales con *H. capsulatum*.

En áreas endémicas, se desconoce si las enfermedades sintomáticas son causadas por la reactivación de focos viejos o por una exposición exógena reciente. Los datos publicados apoyan la reinfección en el contexto de brotes o la reactivación cuando los ganglios

linfáticos calcificados se visualizan en los radiogramas de tórax (9). Recientemente, una serie temporal intentó estimar si una nueva infección prevalece sobre la reactivación en áreas endémicas. Utilizando datos climáticos, en un área endémica, el 70% de los casos de histoplasmosis asociados con el VIH podrían predecirse en comparación con los casos observados (4). Además, se describió un patrón claro de estacionalidad en los casos incidentes de histoplasmosis. Estos estudios están a favor de una nueva infección o reinfección en lugar de la reactivación como el principal mecanismo de patogénesis para explicar la aparición de histoplasmosis sintomática en áreas endémicas (20 - 21).

Entre los factores de riesgo previamente estudiados en pacientes infectados por VIH, se han descrito factores ocupacionales o ambientales y factores del huésped.

Se sabe que las exposiciones ambientales a fuentes que contienen guano de murciélago o ave aumentan el riesgo de histoplasmosis en la población general, incluyendo historias de exploración de cuevas, corte de madera o exposición a refugios de aves, sitios de excavación, granjas o gallineros (17). En individuos infectados por VIH que experimentaron histoplasmosis, estudiados prospectivamente y comparados con el control sin histoplasmosis, se encontró que un historial de exposición a gallineros estaba significativamente asociado con la histoplasmosis (7).

Se ha descrito que las ocupaciones o actividades actuales o anteriores con suelos contaminados con excrementos de pájaros o murciélagos están asociadas con un mayor riesgo de histoplasmosis (18).

Los factores del hospedador previamente asociados a la histoplasmosis son: recuento bajo de CD4 ($<200 / \text{mm}^3$), recuento bajo de CD4 en el NADIR ($<50 / \text{mm}^3$), recuento bajo de CD8 ($<650 / \text{mm}^3$), ausencia de tratamiento antirretroviral o los primeros 6 meses bajo terapia antirretroviral, antecedentes de infección por herpes simple, ausencia de terapia antifúngica sistémica (fluconazol) y sexo masculino (4).

De la transmisión de *H. capsulatum* al receptor por el trasplante de órgano sólido del donante, no se ha descrito previamente ninguna contaminación interhumana directa (5).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Aunque en su mayoría es asintomático y autolimitado en personas inmunocompetentes, la histoplasmosis en pacientes inmunodeprimidos infectados por el VIH se presenta como una infección sintomática y diseminada en el 95% de los casos (11). Con la agravación de la disminución de linfocitos CD4, la evolución es rápida y siempre fatal en ausencia de tratamiento (2). Por lo tanto, de acuerdo con series publicadas, hay hasta un 39% de muertes después del diagnóstico en áreas endémicas y un 58% de muertes en áreas no endémicas (8).

Durante la infección por VIH, el modo evolutivo es muy variable, desde una latencia extrema a una forma fulminante. Para el 10-20% de los pacientes, se describen formas graves rápidamente fatales. Estas formas se presentan como un shock séptico con coagulación diseminada intravascular, falla multiorgánica (riñones, hígado, pulmones) y rabdomiólisis, todo lo cual puede estar asociado con un síndrome de hemofagocitosis. Estas presentaciones de patogénesis poco clara parecen ser una manifestación tardía de la histoplasmosis (9). La mortalidad de estos casos severos es muy alta, con un 50-70% de muerte (11).

La enfermedad de reconstitución inflamatoria luego del inicio del tratamiento antirretroviral también se ha descrito (12).

Todos los órganos y tejidos pueden estar clínicamente involucrados (11). En pacientes infectados por VIH, la histoplasmosis se disemina en el 95% de los casos, y en el 90% de los casos, se trata de pacientes con recuentos de CD4 por debajo de 200 / mm³. Una presentación subaguda es la más frecuente, con síntomas que evolucionan durante 1 o 2 meses, durante los cuales el paciente es visto por los médicos. El cuadro clínico es engañoso, los síntomas son en su mayoría inespecíficos. Los síntomas generales, particularmente fiebre, fatiga y pérdida de peso, casi siempre se encuentran. Los síntomas respiratorios como tos o disnea se observan en el 50% de los casos, y pueden asociarse con hepatoesplenomegalia (25% de los casos) y / o agrandamiento de los

ganglios linfáticos superficiales (25% de los casos). Las manifestaciones digestivas, neurológicas o mucocutáneas son menos frecuentes (10-20% de los casos) y polimorfas. Las manifestaciones pulmonares aisladas también se han descrito en pacientes menos inmunodeprimidos ($CD4 > 200$). Los síndromes intersticiales pulmonares a menudo se observan en radiografías de tórax o tomografías computarizadas (TC). Esto implica que la broncoscopia debe realizarse para descartar el diagnóstico diferencial de la neumocistosis (9).

De manera similar a los síntomas clínicos, las pruebas de biología estándar no son específicas. Sin embargo, pueden dar elementos para sospechar el diagnóstico y conducir a nuevas investigaciones para confirmar el diagnóstico. La elevación del lactato deshidrogenasa (LDH), las enzimas hepáticas (TGO, fosfatasa alcalina), la ferritina sola o aislada con pancitopenia y / o el síndrome de hemophagocytosis, se describen clásicamente (3).

Por lo tanto, se requiere un alto índice de sospecha de los médicos debido a la naturaleza inespecífica del espectro clínico, biológico y radiológico de la histoplasmosis. En áreas endémicas de la enfermedad, este cuadro clínico inespecífico hace que la tuberculosis sea el principal diagnóstico diferencial de la histoplasmosis. Numerosas publicaciones informan casos de histoplasmosis que imitan la tuberculosis y afirman que hacer este diagnóstico diferencial en el paciente de la cama es difícil; principalmente debido a la ausencia de instalaciones de diagnóstico o porque no se consideró el diagnóstico de histoplasmosis. Sin embargo, la tuberculosis y la histoplasmosis se pueden distinguir fácilmente, como se informó recientemente. Se podrían evitar numerosas muertes relacionadas con el SIDA causadas por histoplasmosis y confundidas con tuberculosis multirresistente (16).

DIAGNOSTICO

El examen directo de las diapositivas teñidas con MGG de todos los tejidos o fluidos corporales es un método de diagnóstico simple y rápido. En formas diseminadas, los

frotis obtenidos de biopsias de tejidos, aspiración de médula ósea o sangre periférica son bastante contributivos. Sin embargo, la sensibilidad varía según el tipo de muestra, la gravedad de la enfermedad y la experiencia del operador. Con resultados positivos para 50 a 75% de los pacientes, la aspiración de médula ósea es la más contributiva. Se puede realizar una tinción especial (PAS y Gomori Grocott) en patología. Estas tinciones permiten descartar los principales diagnósticos diferenciales, como *C. glabrata*, *P. marneffe*, *Leishmania*, *Trypanosoma* y otros artefactos de tinción (14).

Ciertos diagnósticos se basan en el cultivo e identificación de *Histoplasma capsulatum* a partir de cualquier tejido o fluido corporal, obtenido principalmente mediante el uso de procedimientos invasivos. El aislamiento en cultivo es lento y puede tomar varias semanas (1-6 semanas). Los medios de agar dextrosa de Sabouraud se incuban durante varias semanas entre 25 ° C y 30 ° C. La observación de macronidios y micronidios es característica, pero dado que son altamente infecciosos, esto debe realizarse en un Laboratorio de Bioseguridad (BSL) nivel 2 o un BSL 3, de acuerdo con las regulaciones del país. Siempre se debe realizar un ensayo de sonda de ADN definitivo, específico y disponible comercialmente para confirmar el diagnóstico. La laboriosa tarea de convertir la fase de moldeo en fase de levadura ya no es necesaria para la identificación definitiva de *H. capsulatum* (11).

La especificidad es del 100%, pero la sensibilidad varía entre 85 y 90% según la carga fúngica y la experiencia de laboratorio (15). Los aspirados de médula ósea producen la mayor proporción de cultivos positivos (70-90%). Para el hemocultivo periférico, los autores recomiendan en particular la técnica de lisis-centrifugación, para aumentar la sensibilidad y reducir el retraso de identificación en relación con otras técnicas (9). Para el diagnóstico de formas neuromeningeas aisladas, el diagnóstico debe basarse en otras técnicas, dada la muy baja sensibilidad del cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) (4).

La detección de anticuerpos por inmunodifusión o fijación del complemento es menos sensible en pacientes inmunocomprometidos infectados por el VIH que en pacientes inmunocompetentes (90%) (4). La serología solo es positiva en el 50-70% de los pacientes con VIH inmunocomprometidos. El aumento de los títulos de anticuerpos se

observa de 2 a 6 semanas después de la exposición y la falta de discriminación entre la infección activa y pasiva no es compatible con el tratamiento de los casos agudos. Sin embargo, la serología en LCR puede ser de interés para el diagnóstico de formas neuromeningeas (6).

La inmunodifusión es más específica pero menos sensible que la fijación del complemento. Se han reportado reacciones cruzadas con otros patógenos fúngicos, linfoma, sarcoidosis y tuberculosis (7).

La detección de *Histoplasma capsulatum* var. El antígeno circulante *capsulatum* se puede realizar con varios métodos de EIA.

La tercera generación del antígeno de *Histoplasma* MVista policlonal EIA permite la detección cuantitativa del antígeno circulante del polisacárido *Histoplasma* con una sensibilidad del 95-100% en la orina y del 92-100% en el suero (5). Los niveles de antígeno detectados son más altos en los pacientes inmunocomprometidos con una forma diseminada. Además, el nivel de antígeno parece estar correlacionado con la gravedad de la presentación clínica (admisión o no en UCI) (5). La especificidad es del 99%, y los valores predictivos positivos y negativos son del 91% y 99.5%, respectivamente (para una prevalencia del 10%) (8). En las formas pulmonares de la histoplasmosis, esta prueba puede realizarse en un líquido de lavado bronquioloalveolar con una sensibilidad del 93% (9). A pesar de la evolución de la prueba, todavía hay reacciones cruzadas con blastomycosis (90%), paracoccidioidiomycosis o peniciliosis (80%), coccidioidiomycosis (60%), aspergilosis (10%) y esporotricosis (10). Sin embargo, este método es actualmente el mejor método validado para el diagnóstico de histoplasmosis en pacientes infectados por VIH. No comercializado, apenas se usa fuera de los EE. UU. (11).

El antígeno EIA de *Histoplasma* IMMY ALPHA se comercializa desde 2006. La sensibilidad es del 71% y la especificidad es del 98% en la orina. Usando la misma técnica de detección y captura de antígenos con antígenos policlinales, se observan reacciones cruzadas similares con los patógenos fúngicos (paracoccidioidiomycosis, coccidioidiomycosis y blastomycosis) (12). Esta primera prueba parece menos utilizada,

ya que generó debates en la literatura. Sin embargo, las modificaciones recientes y el desarrollo de anticuerpos monoclonales parecen muy prometedores (16).

La Subdivisión de Enfermedades Micóticas de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) también desarrolló un método de detección de antígenos *Histoplasma* EIA con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 95% en la orina de pacientes con VIH en Guatemala. Las reacciones cruzadas solo se observaron para la paracoccidioidiomycosis. Esta prueba se usa de forma rutinaria en Colombia y actualmente se está evaluando en Guayana Shield (número de registro de ClinicalTrials.gov: NCT01884779).

Dado que la prueba MVista no puede realizarse desde el laboratorio MVista en Indianápolis, los desarrollos de la prueba EIA de IMMY y CDC son importantes porque están diseñados para mejorar los métodos de detección de *Histoplasma capsulatum* en regiones con recursos limitados donde el organismo es endémico. Donde el retraso en el diagnóstico de histoplasmosis resulta en altas tasas de mortalidad.

Se han observado falsos positivos con Platelia *Aspergillus* EIA (BioRad) en el suero del 50-70% de los pacientes con histoplasmosis confirmada (17). Esta reacción cruzada puede ser de interés en los hospitales que no tienen acceso a EIA de *Histoplasma*, tomando en consideración el contexto epidemiológico y otras causas potenciales de falsos positivos en la prueba de Platelia *Aspergillus* (7).

El diagnóstico molecular mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) proporciona resultados rápidos con buena sensibilidad y especificidad en tejidos y fluidos corporales de pacientes infectados con VIH (12 - 13). Sin embargo, su lugar en el cuidado del paciente no está claro, ya que no ha sido validado externamente y ninguno de los métodos ha sido comercializado (5 - 7). Recientemente, un ensayo de amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP), una herramienta de diagnóstico de punto de atención de bajo costo potencial, demostró el concepto de que el ensayo puede usarse para detectar el ADN de *Histoplasma* en la orina. Aun así, se justifica una evaluación adicional de este ensayo utilizando muestras de fluidos corporales de una población de pacientes mayor (15).

TRATAMIENTO

El tratamiento de *Histoplasma capsulatum* var. La infección por *capsulatum* en pacientes infectados por el VIH ha dado lugar a recomendaciones en los Estados Unidos y en Francia (17). Sin embargo, existen pocos datos recientes basados en ensayos controlados aleatorios: las recomendaciones de América del Norte de 2007 siguen siendo válidas (18).

Mientras se espera la confirmación micológica del diagnóstico de un paciente con una fuerte sospecha de histoplasmosis con o sin síntomas de gravedad, los médicos tienen dos opciones para la inducción del tratamiento: anfotericina B intravenosa (IV) o itraconazol oral. Aunque la anfotericina B es fungicida y ha demostrado su eficacia en términos de supervivencia, también es nefrotóxica. El itraconazol es fungistático y se asocia con interacciones medicamentosas que complican la atención del paciente en el contexto de una inmunosupresión profunda. Esto, sumado a la disminución de la biodisponibilidad de itraconazol en pacientes con VIH, hace que el nivel de concentración sérica recomendado sea largo y difícil de alcanzar.

En un ensayo clínico aleatorizado, la anfotericina B liposomal IV fue más efectiva que la anfotericina B desoxicolato, con una respuesta clínica más rápida, una toxicidad disminuida y una disminución de la mortalidad. Por lo tanto, para el tratamiento de inducción de presentaciones moderadamente graves y graves de histoplasmosis diseminada, la anfotericina B liposomal (3 mg / kg / día) es la estrategia recomendada durante 2 semanas o hasta la mejoría clínica. Se debe iniciar un relevo con itraconazol oral (200 mg tres veces al día durante 3 días, luego dos veces al día) durante al menos un año (18).

Para evitar las presentaciones de alto riesgo con letalidad a corto plazo, y para guiar mejor la elección del tratamiento, se llevaron a cabo estudios para identificar los factores de riesgo asociados con la histoplasmosis grave (10 - 11); estos sirven como base para la definición de severidad de histoplasmosis del 2004 por el CDC (8). Los casos

graves de histoplasmosis se definieron como pacientes que presentaban uno o más de los siguientes criterios: temperatura $> 39^{\circ}\text{C}$, presión arterial sistólica $< 90\text{ mmHg}$, presión arterial de oxígeno $< 70\text{ mmHg}$, pérdida de peso mayor que 5%, puntaje de Karnofsky < 70 , concentración de hemoglobina $< 10\text{ g / dL}$, recuentos de neutrófilos $< 1000 / \text{mm}^3$, recuento de plaquetas $< 100\ 000 / \text{mm}^3$, aspartato aminotransferasa > 2.5 veces el umbral normal, bilirrubina sérica o creatinina que excede el doble del umbral normal, concentración de albúmina $< 3.5\text{ g / dL}$, la presencia de una coagulopatía, la presencia de otra disfunción orgánica o meningitis confirmada [8]. Esta definición parece escasamente utilizada en la rutina, y no hay puntaje de gravedad disponible para guiar a los médicos en sus elecciones terapéuticas.

En las formas graves de histoplasmosis, a menudo se describe la insuficiencia renal: asociada con insuficiencia multiorgánica o secundaria a la nefrotoxicidad por anfotericina B. Por lo tanto, los médicos tienden a cambiar a itraconazol para no agravar la insuficiencia renal. Sin embargo, el mal pronóstico de estas presentaciones clínicas justifica la continuación del fármaco más eficaz, la anfotericina B, a pesar de su nefrotoxicidad. En la mayoría de los casos, la función renal se restablece ad integrum, a pesar del uso de este tratamiento nefrotóxico (18).

Para casos no severos, itraconazol es el tratamiento de primera línea con el mismo protocolo que el anterior. La respuesta es positiva en el 85% de los casos (12).

Se recomienda la vigilancia de las concentraciones de itraconazol, especialmente cuando se sospechan interacciones medicamentosas (particularmente con inhibidores de la proteasa, efavirenz o rifampicina). La vigilancia de las concentraciones séricas debe tener lugar 7-15 días después del inicio. En una muestra de sangre al azar, la concentración sérica de itraconazol debe ser $> 1\text{ }\mu\text{g / ml}$ (13). En términos de absorción intestinal, la formulación de jarabe de itraconazol, prescrita en un paciente en ayunas, parece preferible y mejor tolerada que las cápsulas prescritas durante una comida (7).

La evaluación de la eficacia del tratamiento con la monitorización regular de las concentraciones de antígenos de Histoplasma en suero y en orina utilizando el EIA del antígeno MV Histoplasma solo está disponible y se recomienda en los EE. UU. (6 - 7).

Para los países donde esta prueba no está disponible, bajo ciertas condiciones, especialmente el conocimiento de la epidemiología local de las infecciones fúngicas de reacción cruzada, ciertos autores consideran el uso de Platelia Aspergillus EIA (BioRad) para controlar la eficacia terapéutica de los antifúngicos (7).

Las presentaciones pulmonares agudas no diseminadas en pacientes infectados por VIH con recuentos de $CD4 > 300 / mm^3$ se tratan como individuos inmunocompetentes (8).

La histoplasmosis confirmada asociada al VIH neuro meningeal se trata inicialmente con anfotericina B liposomal IV (5 mg / kg / día) durante 4-6 semanas. Un relevo con itraconazol oral de 200 mg de dos a tres veces por día se instaure durante al menos un año, y hasta la normalización de las anomalías del LCR (3 - 5).

El posaconazol oral y el voriconazol se consideran tratamientos de segunda línea para la histoplasmosis diseminada no grave. (6 - 7). El fluconazol es menos efectivo que el itraconazol, pero se puede utilizar como tratamiento de segunda línea en pacientes intolerantes al itraconazol a una dosis de 800 mg / día (10 - 14).

3. MATERIALES Y METODOS: CAPITULO III

3.1 METODOLOGIA PARA EL ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Se obtuvieron los datos de los pacientes encuestados, para determinar la prevalencia de histoplasmosis en pacientes VIH con diagnóstico confirmado por punción aspirativa de médula ósea. considerando las variables obtenidas con las encuestas realizadas a los pacientes del Hospital de infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

Respecto a las herramientas estadísticas, se utilizó estadística de frecuencia. Para la presentación de las conclusiones, se utilizaron tablas y gráficos (barras), en el cual se registraron los datos, detallándonos una base organizada y sistematizada lista para producir informes que faciliten el análisis.

3.2 CARACTERIZACIÓN DE LA ZONA DE TRABAJO

El trabajo investigativo se realizó en el área de consulta externa del hospital de infectología “Dr. Jose Daniel Rodríguez Maridueña”. El Hospital se encuentra ubicado en la ciudad de Guayaquil en las calles Jose Mascote y Julian Coronel.

3.3 UNIVERSO Y MUESTRA

Pacientes con histoplasmosis y VIH con diagnostico confirmado por punción aspirativa de medula ósea que acuden a la consulta externa en el hospital de infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña durante el periodo 2015 – 2016. El período en que se realizó la encuesta fue de diciembre 2015- diciembre 2016

3.4 VIABILIDAD

Nuestra viabilidad en esta investigación es óptima, tanto por la capacidad del investigador junto al trabajo realizado para alcanzar los objetivos planteados, así mismo se contó con suficiente muestra, método y material que con la ayuda del profesional especializado como docentes y colaboradores, pudieron realizarse.

3.5 DEFINICION DE LAS VARIABLES DE INVESTIGACION

3.5.1 CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes mayores de edad 18 dieciocho años con diagnostico confirmado por punción aspirativa de medula ósea durante el periodo citado en el presente estudio.

3.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con trastornos neuropsiquiátricos.
- Pacientes que no firmen el consentimiento informado.

3.6 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Para la elaboración de este trabajo de titulación nos basamos en una investigación descriptiva cualitativa y cuantitativa cuyo objetivo principal fue determinar la prevalencia de histoplasmosis en pacientes VIH con diagnóstico confirmado por punción aspirativa de medula ósea en el hospital de infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

3.7 RECURSOS HUMANOS Y FÍSICOS

Los recursos humanos, personal del Hospital de Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña que de diversos modos participaron en la elaboración de este trabajo de titulación.

Los recursos físicos que se utilizaron en esta investigación fueron:

- Computador de escritorio DELL.
- Computador Portátil Sony.
- Tablet Nexus Asus.
- Impresora Lexmark.
- Libros, Artículos, Revistas, Documentación respectiva.
- Transporte.

3. 8 INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN Y RECOLECCION DE LA DATA

Se emplearon encuestas diseñadas para determinar la prevalecía de histoplasmosis confirmada por punción aspirativa de medula ósea en los pacientes que participaron de la investigación.

Toda la información que se obtuvo se procesó en ordenadores computarizados, utilizando programas estandarizados, básicos y avanzados como: Microsoft Word, Microsoft Excel, SPSS, así como procesadores recolectores y tabuladores de la información detallada, exponiendo los productos finales alcanzados en tablas, barras y gráficos.

3.9 OPERACIONALIZACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

Para la recopilación de los datos, usamos un cuestionario diseñado para determinar la prevalencia de histoplasmosis en pacientes VIH con diagnóstico confirmado por punción aspirativa de médula ósea. El esquema del cuestionario se elaboró basándonos en la información disponible, destreza y recomendaciones de colaboradores profesionales de salud que laboran en el Hospital de infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña, tomando en cuenta factores sociales, culturales y espirituales de nuestro país

3.10 CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Se requirió la firma del consentimiento informado para ejecutar las encuestas a los pacientes solicitados para nuestra investigación, previa explicación y detalle de la misma. Los datos recolectados utilizaron bajo la modalidad de confidencial y considerando la voluntad de participar o no en la presente investigación.

CAPÍTULO IV

4.1 RESULTADOS

La investigación se realizó en el Hospital de infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña en el área de consulta externa, el total de pacientes encuestados con el que se llevó a cabo la investigación fue de 100.

Las edades de los pacientes encuestados oscilan entre los 18 y los 60 años de edad, 3.2% son personas entre un rango de edad de 18 a 20 años, 7.9% está entre los 21 a 25 años,

11.1% pertenece al rango de 26 a 30 años, 15.9% de 31 a 35 años, 20.6 % de 36 a 40 años, 20.6% está entre 41 a 45 años, 12.7% de 46 a 50 años, 4.8% de 51 a 55 años, 1.6% de 56 a 60 años y 1.8% mayores de 60 años. **(GRÁFICO 1)**

Tabla 1 EDAD DE PACIENTES

EDAD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	18-20	2	3,2	3,2	3,2
	21-25	5	7,9	7,9	11,1
	26-30	7	11,1	11,1	22,2
	31-35	10	15,9	15,9	38,1
	36-40	31	20,6	20,6	58,7
	41-45	32	20,6	20,6	79,4
	46-50	8	12,7	12,7	92,1
	51-55	3	4,8	4,8	96,8
	56-60	1	1,6	1,6	98,4
	MAS DE 60	1	1,6	1,6	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

GRAFICO 1

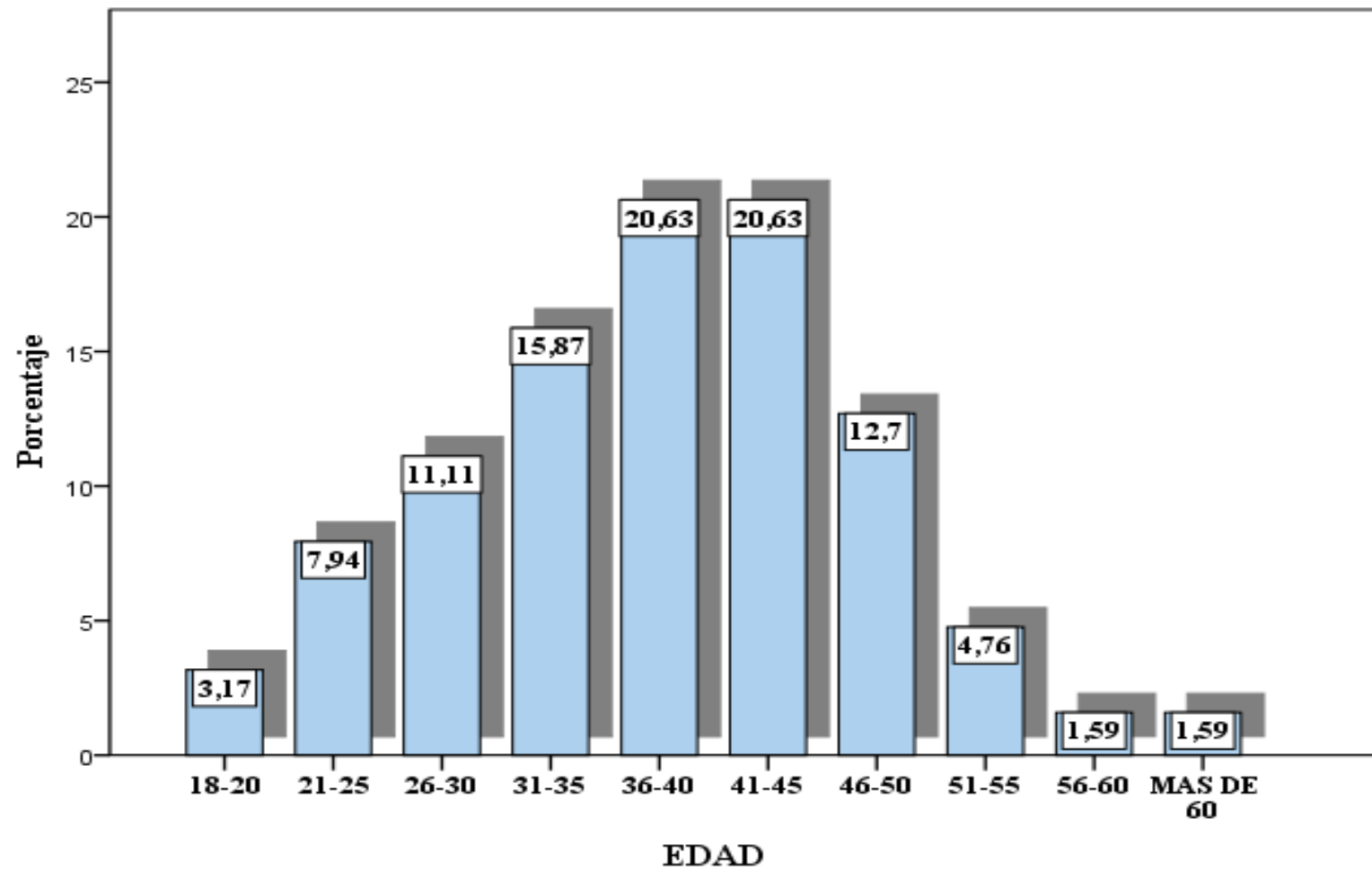


Ilustración 1 PACIENTES POR EDAD

Tabla 2 SEXO DE LOS PACIENTES

SEXO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
MASCULINO	64	71,4	71,4	71,4
FEMENINO	36	28,6	28,6	100,0
Total	100	100,0	100,0	

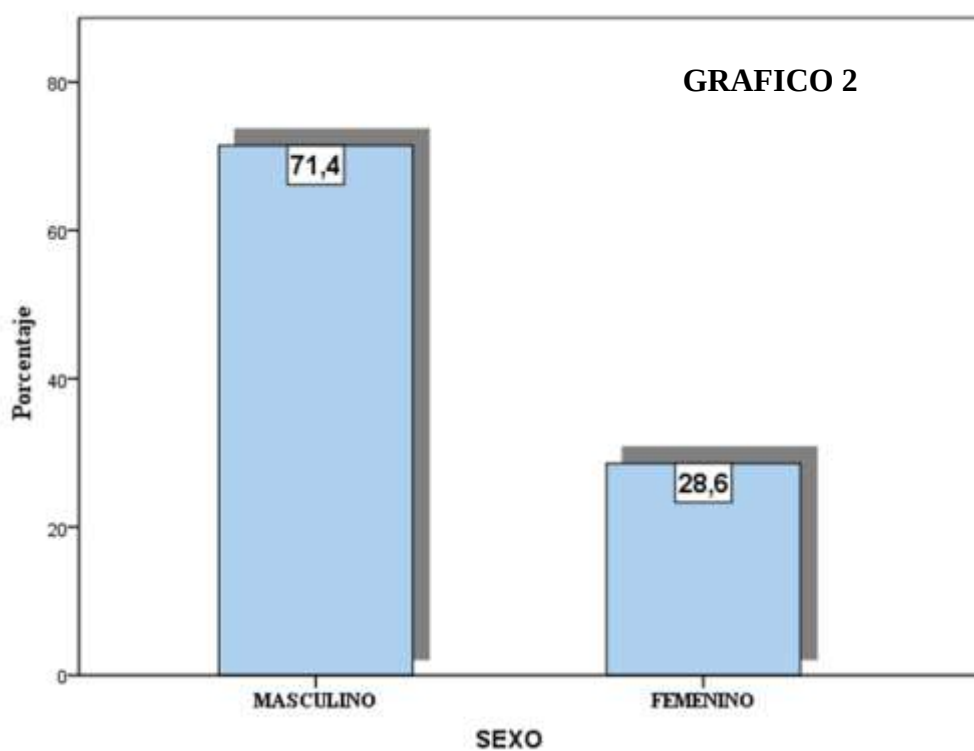


Ilustración 2 SEXO DE LOS PACIENTES

En cuanto a la prevalencia relacionada con el sexo de los pacientes encuestados el 71.4% de nuestra muestra pertenecían al sexo Masculino/Hombres mientras que el 28.6% pertenecían al sexo Femenino/Mujeres. **(GRÁFICO 2)**

Tabla 3 NIVEL DE ESTUDIO DE LOS PACIENTES

NIVEL DE ESTUDIO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	PRIMARIA	3	4,8	4,8	4,8
	SECUNDARIA	72	55,6	55,6	60,3
	SUPERIOR	25	39,7	39,7	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

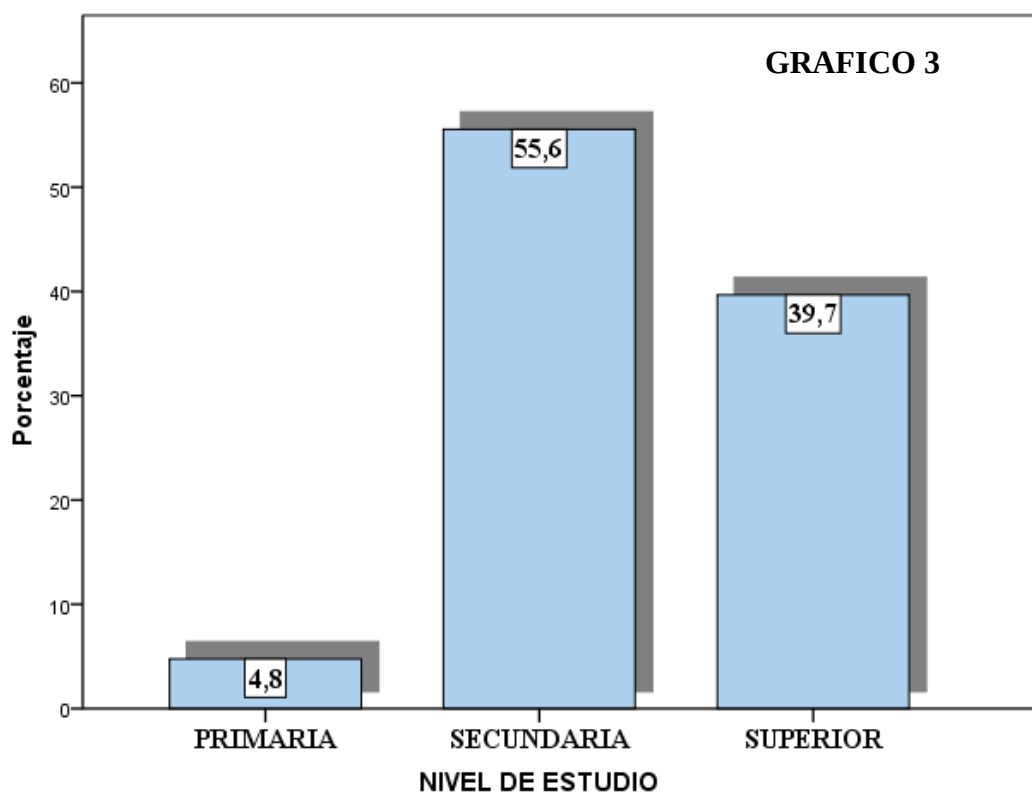


Ilustración 3 NIVEL DE ESTUDIO DE LOS PACIENTES

Cuando nos planteamos la variable de acuerdo a la instrucción o tipo de educación de nuestros encuestados el 55.6% que participaron en la investigación eran de instrucción secundaria, en segundo lugar el 4.8% de instrucción primaria y así mismo encontramos un nivel de instrucción superior representada por el 39.7%. **(GRAFICO 3)**

Tabla 4 ESTADO CIVIL DE LOS PACIENTES

ESTADO CIVIL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SOLTERO	6	9,5	9,5	9,5
	CASADO	71	54,0	54,0	63,5
	UNION LIBRE	12	19,0	19,0	82,5
	DIVORCIADO	9	14,3	14,3	96,8
	VIUDO	2	3,2	3,2	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

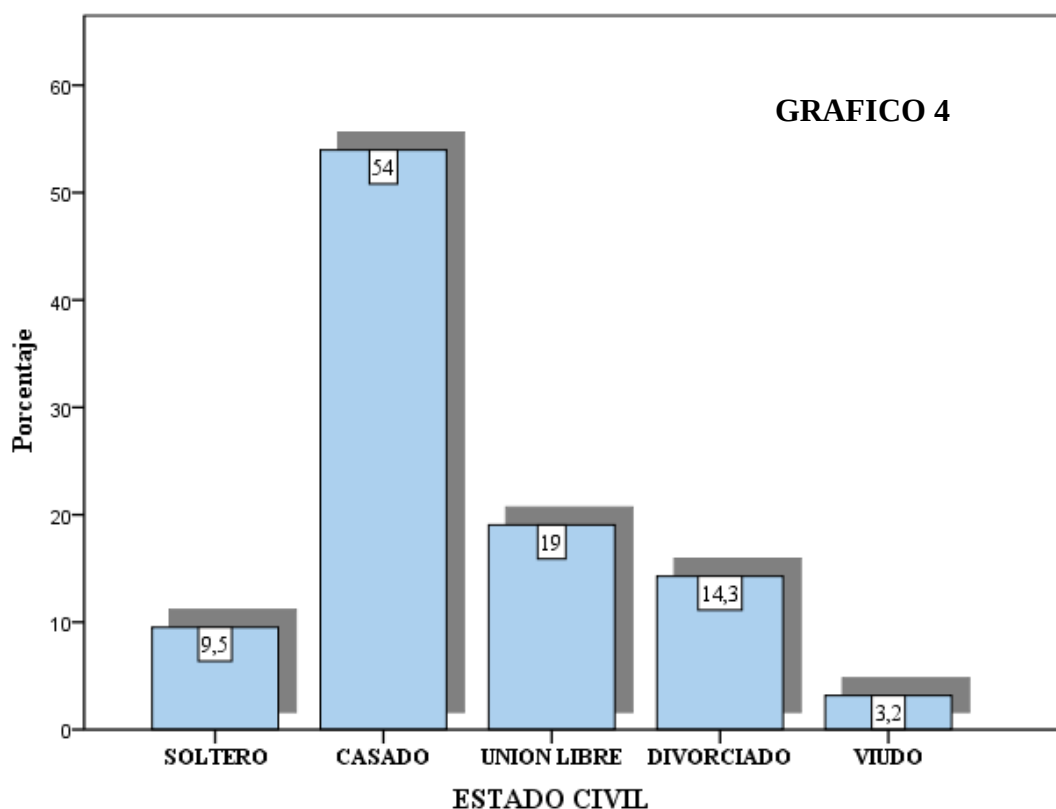


Ilustración 4 ESTADO CIVIL DE LOS PACIENTES

En cuanto al estado civil de los encuestados que participaron en la investigación representan como solteros el 9.5%, seguidos de los casados el 54.0%, luego con parejas en unión libre el 19.0%, también divorciados el 14.3% y el 3.2% catalogados como viudos. **(GRÁFICO 4)**

Tabla 5 PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES

PROCEDENCIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	URBANA	76	90,5	90,5	90,5
	RURAL	24	9,5	9,5	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

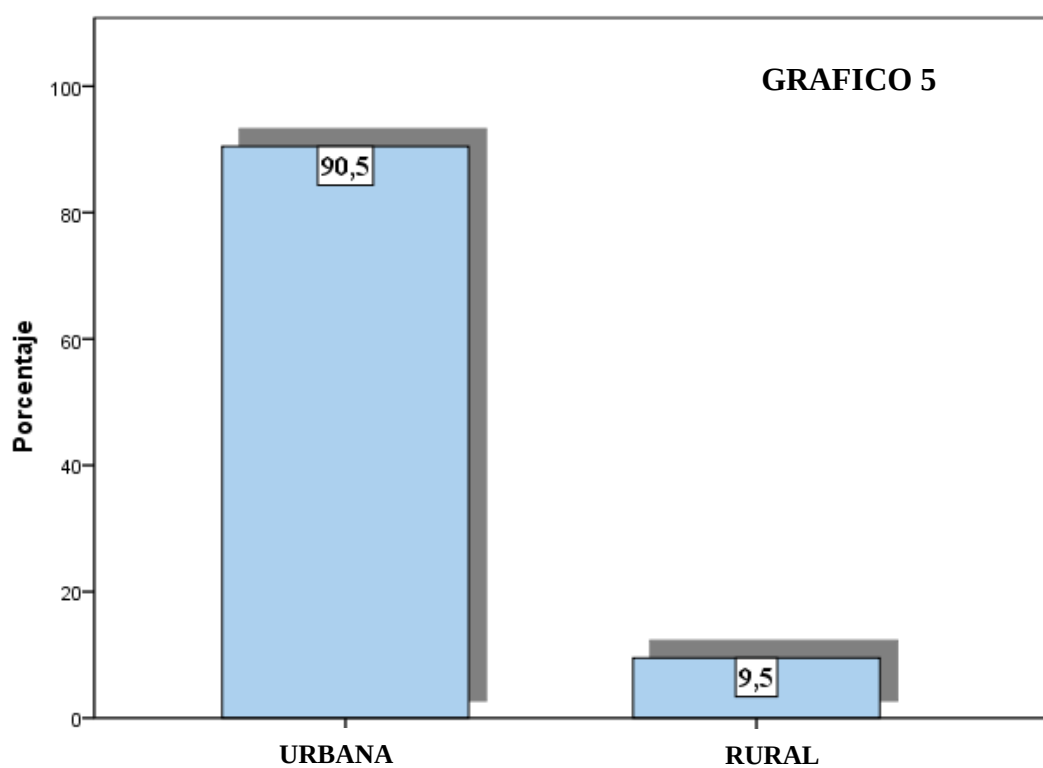


Ilustración 5 PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES

También quisimos hacer énfasis en la ubicación geográfica de nuestros participante, siendo así el 90.5% de los encuestados proceden de una zona urbana, mientras que el 9.5% de una zona rural. **(GRAFICO 5)**

Tabla 6 RESPECTO A SU DIAGNOSTICO DEL VIH DE LOS PACIENTES

RESPECTO A SU DIAGNOSTICO DEL VIH

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	R	75	88,9	88,9	88,9
	C	25	11,1	11,1	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

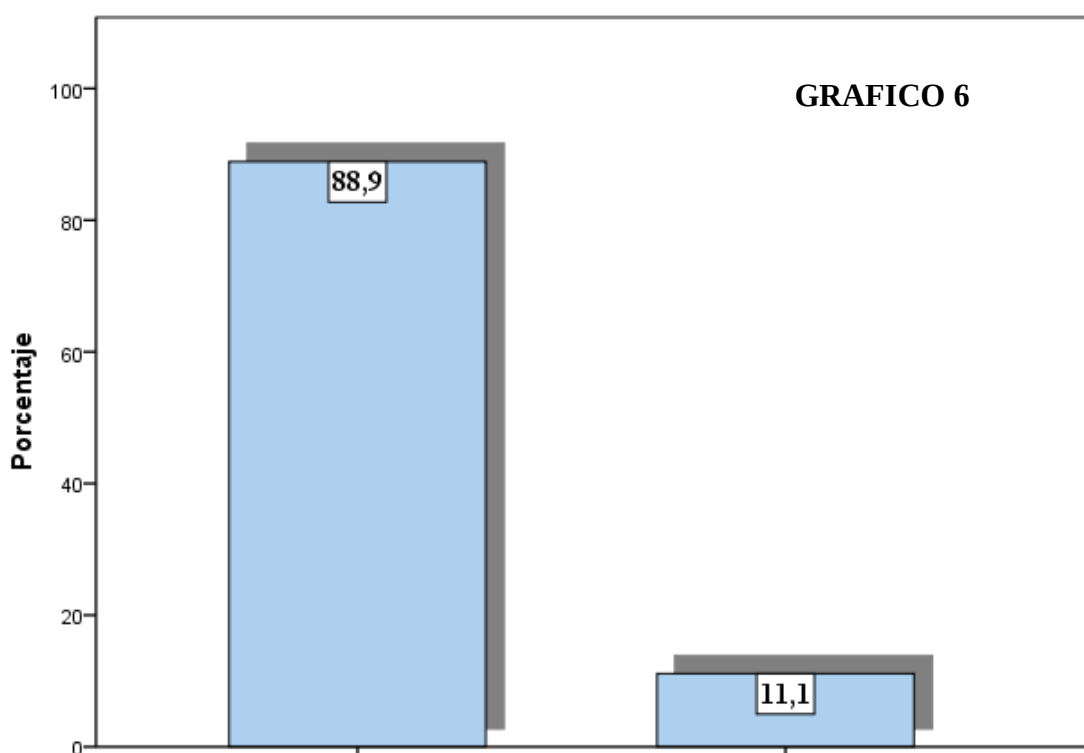


Ilustración 6 RESPECTO A SU DIAGNOSTICO VIH DE LOS PACIENTES

Respecto al diagnóstico del virus el 88.9% de los encuestados participantes en la investigación eran pacientes con un reciente diagnóstico de la enfermedad causada por el virus, y el 11.1% ya eran portadores que conocían de su infección desde antes. (GRÁFICO 6)

Tabla 7 DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS DE LOS PACIENTES

¿SU DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS FUE MEDIANTE PUNCION Y ASPIRADO DE MEDULA OSEA?

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos SI	80	96,8	96,8	96,8
NO	20	3,2	3,2	100,0
Total	100	100,0	100,0	

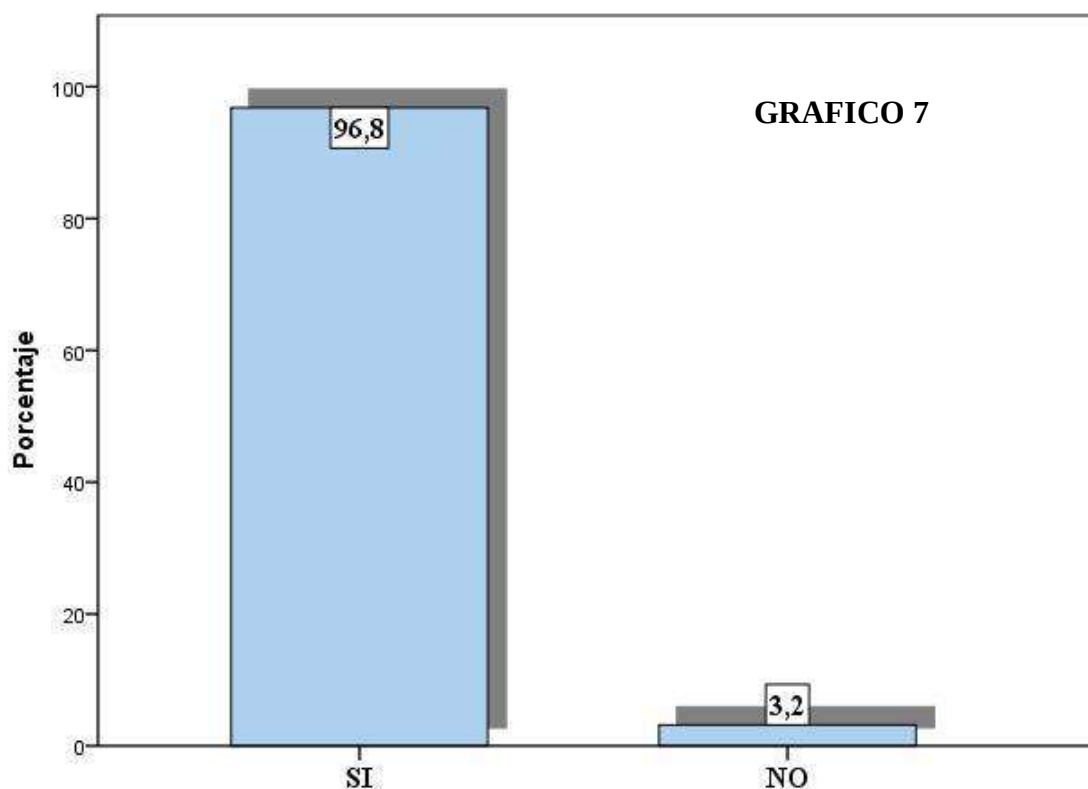


Ilustración 7 DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS DE LOS PACIENTES

Si nos enfocamos en el diagnóstico de histoplasmosis mediante punción aspirado de medula ósea, el 96.8 % de los encuestados fueron diagnósticos confirmados por punción aspirativa de medula ósea mientras que el 3.2% no fue confirmado. **(GRAFICO 7)**

Tabla 8 DIAGNOSTICO DE OTRA ENFERMEDAD

¿LE FUE DIAGNOSTICADA OTRA ENFERMEDAD JUNTO A LA HISTOPLASMOSIS?

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos SI	26	12,7	12,7	12,7
NO	74	87,3	87,3	100,0
Total	100	100,0	100,0	

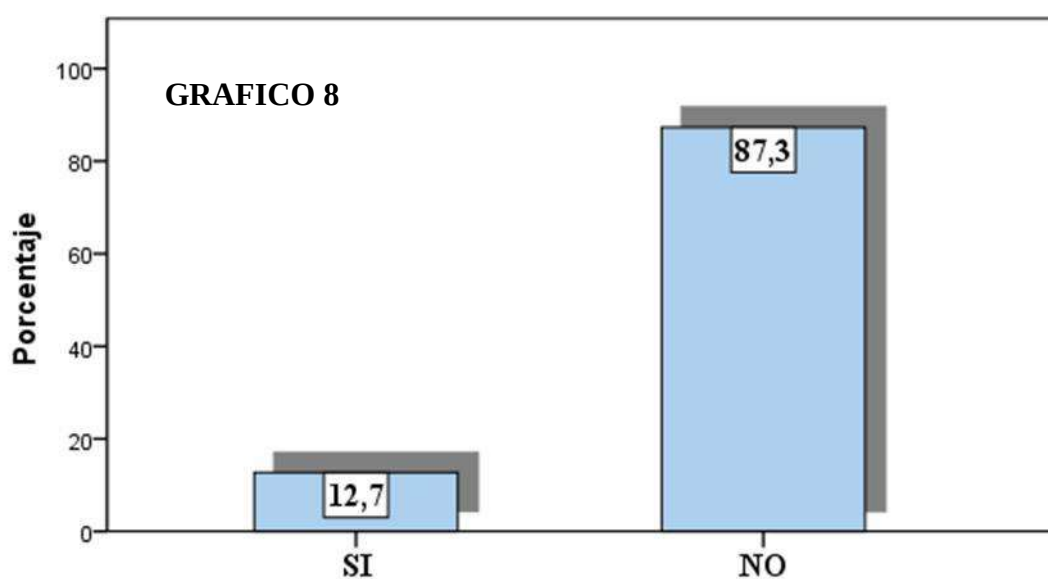


Ilustración 8 DIAGNOSTICOS DE OTRAS ENFERMEDADES DE LOS PACIENTES

Cuando planteamos la variable respecto a si fue diagnosticada otra enfermedad junto a la histoplasmosis, solo el 12.7 % padeció de histoplasmosis con otra enfermedad concomitante y el 87.3% no la padeció. **(GRAFICO 8)**

Tabla 9 NOMBRE DE LA OTRA ENFERMEDAD QUE POSEEN

SI SU RESPUESTA ANTERIOR FUE SI, RESPONDA ¿CUAL ES?

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
NEUMONIA	3	4,8	4,8	4,8
CRIPTOCOCOSIS	25	11,1	11,1	15,9
CRIPTOSPORIDIASIS	4	6,3	6,3	22,2
TB. PULMONAR	63	69,8	69,8	92,1
TB. EXTRAPUL	2	3,2	3,2	95,2
OTRAS	1	1,6	1,6	96,8
NO RECUERDA	2	3,2	3,2	100,0
Total	100	100,0	100,0	

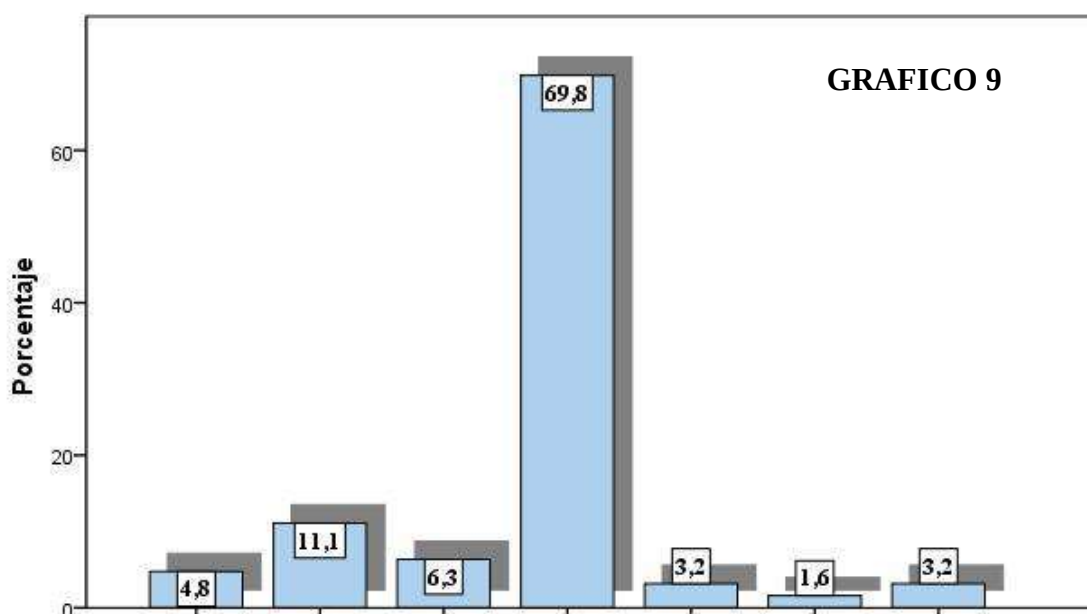


Ilustración 9 NOMBRES DE LAS OTRAS ENFERMEDADES

Una pregunta enlazada con la anterior fue la de la enfermedad diagnóstica junto a la histoplasmosis, siendo así el 4.8 % de los encuestados presentaron neumonía, el 11.1% criptococosis, el 6.3% **criptosporidiasis**, tuberculosis pulmonar con un 69.8%, 3.2% tuberculosis extrapulmonar, 1.6% otras, 3.2% no recuerda (**GRAFICO 9**)

4.2 DISCUSION

Examen microscópico directo de muestras como aspirado bronquial, médula ósea, biopsia o frotis de sangre periférica (especialmente la capa leucocítica), después de tinción con Giemsa, May-Grünwald Giemsa (MGG), Wright, ácido peryódico de Schiff (PAS) o Gomori methenamine silver, es la prueba más simple, rápida, menos costosa pero relativamente contributiva con una sensibilidad de menos del 50% . Histoplasma capsulatum var capsulatum (Hcc) aparece como pequeños cuerpos circulares u ovalados intracelulares de 1-4 μm de diámetro, con un halo claro reconocible alrededor de una cromatina teñida central o excéntrica, pero puede confundirse con Candida glabrata, Penicillium marneffeii, Pneumocystis (carinii) jiroveci, Toxoplasma gondii, Leishmania donovani, artefacto de tinción y Cryptococcus neoformans.

La falta de instalaciones de salud y las bajas condiciones financieras exponen a los individuos a la automedicación en caso de fiebre, sin que se detecte la enfermedad. La histoplasmosis se diagnostica erróneamente y su prevalencia es desconocida debido a la falta de instalaciones para los laboratorios de micología. Estas situaciones aumentan el riesgo de muerte, subestiman los casos de DH y SIDA en la etapa terminal y, por lo tanto, retrasan la configuración de reglas eficientes de lucha contra esta enfermedad infecciosa emergente. Por lo tanto, parece obligatorio para los médicos, en el África subsahariana, descartar sistemáticamente la DH, la malaria, la tuberculosis y la infección por VIH en caso de fiebre persistente asociada a una pérdida de peso grave.

5.1 CONCLUSIÓN

CAPÍTULO V

Hoy en día, la carga real de la histoplasmosis no se conoce, solo se basa en estimaciones y no en datos duros. La histoplasmosis sigue siendo un problema de salud pública durante la era de HAART, especialmente en personas infectadas por el VIH. La declaración médica de iceberg micológico, escrita hace 40 años, todavía está en curso en todo el mundo. Fuera de los centros de investigación o centros de referencia para el diagnóstico de histoplasmosis, en la mayoría de los países donde es endémica, la enfermedad sigue siendo confundida con tuberculosis o descuidada. Todavía hay necesidades de investigación y logros a los que apuntar para comprender mejor, diagnosticar y tratar a las personas infectadas con *H. capsulatum*. "Conoce tu epidemia, conoce tu respuesta"; es hora de actuar contra la histoplasmosis

5.2 RECOMENDACIÓN

La terapia de mantenimiento (profilaxis secundaria) usa itraconazol oral 200 mg / día. Debe continuar de por vida si la inmunosupresión persiste o si la histoplasmosis recae a pesar de un tratamiento apropiado. La profilaxis primaria con itraconazol (200 mg

diarios) se recomienda en pacientes infectados por VIH con recuentos de células CD4 <150 células / mm³ en áreas específicas de endemidad donde la incidencia de histoplasmosis es > 10 casos por 100 pacientes-año. EE. UU. Es la única zona endémica que recomienda la profilaxis primaria contra la histoplasmosis en individuos inmunodeprimidos, una estrategia que recientemente ha demostrado ser rentable, especialmente en entornos de ingresos bajos y medios.

Recientemente, se han publicado inquietudes sobre viajeros inmunosuprimidos. Estos pacientes representan un grupo creciente de viajeros, por negocios o turismo. Las personas con inmunodeficiencia celular grave, como la infección avanzada por VIH, presentan el mayor riesgo de infecciones fúngicas. Por lo tanto, una visita sistemática en una clínica de viajes para pacientes inmunocomprometidos que viajan a los trópicos asegura que se comprenden los riesgos específicos de adquirir infecciones por hongos (y otros). Cuando los huéspedes inmunocomprometidos regresan a su área de residencia, una neumonía febril potencialmente no grave, documentada no bacteriológicamente, con o sin signos de diseminación (lesiones cutáneas, citopenia) debe alertar sobre la infección por hongos adquirida en el viaje, incluso años después del regreso. El nódulo subcutáneo localizado también se puede atribuir a una infección por hongos. Finalmente, los médicos en enfermedades infecciosas deben conocer los principales patrones clínicos de la infección por hongos adquirida en el viaje, así como los hongos involucrados, y los factores de riesgo de acuerdo con el área geográfica visitada.

6. BIBLIOGRAFIA

CAPÍTULO VI

1. Pan B, Chen M, Pan W, Liao W. Histoplasmosis: a new endemic fungal infection in China? Review and analysis of cases. *Mycoses*. 2013
2. Homei A, Worboys M. Fungal Disease in Britain and the United States 1850-2000 *Mycoses and Modernity*. 2013/11/15 ed. Centre for the History of Science TaM, University of Manchester, England (<http://chstm.manchester.ac.uk>), editor. Manchester, England: Palgrave Macmillan; 2013.
3. Nacher M, Adenis A, Aznar C, Blanchet D, Vantilcke V, Demar M, et al. How Many Have Died from Undiagnosed Human Immunodeficiency Virus-Associated Histoplasmosis, A Treatable Disease? Time to Act. *Am J Trop Med Hyg*. 2013
4. Myint T, Al-Hasan MN, Ribes JA, Murphy BS, Greenberg RN. Temporal Trends, Clinical Characteristics, and Outcomes of Histoplasmosis in a Tertiary Care Center in Kentucky, 2000 to 2009. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2013.
5. Nacher M, Adenis A, Mc Donald S, Do Socorro Mendonca Gomes M, Singh S, Lopes Lima I, et al. Disseminated Histoplasmosis in HIV-Infected Patients in South America: A Neglected Killer Continues on Its Rampage. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013
6. Smith JA, Jt R, Kauffman CA. Cutaneous manifestations of endemic mycoses. *Curr Infect Dis Rep*. 2013
7. Skillman D, Davis B, Harris JR, Nett RJ. Histoplasmosis in a state where it is not known to be endemic—Montana, 2012–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013
8. Allard A, Décarie D, Grenier JL, Lacombe MC, Levac F. Histoplasmosis outbreak associated with the renovation of an old house - Quebec, Canada, 2013
9. Cruz R. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* Darling. *Rev chilena Infectol*. 2013
10. Gopalakrishnan R, Nambi PS, Ramasubramanian V, Abdul Ghafur K, Parameswaran A. Histoplasmosis in India: truly uncommon or uncommonly recognised? *J Assoc Physicians India*. 2012

11. Moquet O, Blanchet D, Simon S, Veron V, Michel M, Aznar C. Histoplasma capsulatum in Cayenne. Mycopathologia: French Guiana; 2012.
12. Hanf M, Adenis A, Carme B, Couppie P, Nacher M. Disseminated Histoplasmosis Seasonal Incidence Variations: A Supplementary Argument for Recent Infection? J AIDS Clin Res. 2012
13. Adenis A, Nacher M, Hanf M, Basurko C, Dufour J, Huber F, et al. Tuberculosis and Histoplasmosis among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: A Comparative Study. Am J Trop Med Hyg. 2014.
14. Theel ES, Jespersen DJ, Harring J, Mandrekar J, Binnicker MJ. Evaluation of an Enzyme Immunoassay for Detection of Histoplasma capsulatum Antigen from Urine Specimens. J Clin Microbiol. 2013.
15. Zhang X, Gibson B, Jr., Daly TM. Evaluation of commercially available reagents for the diagnosis of Histoplasmosis infection in immunocompromised patients. J Clin Microbiol. 2013.
16. Riviere S, Denis B, Bougnoux ME, Lanternier F, Lecuit M, Lortholary O. Serum Aspergillus galactomannan for the management of disseminated histoplasmosis in AIDS. Am J Trop Med Hyg. 2012
17. Scheel CM, Zhou Y, Theodoro RC, Abrams B, Balajee SA, Litvintseva AP. Development of a Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Detection of Histoplasma capsulatum DNA in Clinical Samples. J Clin Microbiol. 2013
18. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.; 2013
19. Nacher M, Adenis A, Basurko C, Vantilcke V, Blanchet D, Aznar C, et al. Primary prophylaxis of disseminated histoplasmosis in HIV patients in French Guiana: arguments for cost effectiveness. Am J Trop Med Hyg. 2013
20. Lortholary O, Charlier C, Lebeaux D, Lecuit M, Consigny PH. Fungal infections in immunocompromised travelers. Clin Infect Dis. 2013

21. Adenis A, Nacher M, Hanf M, HIV associated histoplasmosis earl mortality and incidence 2014
22. Sánchez S, Zambrano D, García M, Bedoya C, Fernández CM, Illnait Zaragoz MT. Caracterización molecular de *Cryptococcus neoformans* aislados de pacientes con VIH. Guayaquil, Ecuador. Biomédica 2016
23. Lugo L, Figueredo A, Miquilareno M, Silva M, Rodriguez Morales A. Respuesta a la terapia antirretroviral altamente activa en pacientes de 50 años de edad o más viviendo con infección VIH/SIDA. Gac Méd Caracas 2012
24. Hagen F, Khayhan K, Theelen B, Kolecka A, Polacheck I, Sionov E, et al. Recognition of seven species in the histoplasmosis. Fungal Genet Biol. 2015
25. Cattana ME, Tracogna MF, Fernández MS, Rey MC, Sosa MA, Giusiano GE. Genotipificación de aislamientos clínicos del complejo histoplasma obtenidos en el Hospital «Dr. Julio C. Perrando, de la ciudad de Resistencia (Chaco, Argentina). Rev. Arg de Microbiol. 2013
26. Antinori S. New Insights into HIV/SIDA – Associated Cryptococcosis. ISRN AIDS. 2013
27. Bonifaz Trujillo JA. Micología Médica Básica. Micosis Profundas o Sistémicas: Histoplasmosis, 4° ED. México DF; 2012
28. Wang H, Wolock TM, Carter A, Nguyen G, Kyu HH, Gakidou E, Coates MM. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980 - 2015. Lancet Hiv 2016
29. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Ending AIDS Progress towards the 90–90–90 targets. GLOBAL AIDS UPDATE , 2017
30. Meulbroek M, Ditzel E, Saz J, Taboada H, Pérez F, Carrillo A, et al. BCN Checkpoint, a community-based centre for men who have sex with men in Barcelona, Catalonia, Spain, shows high efficiency in HIV detection and linkage to care. HIV Med 2013

ANEXOS

ENCUESTA CONFIDENCIAL

Esta encuesta será realizada con fines investigativos, serán tratadas de forma confidencial.

Participo voluntariamente proporcionando información fidedigna.

EDAD

18-20		41-45	
21-25		46-50	
26-30		51-55	
31-35		56-60	
36-40		Más de 60	

ESTADO CIVIL

SOLTERO(A)		DIVORCIADO(A)		UNIÓN LIBRE	
CASADO(A)		VIUDO(A)			

SEXO

Masculino		Femenino	
-----------	--	----------	--

¿QUÉ NIVEL DE ESTUDIO FINALIZO?

NINGUNA	
PRIMARIA (ESCUELA)	
SECUNDARIA (COLEGIO)	
SUPERIOR (UNIVERSIDAD)	

PROCEDENCIA

URBANA		RURAL	
--------	--	-------	--

RESPECTO A SU DIGNOSTICO DEL VIH

RECIENTE		CONOCIDO	
----------	--	----------	--

¿SU DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS FUE MEDIANTE PUNCION Y ASPIRADO DE MEDULA OSEA? (SE EXPLICA EL PROCEDIMIENTO AL PACIENTE)

SI	
NO	

¿LE FUE DIAGNOSTICADA OTRA ENFERMEDAD JUNTO A LA HISTOPLASMOSIS?

SI		NO	
-----------	--	-----------	--

SI SU RESPUESTA ANTERIOR FUE SI, RESPONDA ¿CUAL ES?

NEUMONIA		TB. EXTRAPUL	
CRIPTOCOCOSIS		OTRAS	
CRIPTOSPORIDIASIS		NO RECUERDA	
TB. PULMONAR			