



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

TEMA:

HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES CON VIH, CARACTERIZACION CLINICA, METODOS DIAGNOSTICOS Y COMPLICACIONES.

ESTUDIO A REALIZAR EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA DR. JOSE DANIEL RODRIGUEZ MARIDUEÑA, PERIODO 2014 – 2015.

**TRABAJO DE TITULACION PRESENTADO COMO REQUISITO
PARA OPTAR POR EL TITULO DE MEDICO.**

AUTOR:

BACILIO VILLON MAGNO ANTONIO

TUTORA ACADEMICA:

DRA. VIOLETA VALLEJO

AÑO 2015 – 2016

GUAYAQUIL - ECUADOR



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior, Ciencia,
Tecnología e Innovación

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS

TITULO Y SUBTITULO: HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES CON VIH, CARACTERIZACION CLINICA, METODOS DIAGNOSTICOS Y COMPLICACIONES. ESTUDIO A REALIZAR EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA DR. JOSE DANIEL RODRIGUEZ MARIDUEÑA, PERIODO 2014 – 2015.		
AUTOR/ES: BACILIO VILLON MAGNO ANTONIO	REVISORES: DRA. VIOLETA VALLEJO	
INSTITUCIÓN: Universidad de Guayaquil	FACULTAD: Facultad de Ciencias Medicas	
CARRERA: Medicina		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	N. DE PAGS:	
ÁREAS TEMÁTICAS:		
PALABRAS CLAVE:		
RESUMEN: El propósito de este trabajo de titulación es caracterizar clínicamente los métodos diagnósticos y complicaciones de Histoplasmosis en pacientes con VIH en el Hospital de Infectología José D. Rodríguez M. durante el periodo 2014 – 2015. Con los datos de la tabla 1 y tomando en cuenta el universo y número de pacientes atendidos en el Hospital de Infectología DR José Daniel Rodríguez Maridueña durante el periodo 2014 – 2015 es de 180 casos confirmados de un universo de 3877 pacientes atendidos por diferentes causas.		
N. DE REGISTRO (en base de datos):	N. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		
ADJUNTO URL (tesis en la web):		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR/ES: BACILIO VILLON MAGNO ANTONIO	Teléfono: 0969387236	E-mail: blancabaciliovillon@hotmail.com
CONTACTO EN LA INSTITUCION:	Nombre:	
	Teléfono:	
	E-mail:	

CERTIFICADO DEL TUTOR.

EN MI CALIDAD DE TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACION PARA OPTAR POR EL TITULO DE MEDICO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL.

CERTIFICO QUE: HE DIRIGIDO Y REVISADO EL TRABAJO DE TITULACION DE GRADO PRESENTADO POR EL SR. BACILIO VILLON MAGNO ANTONIO.

CUYO TRABAJO DE TITULACION ES HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES CON VIH, CARACTERIZACION CLINICA, METODOS DIAGNOSTICOS Y COMPLICACIONES.

ESTUDIO A REALIZAR EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA DR. JOSE DANIEL RODRIGUEZ MARIDUEÑA, PERIODO 2014 – 2015.

REVISADO Y CORREGIDO QUE FUE EL TRABAJO DE TITULACION, SE APROBÓ EN SU TOTALIDAD, LO CERTIFICO:

DRA. VIOLETA VALLEJO.

TUTOR.



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

Este Trabajo de Titulación cuya autoría corresponde a BACILIO VILLON MAGNO ANTONIO, ha sido aprobado, luego de su defensa publica, en la forma presente por el Tribunal Examinador de Grado Nominado por la Escuela de Medicina, como requisito parcial para optar por el título de Médico.

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

SECRETARIA
ESCUELA DE MEDICINA

CERTIFICADO GRAMATICO

GIOCONDA ELIZABETH QUILUMBA CATAÑA, Licenciada en Ciencias de la Educación y profesora de segunda enseñanza en la especialización de lengua y literatura con el registro del SENESCYT N° 1005-10-1014388, por medio del presente tengo a bien **CERTIFICAR:** Que he revisado la redacción, estilo y ortografía de la tesis de grado realizado por el Sr. BACILIO VILLON MAGNO ANTONIO, previo a la obtención del título de MEDICO.

Tema de tesis HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES CON VIH, CARACTERIZACION CLINICA, METODOS DIAGNOSTICOS Y COMPLICACIONES.

ESTUDIO A REALIZAR EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA DR. JOSE DANIEL RODRIGUEZ MARIDUEÑA, PERIODO 2014 – 2015.

Trabajo de investigación que ha sido escrito de acuerdo a las normas ortográficas y de sintaxis vigente.

GIOCONDA ELIZABETH QUILUMBA CATAÑA

CI. N° 171110489-1

SENESCYT N° 1005-10-1014388

DEDICATORIA

A Dios, por brindarme salud y guiar mis pasos para lograr mis objetivos.

*A mi querida madre, a mi padre, y a mis hermanos, por su amor,
consejos y apoyo incondicional, todo esto es posible gracias a ustedes que
estuvieron allí cuando más los necesitaba.*

AGRADECIMIENTO

A mi tutor académico, por brindarme sus conocimientos y apoyo en la elaboración de esta tesis.

A todos los doctores que con sus recomendaciones, hicieron posible la culminación satisfactoria de esta tesis.

A Todos los miembros de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de Guayaquil, casa universitaria responsable de mi educación.

RESUMEN

El propósito de este trabajo de titulación es caracterizar clínicamente los métodos diagnósticos y complicaciones de Histoplasmosis en pacientes con VIH en el Hospital de Infectología José D. Rodríguez M. durante el periodo 2014 – 2015.

El estudio planteado es de tipo indirecto retrospectivo descriptivo basado en los consolidados mensuales de las Historias clínicas que reposan en el departamento de estadística del Hospital de Infectología José Daniel Rodríguez Maridueña.

Concluido el proceso investigativo llegamos a las conclusiones:

Con los datos de la tabla 1 y tomando en cuenta el universo y número de pacientes atendidos en el Hospital de Infectología DR José Daniel Rodríguez Maridueña durante el periodo 2014 – 2015 es de 180 casos confirmados de un universo de 3877 pacientes atendidos por diferentes causas.

ABSTRACT

The purpose of this study is clinically characterized titration diagnostic methods and complications of histoplasmosis in HIV patients at the Infectious Diseases Hospital Jose D. Rodriguez M. during the period 2014-2015.

The proposed study is descriptive retrospective indirect type based on monthly consolidated medical records that rest in the statistics department of the Hospital of Infectious Diseases Jose Daniel Rodriguez Maridueña.

Concluded the investigative process arrived at conclusions:
With the data in Table 1 and taking into account the universe and number of patients treated at the Infectious Diseases Hospital DR Jose Daniel Rodriguez Maridueña during the period 2014-2015 is 180 confirmed cases of a universe of 3877 patients treated for various reasons.

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD

Declaro que los resultados obtenidos en la investigación que se presenta como requisito a la obtención del título son absolutamente originales, auténticos y personales, las responsabilidades que pudieran derivarse de este trabajo competen exclusivamente al autor.

BACILIO VILLON MAGNO ANTONIO

INDICE GENERAL

PAGINAS PRELIMINARES	
CARÁTULA Y TEMA	I
FICHA DE REGISTRO DE TESIS POR SENESCYT	II
CERTIFICADO DE ACEPTACION DEL TUTOR	III
MIEMBROS DEL TRIBUNAL	IV
CERTIFICADO GRAMATICO	V
DEDICATORIA	VI
AGRADECIMIENTO	VII
RESUMEN GENERAL	VII I
ABSTRACT	IX
DECLARACION DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD	X
INDICE GENERAL	XI

INTRODUCCIÓN

CAPITULO I. EL PROBLEMA

Planteamiento del problema.....3

Justificación.....3

Determinación del problema.....4

Formulación del problema.....4

Formulación de objetivos generales y específicos5

Objetivo general.....5

Objetivos específicos.....5

CAPITULO II. MARCO TEÓRICO

Fundamentación legal.....6

Introducción7

Variables.....25

Variables independientes.....25

Variables dependientes.....25

CAPITULO III. MATERIALES Y METODOS

Diseño metodológico.....26

Tipo de estudio.....	26
Área de Estudio.....	26
Universo.....	26
Muestra	26
Área de estudio	27
Viabilidad.....	27
Criterios de inclusión.....	27
Criterios de exclusión.....	27
Técnica.....	27
Instrumentos.....	27
Recursos humanos	28
Consideraciones bioética	28
Operacionalizacion de las variables	29

CAPITULO V. ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

Análisis de la información	31
Tabla 1 / Resultados.....	31
Tabla 2 / Resultados.....	32
Tabla 3 / Resultados.....	33
Tabla 4/ Resultados.....	34
Tabla 5	34

CAPITULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones.....	35
Recomendaciones.....	36

CAPITULO VII.

Propuesta.....	37
----------------	----

CAPITULO VIII

Bibliografía.....38

INTRODUCCION

La histoplasmosis es una enfermedad infecciosa causada por inhalación de esporas de un hongo llamado *Histoplasma capsulatum*, es de tipo dimórfico que habita en la tierra en ubicaciones geográficas específicas, su presencia se ve favorecida por los excrementos de aves y murciélagos, la infección humana es causada por la inhalación de una gran cantidad de esporas.

Durante los primeros años de la epidemia de SIDA no se mencionaba a la histoplasmosis entre las infecciones oportunistas frecuentes en estos pacientes.

Como es conocido, en sus inicios, los casos de SIDA se concentraban en los grandes núcleos urbanos de las costas este y oeste de los Estados Unidos (Nueva York y San Francisco, respectivamente), mientras que la zona de más alta endemicidad de la histoplasmosis, localizada en el centro del territorio, permanecía al margen de la epidemia viral; sin embargo, a medida que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se fue expandiendo hacia el centro del país comenzaron a reportarse en proporciones importantes los casos de histoplasmosis diseminada progresiva (HDP) entre los pacientes con SIDA. **(Arango M, Cano LE, Estrada S, Gómez A 2012)**

Es una enfermedad considerada la micosis respiratoria más frecuente en el mundo, se ha estimado que existen 40 millones de enfermos y se calculan 200.000 casos nuevos al año, predomina en el continente americano, en especial a lo largo de las grandes cuencas fluviales o en la proximidad de los lagos, los suelos ricos en sustancias orgánicas, con deyecciones de aves y murciélagos, permiten un importante desarrollo de *H. capsulatum* y producen los llamados “focos epidémicos”, que originan infecciones masivas en los humanos y en animales tanto dentro como fuera de las áreas endémicas de donde se encuentren.

De las 3 variedades que integran la especie, solo *Histoplasmosis capsulatum* ha sido encontrado en el continente americano.

Clínicamente puede manifestarse como asintomática o sintomática, aguda o crónica, focal o diseminada, y afectar tanto pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos, la enfermedad es generalmente benigna, pero el riesgo de muerte es importante en la presentación diseminada.

Se reconoce como una infección oportunista marcadora de sida, por lo que su importancia clínica y epidemiológica se ha ido extendiendo en la medida en que ha avanzado esta pandemia, por lo tanto es una complicación relativamente frecuente de los pacientes con VIH positivo.

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. **(Berdasquera Corcho D 2011)**

El objetivo de este trabajo de investigación será determinar las características clínicas, epidemiológicas, los factores de riesgo asociados a la mortalidad, complicaciones y un amplio esquema de diagnóstico y tratamiento en pacientes con sida coinfectados con histoplasmosis.

CAPITULO I

EL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La infección por *Histoplasma capsulatum* especialmente en pacientes que viven con el virus del VIH/SIDA, constituye una de las principales enfermedades oportunista a nivel mundial, y de manera particular en áreas endémicas y es causa de elevada morbi-mortalidad si no se diagnostica e iniciar el tratamiento oportuno y adecuado inmediatamente.

Según la Organización Mundial de la Salud reporta que en los últimos 5 años ha aumentado de una forma acelerada los casos de histoplasmosis en pacientes con VIH positivo, por lo que se ha convertido en un problema de salud no solo en las Américas, sino a nivel mundial.

Al Hospital de Infectología José Daniel Rodríguez Maridueña frecuentemente acuden pacientes VIH positivo con Histoplasmosis por lo que nace la inquietud de este tema de titulación.

Por medio de este trabajo de investigación conoceremos cuáles son las características clínico-epidemiológicas complicaciones y estrategias diagnostico-terapéuticas, asociadas a la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes con VIH del Hospital de Infectología José Daniel Rodríguez Maridueña, dentro del periodo 2014 – 2015.

JUSTIFICACION

Dado al alto índice de pacientes que acuden frecuentemente al hospital de infectología José Daniel Rodríguez Maridueña, se realiza este trabajo de investigación con la

finalidad de aportar con datos estadísticos que ayuden a futuro a analizar los diferentes tipos de protocolos empleados a estos pacientes

En Latinoamérica, las áreas de predominio más alto están en Venezuela, Colombia, **Ecuador**, Paraguay, Brasil, Uruguay y Argentina. En Norteamérica, en Mississippi y los Valles del Río Ohio son las áreas endémicas principales. En Asia y Europa solamente algunos casos han sido reportados.

Todos los cambios estacionarios, climáticos, desastres naturales, contaminación, derrumbes, desarrollo urbano, deterioro de las condiciones socioeconómicas de la población y la progresión del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, entre otras cosas, han contribuido a esta tendencia.

DETERMINACION DEL PROBLEMA

Naturaleza clínico teórico.- estudio básico, de observación indirecta y descriptiva.

Campo.- Salud Pública Medicina.

Área.- Infectología.

Aspecto.- Diagnóstico clínico y pruebas de laboratorio.

Tema.- Histoplasmosis en pacientes con VIH, caracterización clínica, métodos diagnósticos y complicaciones.

Estudio a realizar en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña, periodo 2014 – 2015.

FORMULACION DEL PROBLEMA

Incremento de la Histoplasmosis por falta de medidas preventivas y no cumplir con el tratamiento antirretroviral adecuadamente.

La histoplasmosis en pacientes con VIH son muy frecuentes en el Hospital de Infectología José Daniel Rodríguez Maridueña, por lo que nos incentiva a encontrar sus

causales, a fin de fortalecer la atención primaria de salud que es la única vía que controlara esta asociación de patologías.

Ya que la histoplasmosis es la micosis endémica que más comúnmente causa infecciones en humanos, se adquiere al inhalar fragmentos del micelio y microconidias del hongo. Suele ser autolimitada, pero puede producir una infección potencialmente mortal en los pacientes con enfermedades preexistentes.

Este patógeno persiste como una causa frecuente de infección oportunista entre los pacientes cuyo sistema inmunitario está deteriorado por fármacos o por el virus de la inmunodeficiencia humana.

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS

OBJETIVOS GENERALES

Determinar la clínica y las complicaciones de la Histoplasmosis en pacientes con VIH del Hospital de Infectología José Daniel Rodríguez Maridueña en el periodo 2014 – 2015.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Establecer el marco epidemiológico que permita llevar una escala de incidencia sobre Histoplasmosis en pacientes con VIH en el Hospital.

Definir la sintomatología más predominante en los pacientes con Histoplasmosis asociado a VIH (+).

Analizar las pruebas diagnósticas específicas que se usan en el Hospital de Infectología José Daniel Rodríguez Maridueña.

Identificar las diferentes procedencias de pacientes con Histoplasmosis asociado a VIH hacia el Hospital de Infectología.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES DEL ESTUDIO.

La histoplasmosis es la micosis endémica más común que causa infección en el ser humano. Se han atribuido grandes brotes a la histoplasmosis, pero la mayoría de las infecciones son esporádicas, similar a los otros hongos en esta categoría.

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.

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 **(Inmaculada T, Bermúdez M, Ramiro M 2012)**

La exposición inicial al *Histoplasma capsulatum* es por la vía respiratoria, y una vez inhalado, en el organismo se disemina fácilmente por los macrófagos a través del sistema retículoendotelial, la capacidad de contener la infección es mediada por la inmunidad transmitida por células.

En la mayoría de los pacientes, la infección es asintomática o puede cursar con síntomas respiratorios leves, que pueden ser desapercibidos, las personas que tengan defectos intrínsecos o secundarios en la inmunidad transmitida por células, están en peligro de desarrollar histoplasmosis diseminada severa.

A medida que más regímenes terapéuticos inmunosupresores se han desarrollado, los riesgos para el desarrollo de la histoplasmosis diseminada severa han aumentado también.

Comparado con una década atrás, el avance en las pruebas de diagnóstico ha hecho factible que se establezca rápidamente el diagnóstico de histoplasmosis, permitiendo así que se instaure una terapéutica apropiada. Las pautas del tratamiento se han actualizado recientemente. (**Med Cutan Iber Lat Am 2010;38(2):59-69**)

EPIDEMIOLOGIA Y PATOGENIA

H. capsulatum es un hongo dimorfo que existe como mohos en el ambiente y como levadura en los tejidos a 37°C. El área endémica incluye los valles de los ríos Ohio y Misisipi, Centro y Sur América, y microfocos al Este de los Estados Unidos, el Sur de Europa, África, y el sureste Asiático.

En el Ecuador se registra 37.000 casos, de los cuales 36.000 corresponden 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.

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 disminución considerablemente en los casos de nuevas infecciones por VIH en relación al año 2001

El organismo del histoplasma crece profusamente en el suelo que es rico en excrementos de pájaros y de murciégalos. Los edificios viejos y abandonados y las cuevas contienen a menudo altas concentraciones de *H. capsulatum*. **(Cordeiro N, Taroco R, Ruchansky D 2011)**

La mayoría de los casos son esporádicos, pero los brotes que implicaban de pocas personas a centenares de individuos han requerido la demolición de edificios, movimiento de suelos, la limpieza de las estructuras de 13 puentes, y la espeleología como fuente para la dispersión del organismo. El brote más grande ocurrió en un ambiente urbano y llevó a que más de cien mil personas adquirieran la infección de forma pasiva, porque ellos vivían cerca de un sitio de demolición, en la dirección del viento.

Las microconidias formadas en la fase de moho del *H. capsulatum* se aerosolizan fácilmente, se inhalan en los pulmones, y después son fagocitados por los macrófagos alveolares. Dentro del macrófago, el organismo se convierte a la fase de levadura, sobrevive dentro del macrófago durante las primeras semanas, y se disemina extensamente a través del sistema retículoendotelial.

En varias semanas, cuando se desarrolla la inmunidad transmitida por células específicas contra *H. capsulatum*, las células T sensibilizadas activan los macrófagos, que entonces pueden matar al organismo. Si la inmunidad transmitida por células es deficiente debido a las drogas inmunosupresoras o a las enfermedades subyacentes, los organismos siguen siendo viables dentro de los macrófagos y causan una infección progresiva. **(MD, Gutiérrez R MD, Seas C MD 2010)**

La severidad de la enfermedad es determinada por el número de conidias que se inhalan y por la respuesta inmune del huésped. En la gran mayoría de los individuos, la infección es asintomática o manifestada solamente por síntomas suaves, no específicos.

Los individuos sanos que se exponen a un inóculo grande de conidias, tal como podría ocurrir por ejemplo al practicar la espeleología en una cueva altamente contaminada o

quitando pesadas incrustaciones de excremento de pájaros o murciélagos, pueden desarrollar la infección pulmonar severa.

En un huésped seriamente inmunocomprometido, incluso un pequeño inóculo puede causar infección pulmonar severa o progresar a histoplasmosis diseminada (**MD, Gutiérrez R MD, Seas C MD 2010**)

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.

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.

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%.

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. **(Pérez S, Cayón M, Esquitino B 2010)**

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.

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, 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 y la regulación de mediadores inflamatorios, tales como leucotrienos.

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 .

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. (**Gil-Brusola A, Pemán J, Santos M, Salavert M, Lacruz J 2012**)

Estos resultados pueden revelar un importante mecanismo por el cual *Histoplasma capsulatum* frustra el sistema inmune del huésped.

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.

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 μ m de diámetro.(**Fernández Andreu C.M 2009**)

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 de

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

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo principales que predicen un riesgo aumentado para la infección diseminada por *H. capsulatum* son la exposición al organismo en la niñez, antes de que la inmunidad transmitida por células sea adecuada para manejar patógenos intracelulares; SIDA, con las células CD4 menor a 150/ μ L; corticosteroides y otros agentes inmunosupresores dados para el tratamiento de diversas condiciones, tales como malignidades hematológicas y trasplante de órganos sólidos.

En comparación con el trasplante de órganos sólidos, la histoplasmosis que complica el trasplante de células madre, es infrecuente.

Con el incremento del uso de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), esta forma de terapia ha emergido como factor de riesgo importante para la histoplasmosis.

Esta citocina es de importancia integral en la respuesta inmune transmitida por células para la histoplasmosis, y su bloqueo, como ocurre con el uso de etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®) y adalimumab (Humira®), da lugar a la histoplasmosis extensamente diseminada.

Porque es un patógeno intracelular, el *H. capsulatum* tiene la capacidad de seguir siendo viable en los tejidos por años en estado latente. Si la inmunidad transmitida por células disminuye debido a enfermedad, trasplante de órganos, o drogas inmunosupresoras, el microorganismo puede reactivarse y causar enfermedad.

Esta reactivación puede ocurrir años después de la exposición inicial y fuera del área endémica, haciendo el diagnóstico más difícil. Dada su capacidad de seguir estando latente

en tejidos, el *H. capsulatum* se ha transmitido con órganos donados. **(Gil-Brusola A, Pemán J, Santos M, Salavert M, Lacruz J, 2012)**

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.

La gran mayoría de las personas infectadas no presentan síntomas o son muy leves.

Las formas clínicas de histoplasmosis pueden ser clasificadas según el sitio de presentación:

- Pulmonar
- Extrapulmonar o diseminada

La duración de la infección:

- Aguda
- Subaguda
- Crónica

Tipo de infección

- Primaria
- Reactivación

HISTOPLASMOSIS PULMONAR

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.

Los síntomas incluyen fiebre, malestar general, dolor de cabeza, debilidad, dolor subesternal y tos seca.

En una minoría de los pacientes se auscultan estertores, además de manifestaciones reumatológicas o dermatológicas en aproximadamente el 5% de los pacientes, 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*.

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.

En casos de inmunodeficiencia, la infección pulmonar con frecuencia avanza 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. **(Gorocica P, Taylor M.L,2012)**

Las radiografías de tórax muestran infiltrados difusos bilaterales reticulonodulares.

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, 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 (**Áumarching. Gorocica P, Taylor M.L, 2012**)

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.

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.

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.

Los casos graves pueden presentarse como síndrome de sepsis con hipotensión, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria aguda. (Klein B.S, Tebbets B 2011)

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.

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. 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.

El daño en el tracto genitourinario: es poco frecuente, sin embargo se han reportados úlceras mucocutáneas de pene y labios de vulva. La infección prostática puede ser

asintomática o causar prostatitis aguda o crónica, incluyendo abscesos prostáticos absceso testicular, epididimitis y lesiones en la vejiga. **(Kroetz D.N, George S 2012)**

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. 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.

La infección del sistema nervioso central, se produce como resultado de diseminación hematogena 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 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. Además se puede encontrar abscesos cerebrales.

En el sistema ocular el *Histoplasma capsulatum* alcanza los ojos por diseminación hematogena durante una histoplasmosis sistémica, generalmente en niños, y causa un granuloma discreto compuesto de macrófagos, células epiteloides y células gigantes. **(Kroetz D.N, George S 2012)**

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.

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.

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.

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. (Medeiros, A. A., S. D. Marty, F1996 – recuperado 2011)

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 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.

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.

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.

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. (Medeiros, A. A., S. D. Marty, F 2011)

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 cicloheximida, y el Sabouraud dextrosa agar más cicloheximida y cloramfenicol.

La cicloheximida inhibe el crecimiento de hongos 82 saprofitos contaminantes mientras que los antibióticos frenan el desarrollo de bacterias.

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.

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.

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. (Edwards J, Rappleye 2011)

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.

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.

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. **(Eissenberg LG, Goldman WE, Schlesinger PH 1993 recuperado 2012)**

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.

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.

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.

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.

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. (Maresca B, Kobayashi G.S. rec 2011)

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.

Sin embargo los antifúngicos de elección son la anfotericina B y el itraconazol.

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 . 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.

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

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 esteroides y de la concentración del ergosterol produciendo pérdida de la integridad de la membrana citoplasmática del hongo.

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.

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.

El uso de anfotericina B produce la remisión en el 80% de los pacientes VIH/SIDA con histoplasmosis diseminada y la mayoría de los fracasos se producen en pacientes con fases avanzadas de la enfermedad. **(Kroetz D.N, George S 2012).**

En varios estudios el itraconazol fue eficaz en formas moderadas de histoplasmosis y dio una tasa de remisión del 85%. 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.

PROFILAXIS PRIMARIA

Existen estudios que comparan el uso de itraconazol en dosis de 200 mg/día, 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.

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. 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.

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.

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. **(Newman SL, Gootee L, Kidd C 1979 – recup 2012)**

HIPOTESIS

Los pacientes que no cumplen con el tratamiento antirretroviral experimentan un descenso de las defensas dando así lugar a las infecciones oportunistas y son estos los pacientes más propensos a adquirir Histoplasmosis.

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTE

Pacientes VIH positivo

VARIABLES DEPENDIENTE

Comorbilidad de Histoplasmosis

INTERVINIENTES

Pacientes VIH positivos con CD4<200 e histoplasmos

CAPITULO III

MATERIALES Y METODOS

METODOLOGIA

Se trata de un estudio con un enfoque cualitativo no experimental retrospectivo realizado en base a indicadores con criterio epidemiológico, clínico y microbiológico que se llevara a cabo en el Hospital de Infectología.

TIPO DE ESTUDIO

Investigación de tipo Observacional Descriptivo Retrospectivo,

UNIVERSO

Pacientes con Histoplasmosis que acuden con VIH positivos al hospital de Infectología José Daniel Rodríguez Maridueña.

MUESTRA

Pacientes infectados en las áreas críticas UCI, Observación, post quirúrgico y hospitalización, ya sean los pacientes ingresados con diagnóstico simultáneos de histoplasmosis reciente o en tratamiento al momento del diagnóstico de Histoplasmosis.

AREA DE ESTUDIO

El proyecto de investigación se desarrollará en el Hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña”

VIABILIDAD

La presente es viable ya que cuenta con el consentimiento de las máximas autoridades del Hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña” y su departamento de docencia e investigación, siendo financiado por el estudiante, logrando así que los médicos, los usuarios y la población en general conozcan los principales factores para que se origine la histoplasmosis asociada al VIH en el Hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña” en el periodo de estudio establecido.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes que se encuentran en tratamiento antifímicos que presentan infección por histoplasmosis

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No se consideran pacientes que estén fuera del periodo de estudio.

Pacientes con coinfecciones por otras patologías.

Pacientes que no tuvieron un diagnóstico confirmado de Histoplasmosis más VIH.

TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

TÉCNICA

Se realizará la recolección de datos a partir de las historias clínicas y se hará un análisis de los archivos del área de estadística del Hospital de Infectología y bacteriología en el periodo descrito.

Ya obtenidos los datos clínico estadísticos probados se procederá a realizar el Análisis de la investigación.

INSTRUMENTOS

- Historias clínicas
- Registro clínicos y epidemiológicos.
- Registros microbiológicos

RECURSOS HUMANOS

TUTOR: Dra. VIOLETA VALLEJO

INVESTIGADOR: BACILIO VILLON MAGNO ANTONIO

APOYO INSTITUCIONAL:

Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

MATERIALES

Libros, folletos, cuaderno, esferos, computador, Internet, consolidados mensuales.

CONSIDERACIONES BIOETICAS

La histoplasmosis es una enfermedad sistémica, la cual necesita de medicamentos de amplio espectro y por ende con un elevado porcentaje de efectos colaterales los cuales previo a su inicio deben ser tomados en consideración junto al paciente.

Además debe tomarse en cuenta que la mejoría de su cuadro clínico también va de la mano con la toma regular de medicamentos antirretrovirales por lo que es necesario que el paciente colabore con suma responsabilidad en cuanto a la toma de sus medicamentos y al cuidado de su alimentación.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Dimensión	Indicador	Basados en:
Variable Independiente: VIH positivo	enfermedad infecto-contagiosa que deprime el sistema inmunológico, dando lugar así a las enfermedades oportunistas.	Todos los pacientes con VIH y como infección oportunista Histoplasmosis.	Mediante pruebas cualitativas y cuantitativas.	Historias clínicas
Variable Dependiente: Histoplasmosis	La histoplasmosis es una enfermedad infecciosa causada por inhalación de esporas de un hongo llamado Histoplasma capsulatum, es de tipo dismórfico que habita en la tierra en ubicaciones geográficas específicas, su presencia se ve	Pacientes cuyo diagnóstico sea histoplasmosis asociado a VIH	Todos los diferentes tipos de exámenes para el diagnóstico	Historias clínicas

	favorecida por los excrementos de aves y murciélagos, la infección humana es causada por la inhalación de una gran cantidad de esporas.			
Variables intervinientes: Inmunodepresion	Se entiende solo a los pacientes con Histoplasmosis asociado a VIH.	Edad actual referida de los pacientes en estudio	De forma cuantitativo, y cualitativo.	Historias clinicas

CAPITULO IV

ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Mediante la información recabada a través de las Historias clínicas del departamento de estadísticas del Hospital de Infectología José Daniel Rodríguez Maridueña durante el periodo de estudio, se efectúa el análisis de la misma que será tabulada en formato Excel, se elaborarán cuadros, gráficos, para cada una de las variables en estudio, así como la combinación entre las mismas, para su análisis e interpretación.

TABLA 1. PORCENTAJE DEL TOTAL DE PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA DR. JOSE DANIEL RODRIGUEZ MARIDUEÑA DURANTE EL PERIODO 2014 – 2015.

Objetivo 1, se determina el número de pacientes en total por diferentes causas registrados por el Hospital de Infectología José Daniel Rodríguez Maridueña, durante el periodo 2014 - 2015,

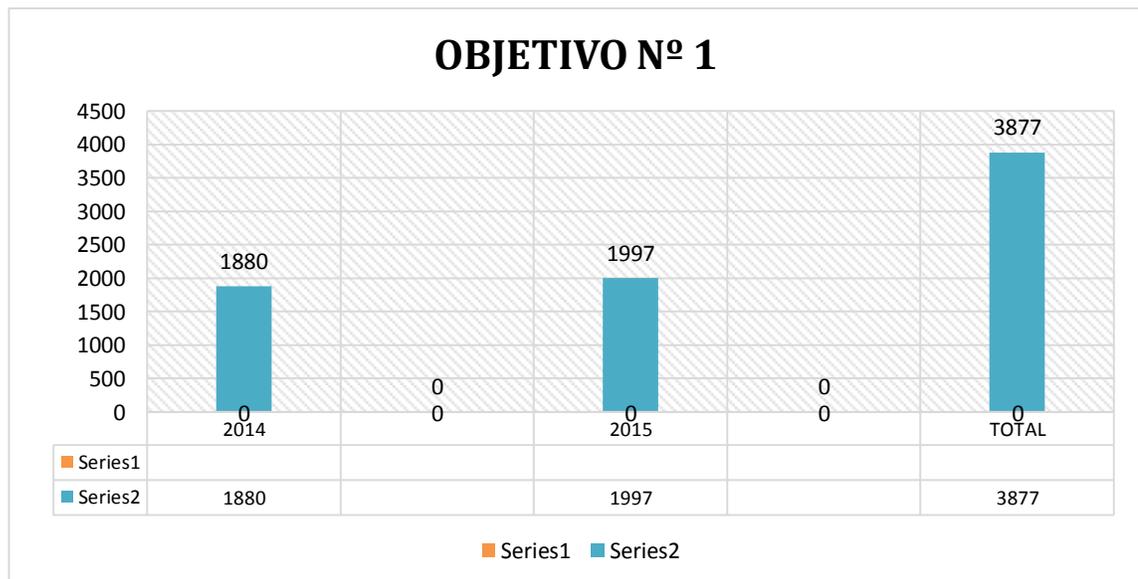
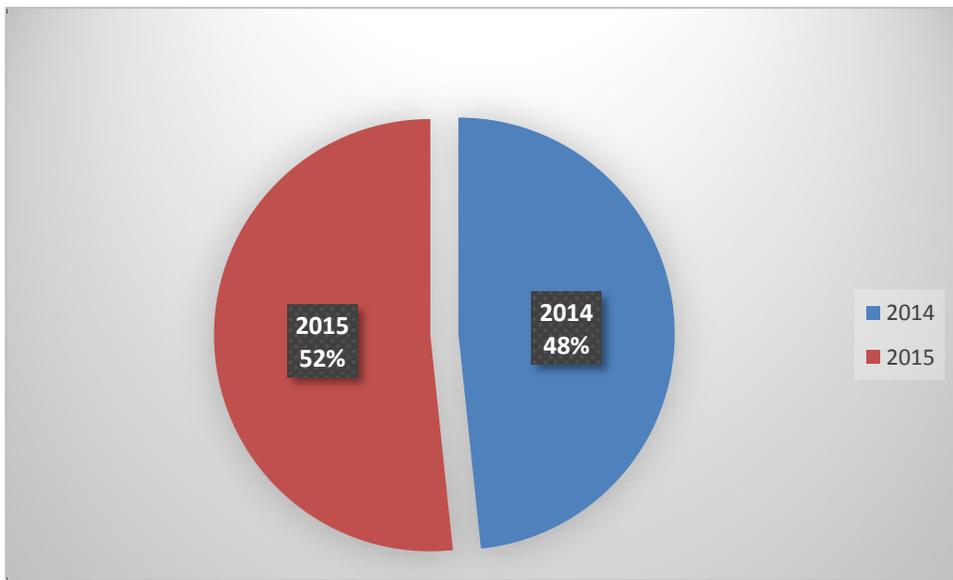


TABLA 2. PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS MAS VIH EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA DR. JOSE DANIEL RODRIGUEZ MARIDUEÑA, PERIODO 2014 – 2015.

Objetivo 2. Con los datos de la tabla 1, que determina el universo dentro del periodo 2014 – 2015, guiados con las variables y los criterios de inclusión, seleccionamos solo aquellos pacientes que fueron diagnosticados con Histoplasmosis más VIH dentro del periodo 2014 – 2015.



2014	87 CASOS	48%
2015	93 CASOS	52%
TOTAL	180	

TABLA 3. ANALISIS DE LAS COMPLICACIONES QUE DESARROLLAN LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HISTOPLASMOSIS CON VIH EN EL HOSPITAL DR. JOSE DANIEL RODRIGUEZ MARIDUEÑA DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO.

Objetivo 3. Acogidos al tema de investigación y describiéndolos en un cuadro demostrativo damos explicación al siguiente esquema.

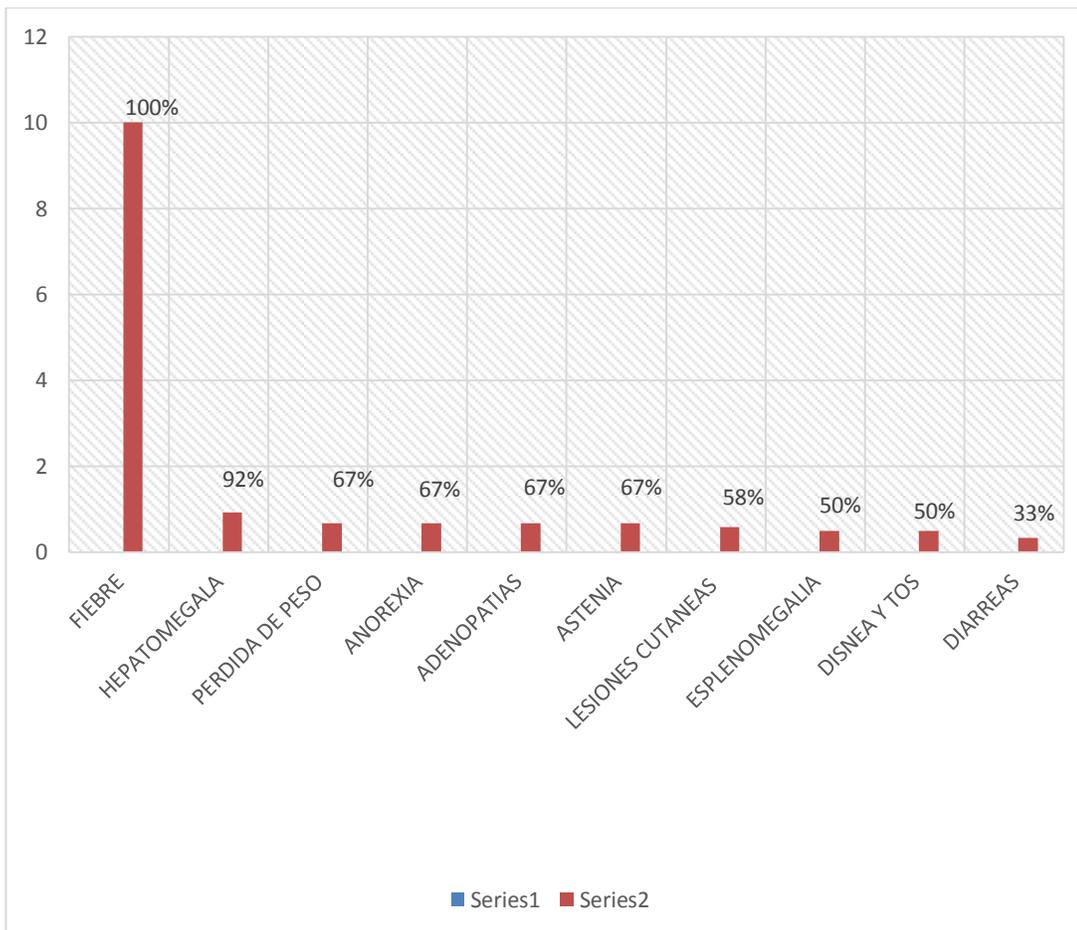


TABLA 4. SE ANALIZAN LOS DIFERENTES TIPOS DE DIAGNOSTICOS MAS USADOS EN PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS VIH DEL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA DR. JOSE DANIEL RODRIGUEZ MARIDUEÑA.

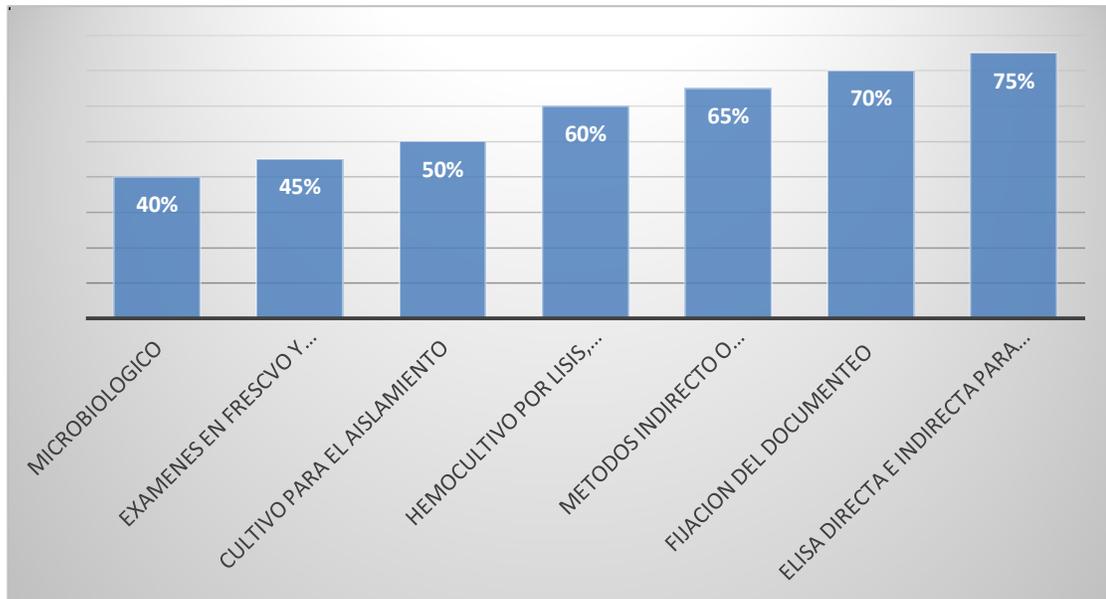


TABLA 5. FORMAS DE PRESENTACION DE LA HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH+ EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA PERIODO 2014 – 2015.

Formas de presentación de la Histoplasmosis	Numero pcts	%
Histoplasmosis diseminada	142	88,1
Histoplasmosis pulmonar	25	9,1
Formas extrapulmonares	13	2,8
Total	180	100

CAPITULO V

CONCLUSION Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

Concluido el proceso investigativo llegamos a las conclusiones:

Con los datos de la tabla 1 y tomando en cuenta el universo y número de pacientes atendidos en el Hospital de Infectología DR José Daniel Rodríguez Maridueña durante el periodo 2014 – 2015 es de 180 casos confirmados de un universo de 3877 pacientes atendidos por diferentes causas.

RECOMENDACIONES

- ❖ Control de pacientes con diagnóstico de Histoplasmosis asociado a VIH para evitar futuras complicaciones.

- ❖ Implementación de programas de un plan educacional a las personas en las comunidades.

- ❖ En casos sospechosos de Histoplasmosis vs VIH acudir de inmediato a un centro hospitalario especializado para cumplir con el tratamiento.

CAPITULO VI

PROPUESTA

Las propuestas que sugiere nuestro trabajo implica:

- ❖ Fortalecer la información sobre Histoplasmosis asociado al VIH, su caracterización clínica y factores de riesgo en toda la comunidad.
- ❖ Seguimiento exhaustivo en el tratamiento que se les proporciona, para evitar futuras complicaciones.
- ❖ Incentivar al cumplimiento del tratamiento antirretroviral y el respectivo para Histoplasmosis.
- ❖ Proponer medios protección y prevención para evitar así el desarrollo de la Histoplasmosis vs VIH.

CAPITULO VII

BIBLIOGRAFIA

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

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

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

Arango M, Cano LE, Estrada S, Gómez A, Franco L, Jaramillo E, 2012 et al. Histoplasmosis y criptococosis diseminada en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Berdasquera Corcho D. 2011 Histoplasmosis y VIH/SIDA: una reflexión necesaria.

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

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/>

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

Cordeiro N, Taroco R, Ruchansky D. Retrovirus y Virus de la Inmunodeficiencia Humana. En: Temas de Bacteriología y Virología Médica. 3ra ed. Montevideo Uruguay; 2011. p. 449 – 476.

Soto L MD, Gutiérrez R MD, Seas C MD. Inhibidores de proteasa (IPs) Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Perú; 2010.

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

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

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

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

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; 2010.

Gil-Brusola A, Pemán J, Santos M, Salavert M, Lacruz J, 2012 Gobernado M. Disseminated histoplasmosis with hemophagocytic syndrome in a patient with AIDS: description of one case and review of the Spanish literature. *Valencia, Spain*.

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

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

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

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 2012

Klein B.S, Tebbets B. Dimorphism and virulence in fungi. 2011, Madison, WI, USA.

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

Newman SL, Gootee L, Kidd C, Ciralo 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. Rec 2012.

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.

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.

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

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. Recup. 2012.

Eissenberg LG, Goldman WE, Schlesinger PH. *Histoplasma capsulatum* modulates the acidification of phagolysosomes. 1993; 177: 1605-11. Recup 2012.