



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL  
GRADO DE MÉDICO.**

**TÍTULO:**

**HISTOPLASMOSIS EN PERSONAS CON SIDA. INCIDENCIA Y FACTORES DE  
RIESGO. HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA.**

**“DR. JOSÉ DANIEL RODRÍGUEZ MARIDUEÑA.”**

**2014-2015**

**AUTOR:**

**CALDERÓN MANZO ISRAEL JACINTO**

**TUTOR:**

**DR. BYRON LÓPEZ SILVA**

**GUAYAQUIL-ECUADOR**

**2014-2015**



Presidencia  
de la República  
del Ecuador



Plan Nacional  
de Ciencia, Tecnología,  
Innovación y Saberes



**SENESCYT**  
SECRETARÍA NACIONAL DE EDUCACIÓN SUPERIOR,  
CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN

<b>REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGIA</b>		
<b>FICHA DE REGISTRO DE TESIS</b>		
<b>TITULO Y SUBTITULO:</b> HISTOPLASMOSIS EN PERSONAS CON SIDA. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO. HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA. "DR. JOSÉ DANIEL RODRÍGUEZ MARIDUEÑA." 2014-2015		
<b>AUTOR/ ES:</b> CALDERÓN MANZO ISRAEL JACINTO	<b>REVISOR:</b> DR. BYRON LOPEZ SILVA	
<b>INSTITUCION:</b> UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL	<b>FACULTAD:</b> CIENCIAS MEDICAS	
<b>CARRERA:</b> MEDICINA		
<b>FECHA DE PUBLICACION:</b>	<b>N DE PAGS:</b>	
<b>AREAS TEMATICAS:</b>		
<b>PALABRAS CLAVE:</b> HISTOPLASMOSIS, SIDA, INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO.		
<p><b>RESUMEN:</b> El presente trabajo investigativo tiene como propósito determinar la incidencia y factores de riesgo de Histoplasmosis en personas con VIH fase SIDA en el Hospital De Infectología. "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña". Para establecer la alta relación que existe entre el SIDA e Histoplasmosis, a diferencia de otras micosis oportunistas, en nuestro medio y así en lo posterior se recomiende una ley que considere a esta micosis como enfermedad de notificación obligatoria. El material y método se basó en un estudio de tipo Descriptivo, Retrospectivo, no experimental. Los documentos en los que se realizó el estudio está dado en base a la recolección de datos los cuales se obtuvieron de las historias clínicas de pacientes que se atienden en el Área de Anfotericina con diagnóstico confirmado de VIH/SIDA e Histoplasmosis en el período comprendido entre Marzo del 2014 a Marzo del 2015. Con un universo de 134 pacientes atendidos en el año, de los cuales 63 pacientes presentaban la asociación con Histoplasmosis representando el 47% del universo total en comparación con 26 pacientes con diagnóstico confirmado de SIDA y Criptococosis asociada a ella como micosis sistémica oportunista siendo éste del 19%. La mayor incidencia se presentó en pacientes provenientes de la región Costa (89%), siendo el 8% de los pacientes de la región Sierra y 3% pacientes en los cuáles se desconocía su procedencia. En cuanto al grupo etario más afectado, con el 42.85% de incidencia, resulta ser el del rango comprendido entre los 30 a 39 años, edad en la cual un individuo es muy productivo en la comunidad.</p>		
<b>N DE REGISTRO (en base de datos):</b>	<b>N DE CLASIFICACION:</b>	
<b>DIRECCION URL (tesis en la web):</b>		
<b>ADJUNTO PDF: (en la web)</b>	<b>SI</b>	
<b>CONTACTO CON AUTORES/ES:</b>	<b>TELEFONO:</b>	<b>E-MAIL:</b>
<b>CONTACTO EN LA INSTITUCION:</b>	<b>NOMBRE:</b>	
	<b>TELEFONO:</b>	
	<b>E-MAIL:</b>	



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE MEDICINA**

Éste trabajo investigativo cuya autoría corresponde a CALDERÓN MANZO ISRAEL JACINTO ha sido aprobada, luego de su defensa pública, en la forma presente por el Tribunal Examinador de Grado Nominado por la Escuela de Medicina como requisito parcial para optar el Grado de Médico.

---

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL

---

MIEMBRO DE TRIBUNAL

---

MIEMBRO DE TRIBUNAL

---

SECRETARÍA FACULTAD DE CIENCIAS  
MÉDICAS

## CERTIFICADO DEL TUTOR

En mi calidad de tutor del trabajo de investigación para optar por el título de Médico de la Universidad de Guayaquil.

Certifico:

Que he dirigido, revisado y aprobado el trabajo de titulación.

Tema: Histoplasmosis en personas con SIDA. Incidencia y Factores de Riesgo. Hospital De Infectología. “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.” 2014-2015.

Autor: ISRAEL JACINTO CALDERÓN MANZO con C.I.: 0920155603.

---

DR. BYRON LOPEZ SILVA. MSc.

TUTOR

## DEDICATORIA

A mis padres por ayudarme, brindándome siempre su apoyo, quienes inyectaron ahínco, ganas, perseverancia, siempre fueron mi catapulta para llegar al sitio donde siempre creí pertenecer, a mí sitio, al gremio médico.

A mi esposa Génesis, sin tí no soy nadie.

ISRAEL JACINTO CALDERÓN MANZO.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradecer a mi mamá, a mi papá, es poco siempre estuvieron allí conmigo. A aquellas personas que fueron trascendentales en mi vida en su momento, también es poco. A mis amigos, mis verdaderos amigos, quienes estuvieron en las malas solo me queda brindarles mi apoyo, sinceridad, fidelidad, siempre estaré para ustedes.

A mi amada esposa quien ha sido el estímulo que me inculca seguir mejorando.

A mi tutor de mi trabajo investigativo Dr. Byron López por su valiosa guía y asesoramiento a la realización de la misma.

**ISRAEL JACINTO CALDERÓN MANZO.**

## RESUMEN

El presente trabajo investigativo tiene como propósito determinar la incidencia y factores de riesgo de Histoplasmosis en personas con VIH fase SIDA en el Hospital De Infectología. "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña". Para establecer la alta relación que existe entre el SIDA e Histoplasmosis, a diferencia de otras micosis oportunistas, en nuestro medio y así en lo posterior se recomiende una ley que considere a esta micosis como enfermedad de notificación obligatoria. El material y método se basó en un estudio de tipo Descriptivo, Retrospectivo, no experimental. Los documentos en los que se realizó el estudio está dado en base a la recolección de datos los cuales se obtuvieron de las historias clínicas de pacientes que se atienden en el Área de Anfotericina con diagnóstico confirmado de VIH/SIDA e Histoplasmosis en el período comprendido entre Marzo del 2014 a Marzo del 2015. Con un universo de 134 pacientes atendidos en el año, de los cuales 63 pacientes presentaban la asociación con Histoplasmosis representando el 47% del universo total en comparación con 26 pacientes con diagnóstico confirmado de SIDA y Criptococosis asociada a ella como micosis sistémica oportunista siendo éste del 19%. La mayor incidencia se presentó en pacientes provenientes de la región Costa (89%), siendo el 8% de los pacientes de la región Sierra y 3% pacientes en los cuáles se desconocía su procedencia. En cuanto al grupo etario más afectado, con el 42.85% de incidencia, resulta ser el del rango comprendido entre los 30 a 39 años, edad en la cual un individuo es muy productivo en la comunidad.

**Palabras clave:** Histoplasmosis, SIDA, Incidencia, Factores de Riesgo.

## SUMMARY

This research work aims to determine the incidence and risk factors Histoplasmosis phase in HIV AIDS Infectious Diseases Hospital. "Dr. Jose Daniel Rodriguez Maridueña ". To set the high relationship between AIDS and Histoplasmosis, unlike other opportunistic fungal infections in our country and so what it considers a law later this mycosis as a reportable disease is recommended. The material and method was based on a descriptive study, retrospective, not experimental. The documents in which the study was conducted is given based on the collection of data which were obtained from the medical records of patients seen in the area of Amphotericin with confirmed HIV / AIDS and Histoplasmosis diagnosis in the period between March 2014 to March 2015. With a universe of 134 patients treated in the year, of which 63 patients had association with histoplasmosis representing 47% of the total universe compared with 26 patients with confirmed diagnosis of AIDS associated cryptococcosis her as being this opportunistic systemic fungal infection of 19%. The peak incidence occurred in patients from the region Costa (89%), and 8% of patients in the Sierra region and 3% patients what their origin was unknown. As for the most affected, with 42.85% incidence age group it happens to be the range between the 30-39 years age at which an individual is very productive in the community.

**Keywords:** Histoplasmosis, AIDS, Incidence, Risk Factors.

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	- 1 -
CAPÍTULO I.....	- 3 -
1. EL PROBLEMA.....	- 3 -
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	- 3 -
1.2 DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA.....	- 4 -
1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA. ....	- 4 -
1.4 OBJETIVOS GENERALES Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	- 5 -
1.5 JUSTIFICACIÓN.....	- 6 -
1.6 VIABILIDAD .....	- 6 -
1.7 VARIABLES.....	- 7 -
CAPÍTULO II .....	- 8 -
2. MARCO TEÓRICO.....	- 8 -
2.1 MICOLOGÍA Y MORFOLOGÍA.....	- 14 -
2.2 PATOGÉNESIS.....	- 16 -
2.3 CLASIFICACIÓN CLÍNICA Y ANATOMOPATOLÓGICA.....	- 19 -
2.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A HISTOPLASMOSIS. ....	- 28 -
2.5 DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES CON SIDA. ....	- 29 -
2.6 TRATAMIENTO DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH REACTIVOS. .-	- 35 -
3. METODOLOGÍA. ....	- 39 -
3.1 Materiales.....	- 39 -
4. PRESENTACION DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	- 43 -

5.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	- 49 -
5.1 Conclusiones.....	- 49 -
5.2 Recomendaciones.....	- 50 -
6.- BIBLIOGRAFÍA.....	- 51 -

## 1. INTRODUCCIÓN

El SIDA o síndrome de inmunodeficiencia adquirido, producido por el virus de inmunodeficiencia humano, es la etapa de la infección en que el sistema inmunitario está gravemente afectado con lo cual el organismo es susceptible a diferentes patologías oportunistas. Se considera que la infección evoluciona a SIDA cuando las células CD4 se encuentran por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30329-4027, USA).

Al VIH/SIDA se lo ha considerado como uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial con 33,2 millones–37,2 millones de personas infectadas alrededor del mundo, desde el comienzo de la epidemia, aproximadamente 78 millones [71 millones–87 millones] de personas contrajeron la infección por el VIH y 39 millones [35 millones–43 millones] de personas han fallecido a causa de enfermedades relacionadas con el VIH. (ONUSIDA hoja informativa 2014 datos estadísticos mundiales).

El Ecuador no se encuentra exento encontrándose estimaciones sobre el VIH y el SIDA en el año 2013 de 37,000 PVVS (personas que viven con el virus del SIDA). Y reportándose 1600 fallecimientos producto del SIDA en ese año. (ONUSIDA ECUADOR 2013).

La Constitución de la República Del Ecuador en el Título II, sobre los derechos; Capítulo Segundo del Buen Vivir en la Sección Séptima Artículo 32 contempla a la salud como derecho que garantiza el Estado. Además, el Estado ecuatoriano ha adquirido compromisos internacionales en materia de no discriminación, VIH/SIDA y Derechos. (República Del Ecuador Ministerio Del Trabajo Acuerdo No 00398).

La histoplasmosis es considerada como micosis sistémica oportunista desde el año 1987 (Centers for Disease Control and Prevention), siendo esta patología una condición

definitoria de SIDA. Histoplasmosis es una patología que afecta al sistema reticuloendotelial, causada por el hongo dimorfo *histoplasma capsulatum*.

La incidencia real de la histoplasmosis es desconocida por tratarse de una enfermedad cuya notificación no es obligatoria (Biomédica vol.31 no.3 Bogotá July/Sept. 2011 Histoplasmosis en América Latina) Pero existen sub-registros que demuestran que la incidencia global de histoplasmosis es de 0,9 %, aumentando en las áreas endémicas. (Epidemiología de la histoplasmosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana Ángela María Tobón Biomédica 2011;31(sup.3):3-315)

Al comienzo de la pandemia del sida, la histoplasmosis era la causa de 5 % de las hospitalizaciones de los pacientes positivos para VIH. En la actualidad, su incidencia es de sólo el 2,4 % de las hospitalizaciones en este grupo de enfermos; sin embargo, continúa siendo la tercera micosis potencialmente más fatal, después de la criptococosis y la neumocistosis.(Histoplasmosis en América Latina Biomédica Instituto Nacional de Salud Volumen 31, No. 3, Bogotá, D.C., Colombia - Septiembre, 2011)

En los Estados Unidos se han reportado tasas de incidencia de histoplasmosis entre el 2 al 5% de los pacientes con sida, pero en zonas altamente endémicas (Indianápolis, Kansas, Memphis y Nashville) esta incidencia puede ser bastante elevada, llegándose al 27% en esta población. (Wheat J. Endemic mycoses in AIDS: a clinical review. Clin Microbiol Rev. 1995;8:146-59).

En el Ecuador esta micosis fue estudiada por primera vez por el Dr. Ramón Laso Salazar, en su tema de tesis doctoral (*Investigación de la histoplasmosis, mediante la reacción de Precipitación en agar-gel*. 1958-1962)

Existe un sub-registro de un estudio realizado en la ciudad de Quito de 9 años en la cual se observa una prevalencia de 11.1% de pacientes con Histoplasmosis con VIH 675 personas analizadas. (Diego Ortega-Johanna Zambrano, Frecuencia de Infección por *H. capsulatum*, hospital general Dr. Enrique Garcés y Hospital general Dr. Eugenio Espejo 2003-2012).

# CAPÍTULO I

## 1. EL PROBLEMA

### 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe un alto índice de pacientes en el país de personas que viven con el virus del SIDA (en el año 2013 eran 37,000 personas infectadas Y reportándose 1600 fallecimientos producto del SIDA en ese año en el país. ONUSIDA ECUADOR 2013) de los cuales 134 pacientes se hacen atender en el área de Anfotericina del Hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña” al año, representando el 0.36% de personas con VIH/SIDA en el país, pero no existen datos estadísticos concretos de la incidencia de pacientes con este tipo de micosis oportunista atendidos, lo que me ha llevado a indagar sobre el tema, ya que según las estadísticas mundiales esta micosis es la tercera potencialmente más fatal, después de la criptococosis y la neumocistosis en personas que viven con SIDA.(Histoplasmosis en América Latina Biomédica Instituto Nacional de Salud Volumen 31, No. 3, Bogotá, D.C., Colombia - Septiembre, 2011). Lo cual no se observa en este nosocomio, ya que existen índices que demuestran que esta micosis es la primera en incidencia, seguida de criptococosis. Por lo expuesto considero necesario evaluar la incidencia y factores de riesgo para tener datos concretos y específicos de la cantidad de pacientes examinados y que tienen este diagnóstico definitorio.

## 1.2 DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA

**Campo:** Salud Pública.

**Área:** Clínica de Anfotericina.

**Aspecto:** Histoplasmosis infección oportunista en SIDA.

**Tema de investigación:** HISTOPLASMOSIS EN PERSONAS CON SIDA. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO. HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. JOSÉ DANIEL RODRÍGUEZ MARIDUEÑA.” 2014-2015.

**Lugar:** Hospital De Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña” de la ciudad de Guayaquil.

## 1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.

- 1.- ¿Cuál es la incidencia de infección oportunista Histoplasmosis en pacientes con SIDA?
- 2.- ¿Cuáles son los factores de riesgo de la Histoplasmosis en pacientes con SIDA?
- 3.- ¿Cuáles son los sectores demográficos relacionados a la Histoplasmosis en pacientes con SIDA?
- 4.- ¿De qué manera se puede determinar que la Histoplasmosis en pacientes con SIDA sea considerada de notificación sanitaria obligatoria?

## **1.4 OBJETIVOS GENERALES Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

### **1.4.1 Objetivo General.**

Determinar la incidencia y factores de riesgo asociados a la Histoplasmosis en pacientes con SIDA.

### **1.4.2 Objetivos Específicos.**

1.- Determinar la incidencia de infección oportunista Histoplasmosis en pacientes con SIDA.

2.- Establecer los factores de riesgo de la Histoplasmosis en pacientes con SIDA.

3.- Relacionar los sectores demográficos asociados a la Histoplasmosis en pacientes con SIDA.

4.- Determinar que la Histoplasmosis en pacientes con SIDA sea considerada de notificación sanitaria obligatoria.

### **1.4.3 Hipótesis.**

Con el diagnóstico de histoplasmosis como primera opción dentro de las micosis oportunistas en nuestro medio, podremos instaurar la terapéutica adecuada.

## **1.5 JUSTIFICACIÓN.**

Es necesario tomar en cuenta la incidencia y factores de riesgo determinantes de esta micosis para tenerla como el principal diagnóstico diferencial en las patologías asociadas al SIDA.

El presente estudio va a demostrar que existe una traspolarización en orden de frecuencia relacionado a la incidencia en contraposición a la de otros países, en los cuales la primera micosis en frecuencia ha sido la criptococosis, situación inversa a la que ocurre en nuestro sistema sanitario, por lo cual se retrasa el diagnóstico de este tipo de micosis al no tomarla como primera causa de enfermedad oportunista micótica en nuestro medio.

Se justifica éste trabajo puesto que va dirigido al personal de salud que da atención a pacientes V.I.H. reactivos, en especial a los que se encuentran en fase SIDA, con el objetivo de afianzar conocimientos y de esta manera llegar a dar con el diagnóstico oportuno y la respectiva terapéutica de forma precoz al tenerla como primera opción dentro de las patologías oportunistas de etiología micótica en nuestro medio.

## **1.6 VIABILIDAD**

Este estudio es viable por ser de interés para la institución y personal sanitario, en la cual laboré en calidad de interno rotativo.

## **1.7 VARIABLES.**

### **1.7.1 Variables Dependientes.**

Incidencia y factores de riesgo asociados a Histoplasmosis en SIDA

### **1.7.2 Variables Independientes.**

SIDA en Histoplasmosis.

### **1.7.3 Variables Intervinientes.**

- Género
- Grupo etario
- Residencia
- Procedencia

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO TEÓRICO.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida es la etapa final de la infección por el VIH (virus de inmunodeficiencia humano). Se debe al desplome del estado inmunológico del paciente representado en los linfocitos CD4, en el cual estos se encuentran por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30329-4027, USA).

Al VIH y al SIDA se los han considerado como uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial con 33,2 millones–37,2 millones de personas infectadas alrededor del mundo, desde el comienzo de la epidemia, aproximadamente 78 millones [71 millones–87 millones] de personas contrajeron la infección por el VIH y 39 millones [35 millones–43 millones] de personas han fallecido a causa de enfermedades relacionadas con el VIH. (ONUSIDA hoja informativa 2014 datos estadísticos mundiales).

Gracias a la implementación de planes de contingencia de ONUSIDA entidad del Sistema de las Naciones Unidas establecida en 1996, que reúne los esfuerzos y los recursos de diez organizaciones: ACNUR, UNICEF, PMA, PNUD, FNUAP, ONUDD, OIT, UNESCO, OMS y Banco Mundial. Cuya misión es impulsar la acción mundial contra el VIH y el sida, y a su vez dirigir, fortalecer y apoyar una respuesta ampliada a la epidemia por medio de los siguientes objetivos: prevenir la propagación del VIH, prestar atención y apoyo a quienes se encuentren infectados y afectados por la enfermedad, reducir la vulnerabilidad de las personas y las comunidades ante el VIH y mitigar el impacto humano de la epidemia. ONUSIDA apoya una respuesta global ante la epidemia del sida, liderando las acciones de las agencias del Sistema de las Naciones Unidas. (UNAIDS).

Se ha logrado descender hasta en un 38% desde 2001 los casos de nuevas infecciones por el VIH.

A nivel mundial, 2,1 millones [1,9 millones–2,4 millones] de personas contrajeron la infección por el VIH en 2013, en comparación con los 3,4 millones de casos registrados en 2001 [3,3 millones–3,6 millones].

En los niños, las nuevas infecciones se han reducido en un 58% desde 2001. A escala mundial, 240.000 [210.000–280.000] niños contrajeron la infección por el VIH en 2013, mientras que, en 2001, la cifra era de 580.000 [530.000–640.000]. (ONUSIDA hoja informativa 2014 datos estadísticos mundiales).

A pesar de ello continúa siendo un problema de salud pública universal teniéndose previsto una inversión de 9.700 millones de dólares para el año 2020 en los países de ingresos bajos; los países de ingresos medios-bajos, 8.700 millones; y los países de ingresos medios-altos, 17.200 millones. Para acabar con la epidemia de SIDA para el año 2030. (ONUSIDA).

El Ecuador no se encuentra exento encontrándose estimaciones sobre el VIH y el SIDA en el año 2013 de 37,000 PVVS (personas que viven con el virus del SIDA). Y reportándose 1600 fallecimientos producto del SIDA en ese año. (ONUSIDA ECUADOR 2013).

La Constitución de la REPÚBLICA DEL ECUADOR en el TÍTULO II, sobre los derechos; CAPÍTULO SEGUNDO del Buen Vivir en la SECCIÓN SÉPTIMA sobre salud menciona:

Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la

alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.

Además, el Estado ecuatoriano ha adquirido compromisos internacionales en materia de no discriminación, VIH/SIDA y Derechos laborales como: el convenio 111 de la OIT sobre la Discriminación (empleo y ocupación), ratificado por el Ecuador el 10 de Julio de 1962, la Declaración S-26/2 de compromiso en la Lucha contra el VIH/SIDA de 27 de Junio de 2001, y las Directrices Mixtas OIT/OMS sobre los Servicios de Salud y el VIH/SIDA, adoptadas en el año 2005. (República Del Ecuador Ministerio Del Trabajo Acuerdo No 00398).

El Gobierno de la República del Ecuador en su ente regulador Ministerio de Finanzas ha destinado al Ministerio de Salud Pública \$ 870,431,698.80 de los cuales \$ 9,000,000.00 están destinados para PREVENCIÓN Y CONTROL DEL VIH/SIDA/ITS (Ministerio de Finanzas PRESUPUESTO GENERAL DEL ESTADO PROGRAMA ANUAL DE INVERSIONES ENTIDAD – PROYECTO GASTOS US DOLARES Ejercicio: 2015).

Cifras que detallan claramente que se trata de un problema de salud pública de gran impacto socio-económico para el país.

La histoplasmosis es considerada como micosis sistémica oportunista desde el año 1987 (Centers for Disease Control and Prevention), siendo esta patología una condición definitoria de SIDA, que afecta al sistema reticuloendotelial, causada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*.

La incidencia real de la histoplasmosis es desconocida por tratarse de una enfermedad cuya notificación no es obligatoria (Biomédica vol.31 no.3 Bogotá July/Sept. 2011 Histoplasmosis en América Latina)

Pero existen sub-registros que demuestran que la incidencia global de histoplasmosis es de 0,9 %, pero aumenta en las áreas endémicas. (Epidemiología de la

histoplasmosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana Ángela María Tobón Biomédica 2011;31(sup.3):3-315)

Al comienzo de la pandemia del sida, la histoplasmosis era la causa de 5 % de las hospitalizaciones de los pacientes positivos para VIH. En la actualidad, su incidencia es de sólo el 2,4 % de las hospitalizaciones en este grupo de enfermos; sin embargo, continúa siendo la tercera micosis potencialmente más fatal, después de la criptococosis y la neumocistosis. (Histoplasmosis en América Latina Biomédica Instituto Nacional de Salud Volumen 31, No. 3, Bogotá, D.C., Colombia - Septiembre, 2011)

En los Estados Unidos se han reportado tasas de incidencia de histoplasmosis entre el 2 al 5% de los pacientes con SIDA, pero en zonas altamente endémicas (Indianápolis, Kansas, Memphis y Nashville) esta incidencia puede ser bastante elevada, llegándose al 27% en esta población. (Wheat J. Endemic mycoses in AIDS: a clinical review. Clin Microbiol Rev. 1995;8:146-59).

En Colombia se reportaron 434 casos de histoplasmosis diagnosticados entre 1992 a 2008, donde el 70% de los casos correspondieron a pacientes con SIDA. (Arango M, Castañeda E, Agudelo CI, De Bedout C, Agudelo CA, Tobón A, et al; Colombian Histoplasmosis Study Group. Histoplasmosis: results of the Colombian National Survey, 1992-2008. Biomedica. 2011;31:344-56.)

En Argentina, aproximadamente el 4% de los pacientes con SIDA presenta histoplasmosis. (Negrón R, Robles AM. Histoplasmosis diseminada en pacientes con sida, su evolución y tratamiento. Rev Arg Micol 1991;14:5-12).

Un estudio realizado en España acerca de casos de histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA publicado desde el año 1988 hasta el 2004 describieron en total 23 casos, la mayoría hombres (91%), todos ellos menores de 50 años. La mayor parte de los casos eran inmigrantes sudamericanos. (Gil-Brusola A, Peman J. Disseminated histoplasmosis with hemophagocytic syndrome in a patient with AIDS Rev Iberoam Micol. 2007; 24:312-6).

En Japón un estudio acerca de infecciones micóticas en pacientes con VIH reveló que existían dos pacientes foráneos con diagnóstico de Histoplasmosis y SIDA.

(Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.2006;47(3):161-6. Fungal infections in HIV-infected patients)

Un total de 300 casos de Histoplasmosis fueron reportados en China alrededor de la región del Yangtze River flows, desde el año 1990 al 2011, de estos 43 pacientes tenían Histoplasmosis pulmonar y 257 personas presentaron Histoplasmosis diseminada progresiva. (Histoplasmosis: a new endemic fungal infection in China? Pan,

Min Chen, Weihua Pan and Wanqing Liao Mycoses Volume 56, Issue 3, pages 212–221, May 2013).

Cabe destacar que según los registros de ONUSIDA de China no existen datos del número estimado de personas con VIH desde el 2001. (ONUSIDA hoja informativa 2014 datos estadísticos mundiales).

En el Ecuador esta micosis fue estudiada por primera vez por el Dr. Ramón Laso Salazar, en su tema de tesis doctoral (*Investigación de la histoplasmosis, mediante la reacción de Precipitación en agar-gel*. 1958-1962).

Existe un sub-registro de un estudio de 9 años, realizado en la ciudad de Quito, en la cual se observa una prevalencia de 11.1% de pacientes con Histoplasmosis con VIH 675 personas analizadas. (Diego Ortega-Johanna Zambrano, Frecuencia de Infección por H. capsulatum, hospital general Dr. Enrique Garcés y Hospital general Dr. Eugenio Espejo 2003-2012).

Los CDC (Centers for Disease Control) establecieron en 1987 criterios de clasificación, tanto clínica como inmunológica, de la infección por el VIH, que fueron posteriormente revisados en 1993. En tres tipos:

Categoría A: incluye la primoinfección clínica (o síndrome retroviral agudo), la fase asintomática y la linfadenopatía generalizada persistente.

Categoría B: incluye las patologías no incluidas en las categorías A y C, es decir, aquéllas que se manifiestan al principio de la fase avanzada, cuando el deterioro inmunológico todavía no es muy grave.

Categoría C: incluye las enfermedades oportunistas típicas de las fases más avanzadas de la enfermedad. La revisión de 1993 incluyó tres nuevas entidades: tuberculosis pulmonar, neumonía de repetición y carcinoma de cérvix invasivo.

(Manual CTO de medicina y cirugía, sección Infectología pag 97)

Siendo precisamente nuestra patología en estudio (Histoplasmosis) englobada en la categoría C.

En el Ecuador se presenta en su mayoría como micosis oportunista en pacientes con SIDA.

Inicialmente, se tenían descritas tres variedades para este hongo: var. *capsulatum*, patógeno para humanos en América; var. *duboisii*, patógeno para humanos en África; y var. *farciminosum*, patógeno para equinos. Actualmente, gracias a los estudios de epidemiología molecular, ya no se habla de variedades sino de “clados” y para *H.capsulatum* se han identificado hasta el momento ocho diferentes. (Kasuga T, White TJ, Koenig G, McEwen J, Restrepo A, Castañeda E, *et al.* Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. Mol Ecol. 2003;12(12):3383-3401.)

## 2.1 MICOLOGÍA Y MORFOLOGÍA.

*Histoplasma capsulatum* se clasifica como un miembro de la familia de los Ascomicetos y tiene una forma heterotálica que se designa *Ajellomyces Capsulatum* (Mitchell, Thomas G. "Fungal Pathogens of Human." Encyclopedia of Life Science 20022002 1-15), es un hongo de característica dimorfo es decir posee distinta estructura según el medio en el que se encuentre, éste es el natural o forma saprofitica (micelial), y el infectante o también denominada forma parasitaria levaduriforme en el medio infectado (Kobayashi, George S. "Mycoses." Encyclopedia of Life Sciences 20012001 1-6.).

La fase saprofitica micelial se desarrolla en su nicho ecológico el cual debe reunir algunas características para su conservación, estas son temperatura 22-29°C, humedad relativa 67-87%, precipitación pluvial de 100mm, suelo rico en azoados, los cuales los proporcionan el guano de aves y quirópteros, debido a esto es que se pueden encontrar al hongo fácilmente en cuevas en donde además la poca luz favorece la esporulación (Zeidberg LD, Ajello L, Webster RH. Physical and chemical factors in relation to *Histoplasma capsulatum* in soil. Science1955;122:33-4.). Puede dividirse en dos tipos de colonias, marrón (M) y albina (A). El tipo A crece más rápido en cultivo y pierde la capacidad de producir esporas después del subcultivo prolongado. El tipo M genera un pigmento marrón. Las células de levadura del tipo M son más virulentas que las del tipo A.

La evaluación microscópica de la fase de micelio revela dos tipos de conidios. Los macroconidios son unos cuerpos ovoides grandes, de 8-15 mm de diámetro, su superficie está decorada con salientes delgados que se describen como tuberculadas y los microconidios son unos pequeños cuerpos ovalados y lisos, cuyo diámetro es de 2-5 mm. Se cree que estas formas constituyen la fase infectiva porque su tamaño es lo bastante pequeño como para alojarse en los

bronquiolos terminales y en los alvéolos (Heitman, Joseph, Scott G. Filler, Aaron P. Mitchell, and John E. Edwards, Jr. Molecular Principles of Fungal Pathogenesis. 1st ed. New York: ASM Press, 2006).

Para que se produzca infección es necesario que el huésped se halle expuesto al medio en el que se encuentra el hongo y por vía aérea inhale los macroconidios, microsporas y fragmentos de micelios que son parte de la estructura de la forma saprofítica, una vez en el organismo son fagocitados por macrófagos circulantes, se produce alveolitis y en el sistema reticuloendotelial favorecido por la temperatura corporal de 37°C se transforman en levaduras, los cuales se diseminan de forma rápida y transitoria vía hematogena, así, los microorganismos que han sido fagocitados se pueden observar en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos, hígado, glándulas suprarrenales (Sánchez Saldaña, Galarza C., Infecciones micóticas sistémicas o profundas: Histoplasmosis. Perú 2010 Vol. 20).

La exposición a una temperatura de 37 °C induce alteraciones genéticas, bioquímicas y físicas en el microorganismo que originan la producción de células de levadura mononucleadas.

El estímulo para la transición es el calor, y la variación de temperatura puede detectarse por un cambio de la fluidez de la membrana de la levadura. El análisis de conversión utilizando micromatrices ha puesto de relieve numerosas alteraciones en la expresión génica (Maresca B, Kobayashi GS. Dimorphism in *Histoplasma capsulatum* and *Blastomyces dermatitidis*. En: Ernst, JF, Schmidt, A, editors. Dimorphism in Human Pathogenic and Apathogenic Yeasts. Contrib Microbiol Basel, Karger, 2000, p. 201-16).

El cambio se asociaba a la inducción de genes que contribuyen a la conidiación, la polaridad celular y la melanina.

Se han identificado tres etapas bioquímicas durante la conversión que sigue a la exposición a 37°C. La etapa 1 se caracteriza por un desacoplamiento de la

oxidación-fosforilación y una disminución de la síntesis del ácido ribonucleico (ARN) y de proteínas. En la etapa 2 no se detecta respiración, que se reanuda en la etapa 3. La cantidad de quitina y de  $\alpha$ - y  $\beta$ -glucano difiere entre las dos fases.

Dentro de los tejidos, las células de levadura pueden poseer una morfología distinta de la forma ovoide habitual. Se han observado levaduras grandes o deformes en los tejidos y en las células epiteliales.

Cepas virulentas de *Histoplasma capsulatum* poseen mayor cantidad de  $\alpha$  1,3 glucano que las no virulentas, lo cual es de importancia debido a que contribuye al establecimiento del hospedaje intracelular, regular la proliferación de la levadura dentro de un macrófago huésped y proteger la levadura de fagolisosomas.

Generalmente la enfermedad es autolimitada de evolución benigna, pero en nuestros pacientes con V.I.H. inmunodeprimidos la micosis se cronifica y genera mayores complicaciones (Baughman RP, Kim CK, Vinegar A, et al. The pathogenesis of experimental pulmonary histoplasmosis Correlative studies of histopathology, bronchoalveolar lavage, and respiratory function *Am Rev Respir Dis* 1986;134:771-6.).

El periodo de incubación es variable que van desde casos extremos de 1 a 3 días hasta 1 a 5 meses, con un promedio de 7 a 10 días (Sánchez Saldaña, Galarza C., Infecciones micóticas sistémicas o profundas: Histoplasmosis. Perú 2010 Vol. 20).

## 2.2 PATOGÉNESIS

La transición descrita de la fase saprofítica a la levaduriforme es el determinante esencial para que se establezca la infección. Existen dos situaciones que avalan este hecho, el primero: es infrecuente hallar partículas de micelio en los tejidos de seres humanos o de mamíferos estudiados con infección bien reconocida y

establecida, y segundo: los micelios tratados con PCMS no infectan a los animales. La exposición del micelio del *H. capsulatum* al PCMS (ácido p-cloromercurifenilsulfónico), un inhibidor sulfhidrílico, bloquea de forma irreversible la conversión a levadura, pero no altera el crecimiento de éstas ni del micelio.

El hierro es otro elemento vital para la supervivencia de *H. capsulatum*. El microorganismo puede adquirir hierro del medio intracelular de tres modos: liberación de sideróforos captadores de hierro (compuestos que quelan el hierro extracelular y abastecen de hierro al microorganismo), producción de una reductasa férrica (a partir de holotransferrina, ferrisideróforos y de la hemina que son los sustratos en los cuales actúa la reductasa, potencializando la disponibilidad del hierro para el hongo) y modulación del pH para liberar el hierro de la transferrina, si el pH excede de 6,5, no pueden adquirir este elemento del huésped (Rappleye CA, Goldman WE. Defining virulence genes in the dimorphic fungi. *Annu Rev Microbiol* 2006;60:281-303.) .

Se conoce, como se ha mencionado con anterioridad, que  $\alpha$ -1,3-glucano es un factor de virulencia clave en la patogenia de *H. capsulatum*. La síntesis de este hidrato de carbono está regulada por una amilasa, y el glucano parece unirse a la dectina-1, y por tanto suprime la génesis de citocinas proinflamatorias importantes.

El receptor Dectina-1, media la respuesta inflamatoria y facilita el aclaramiento de patógenos,  $\alpha$ -1,3-glucano puede contribuir a la patogénesis mediante el ocultamiento de inmunoestimulantes  $\beta$ -glucanos que son detectados por las células fagocíticas del hospedero (Gorocica P, Taylor M.L., Alvarado-Vásquez N. the interaction between *Histoplasma capsulatum* cell wall carbohydrates and host components. *Rio de Janeiro*, vol. 104 (3), May 2009) .

Una vez depositados los conidios en los alvéolos, se unen a la familia CD11/CD18 de las integrinas y son deglutidos por los neutrófilos y los macrófagos. Es probable

que la conversión del micelio a la fase de levadura sea, si no por completo, al menos de forma parcial, intracelular. La duración de la transición de fase varía desde horas a días. Tras la transformación de los conidios a levaduras en los pulmones, éstas migran, quizá de modo intracelular, hacia los ganglios linfáticos locales de drenaje y después a órganos situados a distancia que posean abundantes fagocitos mononucleares, como el hígado y el bazo. Las levaduras crecen con bastante facilidad en los macrófagos inactivos.

Los macrófagos de las P.V.V.S. manifiestan una actividad defectuosa al momento de interactuar con el hongo en cuestión. Estas células se adhieren a un número de levaduras menor que las de los pacientes sin VIH, y existe una correlación directa entre el recuento de linfocitos T CD4+ y la capacidad de los macrófagos de adherirse a las células de levadura. Una vez introducidas en las células, las levaduras crecen más deprisa dentro de los macrófagos de las personas infectadas por el VIH o en los macrófagos que se hayan infectado in vitro con una cepa de VIH con tropismo para macrófagos, en análisis de laboratorio experimental.

La glucoproteína 120 de la cubierta del V.I.H. es la responsable de la inhibición de la unión de las levaduras a los macrófagos, pero no de la alteración de las características del crecimiento intrafagocitario de la levadura (Newman SL. Macrophages in host defense against *Histoplasma capsulatum*. Trends Microbiol 1999;7:67-71.) .

Dentro de los elementos de la respuesta inmunitaria adquirida, los linfocitos T son fundamentales para la eliminación del hongo. Los estudios experimentales indican que ni los linfocitos B ni los anticuerpos influyen en la resistencia del huésped, aunque se dispone de pocos datos que certifiquen esta relación (Deepe Jr GS, Seder RA. Molecular and cellular determinants of immunity to *Histoplasma capsulatum*. Res Immunol 1998;149:397-406.).

La activación de la inmunidad celular es necesaria para restringir el crecimiento, y en una infección primaria ésta característica inmunitaria madura en 2 semanas aproximadamente, tiempo en el cual los linfocitos TCD4+ se sensibilizan y producen citoquinas pro inflamatorias, en especial las del tipo Th1 (IL12, IFN  $\gamma$  y TNF $\alpha$ ) los cuales activan los macrófagos que luego destruyen las levaduras del *Histoplasma capsulatum* y en consecuencia producen granulomas de tipo epitelioides que focalizan y controlan la infección, es por esta razón que se suele encontrar focos calcificados de la infección en pulmones, ganglios linfáticos (hilio mediastinales), hígado y bazo.

## **2.3 CLASIFICACIÓN CLÍNICA Y ANATOMOPATOLÓGICA**

La gran variedad de manifestaciones anatomopatológicas y clínicas que presenta el *H. capsulatum* deben ser reconocidas por el explorador para poder diagnosticar y tratar de forma acertada con la celeridad posible y así mitigar las dolencias que aquejan en nuestros pacientes. Por tal motivo es necesario crear un algoritmo clasificatorio teniendo en cuenta el sitio de presentación del hongo (pulmonar o diseminada), la duración de la infección (aguda, subaguda, crónica), el tipo de infección (primaria o reactivación).

### **2.3.1 Histoplasmosis pulmonar infección primaria aguda.**

La mayoría de infectados por este hongo cursan de forma asintomática esta patología por lo cual no solicitan atención médica, otros la toleran muchas veces confundiéndola como un cuadro gripal, aun así una pequeña porción presentan manifestaciones clínicas más notables, todo esto dependiendo del tamaño del inoculo de micelios inhalados, o factores concomitantes como, edad (ancianos,

menores de 2 años), enfermedades subyacentes inmunodepresoras , los cuales incluso pueden llegar a desarrollar los síntomas de la enfermedad diseminada **progresiva** (Goodwin RA Jr, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:231-66).

El periodo de incubación del hongo es de siete a veintidós días y las personas que presentan sintomatología lo hacen hacia el décimo cuarto día, cursando con elevación térmica (que puede llegar a 42°C), cefalea holocraneana, tos irritativa no secretora, escalofríos, dolor torácico (debido probablemente al aumento de tamaño de los ganglios hilio-mediastínicos), astenia, mialgias (Sánchez Saldaña, Galarza C., *Infecciones micóticas sistémicas o profundas: Histoplasmosis. Perú 2010 Vol. 20*).

Algunas veces puede acompañarse de manifestaciones reumatológicas (artralgias, eritema nudoso, eritema multiforme) que se percibe en mayor proporción en el sexo femenino, y se cree que están asociadas con una respuesta de hipersensibilidad a los antígenos del *H. capsulatum* (Rosenthal J, Brandt KD, Wheat LJ, et al. *Rheumatologic manifestations of histoplasmosis in the recent Indianapolis epidemic. Arthritis Rheum* 1983;26:1065-70).

A la exploración física puede auscultarse estertores y rara vez hepatoesplenomegalia. En cuanto a la radiología las imágenes más comunes se relacionan a neumonitis con infiltrado intersticial alveolar difuso o un patrón reticulonodular, adenopatías hiliares y mediastínicas. Puede existir derrame pleural, aunque este es infrecuente.

Datos de laboratorio revelan que pueden cursar con leucocitosis o leucopenia, incluso encontrarse datos hematológicos dentro de parámetros normales. Se observa además incremento de fosfatasa alcalina de forma transitoria.

En pacientes inmunocomprometidos la infección pulmonar avanza hasta involucrar múltiples lóbulos, los síntomas nombrados se exacerban llegando a producir en pocos días un síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Un reducido número de personas infectadas desarrollaran pericarditis la cual no es producto de la injuria directa del microorganismo a esta estructura anatómica, sino que se refleja como una respuesta al proceso inflamatorio que suceden en los ganglios linfáticos mediastínicos adyacentes al pericardio.

Dentro de los diagnósticos diferenciales de esta forma de presentación de histoplasmosis debe tenerse en cuenta el resfriado común, neumonía no nosocomial, sarcoidosis, neoplasia hematológica. Teniendo en consideración siempre los datos georeferenciales que se debe recolectar en la exhaustiva anamnesis que apoya mucho al diagnóstico.

### **2.3.2 Histoplasmosis pulmonar Reinfeción aguda.**

Esta forma de presentación sucede con mayor frecuencia en pacientes que se encuentran expuestas al hongo debido a su situación habitacional en lugares endémicos, se da inversamente proporcional al cuadro anterior descrito, ya que a mayor inoculo al cual se re expongan menor será su cuadro sintomatológico, incluso el periodo de incubación y manifestaciones clínicas son más breves. Los datos de radiología dan imágenes características mostrando pequeños y numerosos nódulos que se encuentran dispersos de forma difusa en ambos campos pulmonares, al cual se le ha otorgado la denominación de Granulomatosis

**Miliar** (Storch G, Burford JG, George RB, et al. Acute histoplasmosis: Description of an outbreak in northern Louisiana. Chest 1980;77:38-42.).

### 2.3.3 Histoplasmosis.

Se trata de una complicación de la histoplasmosis primaria que aparece de forma infrecuente y simula ser una masa de estructura similar a un fibroma, casi siempre aparece en el pulmón, se compone de inflamación activa en la periferia y tejido fibroso en la esfera interna con una porción central calcificada. El crecimiento se debe al estímulo antigénico persistente de las levaduras. El foco de infección aumenta progresivamente de forma gradual, siendo durante su fase activa la lesión original de 2 a 4 mm con un crecimiento anual de aproximadamente 1 a 2 mm y al cabo de un periodo de 10 a 20 años llegar a poseer un diámetro de 3 a 4 cm. En las radiografías puede presentar un núcleo central radio opaco por ser de naturaleza cálcica, este hallazgo permite distinguirlo de un crecimiento neoplásico (Goodwin RA, Snell JD. The enlarging histoplasmosis Concept of a tumor-like phenomenon encompassing the tuberculoma and coccidioidoma. Am Rev Respir Dis 1969;100:1-12.).

### 2.3.4 Histoplasmosis Pulmonar Crónica.

En literatura antigua se consideraba que la histoplasmosis pulmonar crónica debía tener obligadamente un componente de tipo cavitario, hoy se conoce que la cronificación de esta patología puede cursar sin esta alteración orgánica, sugiriéndose actualmente dos formas de neumopatía activa crónica: cavitaria y no cavitaria (Powell KE, Hammerman KJ, Dahl BA, et al. Acute reinfection pulmonary histoplasmosis A report of six cases. Am Rev Respir Dis 1973;107:374-8).

En la forma clásica o cavitaria se han descrito dos fases una temprana y otra tardía. La primera se caracteriza por tener un inicio abrupto y persistente caracterizado por dolor torácico, tos productiva, fiebre, astenia. En la fase tardía, la proporción de pacientes con tos productiva y hemoptisis es mucho mayor,

mientras que el dolor torácico y la fiebre son mucho menos frecuentes. Durante la tos o la aspiración se puede producir la diseminación broncogena de un segmento pulmonar a otro. Se ha relacionado al tabaquismo como factor importante en el desarrollo de lesión cavitaria y fibrocavitaria debido a la correlación directa de fumadores propensos a patología enfisematosa (EPOC), aunque no es un estudio concluyente debido a que pacientes no fumadores pueden llegar a adquirir este tipo de presentación. En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la histoplasmosis cavitaria puede exacerbar la insuficiencia respiratoria existente, y la naturaleza destructiva de la inflamación compromete de forma irreversible la función pulmonar. Es muy infrecuente que la histoplasmosis cavitaria provoque de per sé el fallecimiento del paciente, pero se atribuye a insuficiencia respiratoria, neumonía bacteriana secundaria o core pulmonale.

Los estudios por imágenes muestran radiografías con infiltrados dispersos y áreas de consolidación densa que a lo largo del tiempo (meses, años) desarrollaran cavitaciones que predomina en los lóbulos superiores pulmonares, en mayor frecuencia en los segmentos apicales y posteriores.

Los síntomas más frecuentes en los pacientes con histoplasmosis pulmonar crónica redefinida, que no tienen necesariamente lesiones cavitarias, son tos, pérdida de peso y fiebre con escalofríos. Los cambios radiológicos suelen consistir en nódulos, infiltrados y linfadenopatía. Con menos frecuencia aparece fibrosis, engrosamiento pleural y pérdida de volumen (Goodwin RA, Owens FT, Snell JD, et al. Chronic pulmonary histoplasmosis. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:413-52).

### **2.3.5 Histoplasmosis Diseminada Progresiva.**

Esta terminología se la emplea para referirse al incremento del crecimiento del hongo en diversos órganos. Los factores de riesgo más relevantes para llegar a padecer esta forma de presentación son: edades superiores a los 54 años e inmunodepresión, así la incidencia en pacientes con diagnóstico de SIDA puede alcanzar hasta un 25% y con un pronóstico evolutivo malo.

La HDP puede desarrollarse por la reexposición a un inóculo grande del hongo o por la reactivación de focos endógenos latentes. Se considera que la gran mayoría de los casos se origina por una reactivación endógena porque se desarrollan en aquellas personas que residieron en el pasado en un área endémica.

Difícilmente se encuentran datos estadísticos de esta forma de presentación ya que debido a que la Histoplasmosis no es una patología de declaración obligatoria a las autoridades sanitarias respectivas (como en el caso de la tuberculosis) solo existen estimaciones de su incidencia y/o su prevalencia.

Puede proporcionar esta patología una amplia gama de enfermedades asociadas a ellas, por eso es conveniente dividirla según sus manifestaciones clínicas y anatomopatológicas en relación al tiempo de evolución, así tenemos: HDP aguda que se asocia a una evolución fulminante. Las características histopatológicas son una infiltración masiva de macrófagos y la presencia de linfocitos dispersos. Los macrófagos tisulares aparecen dilatados por las células de levadura, y las pruebas de inmunidad celular suelen revelar respuestas escasas o ausentes e HDP crónica caracterizada por una evolución lenta y la presencia de granulomas bien definidos en los tejidos afectados, en los que se observan pocas levaduras.

## HISTOPLASMOSIS DISEMINADA PROGRESIVA AGUDA

En las personas infectadas por el VIH, los factores de riesgo para el desarrollo de la histoplasmosis son un recuento linfocitario de CD4+ inferior a 200 células/ml, antecedentes de exposición a gallineros y una serología positiva conocida previa a la enfermedad para los anticuerpos fijadores del complemento. La mayoría de los pacientes con SIDA que desarrollan HDP ha sufrido al menos una infección oportunista. Aunque la HDP puede aparecer en alrededor del 25% de los pacientes con SIDA que residen en un área endémica, no existe información comparable en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad, aunque los informes de casos aislados sugieren una disminución de su incidencia. Cuando los pacientes solicitan atención médica, casi todos presentan signos de enfermedad diseminada. La fiebre y la pérdida de peso se observan en más del 90% de aquéllos con SIDA y HDP. Los signos físicos más frecuentes son estertores, hepatoesplenomegalia y adenopatías. Las úlceras de las mucosas son muy poco comunes, pero hasta el 10% de los pacientes presentará lesiones cutáneas. Los signos cutáneos habituales son erupción maculopapulosa, petequias o equimosis. Además de los signos cutáneos se han descrito otras manifestaciones infrecuentes, como masas colónicas, úlceras perianales, coriorretinitis, meningitis y encefalitis (Eidbo J, Sanchez RL, Tschen JA, et al. Cutaneous manifestations of histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1993;17:110-6.).

En la HDP aguda, las formas más agresivas son encefalitis, meningitis aguda y encefalopatía.

La anemia, la trombocitopenia y la leucopenia son características de laboratorio frecuentes en la HDP de la población inmunodeprimida. En los pacientes con SIDA, las alteraciones de los hemogramas de la sangre periférica pueden

atribuirse, en parte, a la enfermedad o a los fármacos administrados. Suelen detectarse concentraciones elevadas de las enzimas hepáticas.

Las radiografías de tórax suelen mostrar opacidades nodulares muy dispersas o un patrón reticular difuso. La tasa de mortalidad de la HDP aguda en los pacientes inmunodeprimidos es del 100% si no se trata. Con tratamiento, las tasas de supervivencia del episodio agudo superan el 80%. Pocas veces los pacientes muestran un síndrome similar a la sepsis, caracterizado por coagulación intravascular diseminada, encefalopatía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock vascular y, al final, insuficiencia multiorgánica. En algunos pacientes, la biopsia de médula ósea ha demostrado la presencia de histiocitos fagocitando eritrocitos. Esta forma de HDP se ha denominado síndrome hemofagocítico reactivo, y a pesar de un control y un tratamiento enérgicos, el pronóstico suele ser mortal.

#### HISTOPLASMOSIS DISEMINADA PROGRESIVA CRÓNICA

Denominada así por la prolongada cronicidad de los síntomas, que suelen ser muy leves.

Esta forma se observa casi en exclusiva en adultos previamente sanos.

Los síntomas más frecuentes son malestar general y letargo. La fiebre es mucho menos frecuente (<30%) y suele ser febrícula. El signo físico más frecuente (50%) es una úlcera orofaríngea bien delimitada, indurada, por lo general profunda e indolora. La lengua, la mucosa oral, la laringe, las encías y los labios constituyen las estructuras afectadas con más frecuencia, estas lesiones muchas veces suelen confundirse con un carcinoma epidermoide oral, por lo que es obligatorio que el médico considere el diagnóstico de histoplasmosis.

En relación al daño en el tracto genitourinario en ocasiones la lesión aparece en los labios mayores o en el glande, la infección prostática puede ser asintomática o causar prostatitis, incluyendo abscesos prostáticos, testicular, epididimitis y lesiones en la vejiga (Negroni R., Arechavala A. Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos. Argentina Med Cutan Iber Lat Am 2010).

Otro síntoma es la hepatoesplenomegalia, que aparece en alrededor de un tercio de los pacientes.

La única manifestación de la infección puede ser la meningitis crónica o el histoplasmosis del sistema nervioso central que son manifestaciones de una forma de HDP más indolente.

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 la cual se presenta en 5 a 10% de pacientes con VIH fase SIDA y se caracteriza por afectación meníngea basilar que puede conducir a hidrocefalia. Los síntomas que se asocian a ésta son cefalea, alteraciones del estado mental, parálisis de los pares craneales, ataxia, cambios en el comportamiento.

Se han descrito casos de infección ósea, enfermedad de Addison y endocarditis, pero estas entidades son poco comunes.

Las alteraciones hematológicas son muy infrecuentes y no suelen ser significativas. La enfermedad puede persistir durante años, con períodos de mejoría sintomática espontánea, sin que se detecte. En ocasiones, puede producirse un empeoramiento brusco causado por la afectación de un órgano concreto, como el sistema nervioso central, las glándulas suprarrenales o el

corazón. Sin embargo, lo habitual es que la enfermedad permanezca sin diagnosticar hasta que aparezcan síntomas de un único órgano. Al igual que la forma de presentación aguda sin el tratamiento oportuno y concreto la evolución de la enfermedad es fatal.

La afectación ocular se produce vía hematógena durante una histoplasmosis sistémica, generalmente ocurre en niños y causa un granuloma discreto compuesto de macrófagos, células epitelioides y células gigantes vejiga (Negroni R., Arechavala A. Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos. Argentina Med Cutan Iber Lat Am 2010).

#### **2.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A HISTOPLASMOSIS.**

Como se ha mencionado en anteriores párrafos, se conoce que la histoplasmosis es autolimitada y que pasa desapercibida en muchos casos, dependiendo del estado inmunológico de hospedero. Sin embargo cuando existe una injuria previa a este sistema inmune se puede desarrollar una enfermedad crónica progresiva los cuales están favorecidos en los siguientes factores de riesgo (Negroni R., Arechavala A. Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos. Argentina Med Cutan Iber Lat Am 2010).

Niños menores de dos años de edad

Adultos mayores de 54 años, sexo masculino.

Pacientes VIH reactivos con recuento linfocitario de TCD4 menor de 200 cel/microlitro.

Linfomas.

Pacientes con leucemias linfáticas en tratamiento antitumoral.

Pacientes con enfermedades autoinmunes.

Personas con trasplantes de órganos que reciben tratamiento con corticosteroides por un tiempo prolongado.

## **2.5 DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES CON SIDA.**

Una vez que el VIH alcanza la fase SIDA ocurre un desplome del sistema inmunitario en estos pacientes, por lo cual son altamente susceptibles a infecciones por múltiples microorganismos e incluso a desarrollar neoplasias.

La correlación VIH-histoplasma es muy común en nuestro medio, por lo tanto es necesario establecer un diagnóstico certero para establecer un tratamiento oportuno. Por lo ello en pacientes con diagnóstico confirmado de VIH, que presenten factores de riesgo y aunado a esto sintomatología sugestiva de histoplasmosis es necesario que se realicen pruebas que confirmen la existencia del hongo.

La toma de muestra proviene del tracto respiratorio (esputos inducidos, lavados broncoalveolares), raspado de lesiones cutáneas, biopsias de tejido, punción y aspiración de médula ósea, líquido cefalorraquídeo.

A las pruebas diagnósticas se las puede clasificar en métodos directos donde se observa al hongo y métodos indirectos en que se identifica la presencia de anticuerpos que reaccionan ante la presencia de antígenos propios del *histoplasma capsulatum* (Muñoz C., Cano L., González A. detección e identificación de *Histoplasma capsulatum* por el laboratorio: de los métodos convencionales a las pruebas moleculares. Grupo de micología médica y experimental Medellín Colombia 2010; 14S2).

### 2.5.1 Métodos de demostración directa del hongo.

Cultivo: se utiliza el agar de infusión cerebro-corazón más antibióticos (inhibe el crecimiento de bacterias) y cicloheximida (impide el desarrollo de hongos saprófitos de la muestra) para líquidos estériles como por ejemplo el esputo. Los cultivos se realizan a una temperatura de 30°C, hasta seis semanas. Se observa crecimiento a partir del séptimo día. Los cultivos positivos dependen de la cantidad de muestras recogidas, la fuente de la muestra La incidencia de los y la carga de la infección. El rendimiento de los cultivos positivos se incrementa con el número de muestras recogidas. Tres o más muestras aumentan la probabilidad de demostrar el crecimiento del microorganismo. En los pacientes con SIDA y con manifestaciones pulmonares, *Histoplasma capsulatum* crecerá hasta en el 90% de los cultivos obtenidos de las muestras broncoscópicas pulmonares. En la meningitis, el microorganismo se recupera del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el 25-65% de los pacientes, y el rendimiento mejora si se extrae un volumen grande (20 ml) porque *H. capsulatum* invade las meninges basales. Es poco probable aislar el microorganismo del líquido pericárdico o pleural, pero es más probable aislarlo de sus respectivos tejidos serosos. Asimismo, *H. capsulatum* casi nunca se aísla de los tejidos mediastínicos de los pacientes con fibrosis del mediastino.

La identificación del género y especie depende de las características morfológicas del hongo

Este método de identificación se encuentra limitado debido a la falta de laboratorios especializados que eviten contaminación al personal que manipula las muestras.

Identificación histoquímica mediante tinciones: las más comunes para la rápida identificación del hongo usadas son con ácido peryódico de Schiff (PAS),

metenamina de plata de Gomori o la de plata de Grocott, el microorganismo puede detectarse en frotis de sangre periférica teñidos con Wright-Giemsa.

La coloración de PAS debe realizarse en toda biopsia de un paciente VIH positivo ya que identifica varios patógenos entre los que se encuentra el hongo en estudio, que podría pasar desapercibido en las máculas o en las vasculitis con histoplasmosis diseminada, en las cuales se confunde con los fragmentos nucleares de leucocitos y macrófagos, más aún en los polimorfonucleares.

La metenamina de plata de Gomori-Grocott permite observar al hongo a pesar de su pequeño tamaño, que se ubica a nivel intracelular del macrófago y células fagocíticas que se visualiza de color marrón oscuro debido a la precipitación de los iones de plata.

La tinción de Wright-Giemsa tiñe de manera parcial al *Histoplasma capsulatum* quien aparece rodeado de un halo claro (pseudo cápsula).

Hemocultivo por lisis centrifugación: la muestra sanguínea extraída se somete a sustancias líticas (saponina), las que destruyen a los glóbulos rojos y los leucocitos liberando en el medio de cultivo a las levaduras que se encontraban en el interior de las células. Los pacientes que presentan hemocultivos positivos son proclives a tener una peor evolución.

Histopatología: en los tejidos este microorganismo produce tres tipos de respuesta: inflamación, necrosis, reparación. En los pacientes con déficit inmunitario (SIDA, neoplasias, usos de corticoides) predominan los fenómenos necróticos y de respuesta inflamatoria constituido por infiltrados difusos de macrófagos y polimorfonucleares; se puede observar elementos levaduriformes en el interior o fuera de los macrófagos.

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

### **2.5.2 Métodos de demostración indirecta del hongo.**

Detectan anticuerpos producidos por el hospedero contra el hongo, estos son los estudios de serología que engloba dos tipos: los anticuerpos fijadores del complemento (FC) y las bandas de precipitinas (Inmunodifusión). Y por el otro lado tenemos la detección de antígenos que son las moléculas específicas del microorganismo (ELISA).

Una de las principales limitaciones de las pruebas serológicas es que, incluso en presencia de una infección activa, son negativas hasta en el 50% de los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo si padecen SIDA.

Fijación de complemento: busca detectar y medir la presencia de anticuerpos (Ac) específicos contra el hongo (antígenos de la forma de micelio o levadura), presentes en el suero o en el LCR de los individuos afectados. Los títulos de Ac entre 1:8 y 1:16 son sugestivos de un posible contacto con el hongo; mientras que los títulos de Ac mayores a 1:32 se consideran infección activa de Histoplasmosis.

En alrededor del 10% de las personas sanas que residen en una región endémica se detectan niveles de anticuerpos FC bajos. Un porcentaje pequeño de pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda desarrollará anticuerpos FC dentro de las 3

primeras semanas de la infección, pero hacia las 6 semanas, al menos el 75% de ellos presenta un título positivo de anticuerpos FC o una elevación por cuatro.

Inmunodifusión: Es la detección de las bandas H y M durante la enfermedad, que corresponden al reconocimiento de anticuerpos específicos contra tales antígenos presentes en el suero de pacientes con histoplasmosis.

La aparición de estas bandas en una prueba de precipitinas en agar gel se identifica mediante líneas de identidad con bandas formadas por sueros control que tienen anticuerpos precipitantes conocidos contra los antígenos H y M, éstas son glucoproteínas que se liberan tanto por los cultivos de la fase saprofitica como de la parasitaria. El antígeno H es infrecuente detectarlo en el suero de los pacientes (<10%), pero cuando aparece, señala una infección activa. El antígeno M se detecta hasta en el 80% de las personas tras la exposición al hongo. Sin embargo, está presente en los pacientes que se han recuperado de la infección o que tienen enfermedad activa, por lo que no es útil para discriminar las infecciones pasadas de las actuales.

Detección antigénica (ELISA): Las técnicas de radioinmunoensayo, ELISA y el empleo de anticuerpos policlonales han permitido detectar, en pacientes con histoplasmosis, la presencia de antígenos de tipo polisacáridos en muestras de fluidos corporales como orina, suero, lavados broncoalveolares y LCR.

El antígeno se detecta hasta en el 90% de los pacientes con HDP aguda, el 40% con enfermedad cavitaria y el 20% con histoplasmosis pulmonar aguda.

La prueba también tiene una excelente utilidad para controlar las recaídas de la HDP aguda, en especial en los pacientes inmunodeprimidos. Un aumento del valor arbitrario de 2 unidades se asocia de forma significativa con una recidiva de la

infección. La detección del antígeno es mucho más sensible que la serología para identificar las recidivas, y se ha aplicado con éxito en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con meningitis. Por tanto, tiene un grado de sensibilidad y especificidad elevado.

Aunque la sensibilidad de la ELISA en la detección de antígenos presenta valores altos hasta el 90% en las diferentes formas clínicas de la histoplasmosis), ésta depende en gran parte del tipo de muestra utilizada. Se conoce que la muestra de orina es mucho más sensible que el suero o el plasma.

Existe una técnica de ELISA de captura que al utilizar anticuerpos policlonales permite la detección de antígenos de *Histoplasma capsulatum* en muestras de orina en pacientes VIH/SIDA E HISTOPLASMOSIS DISEMINADA, con una sensibilidad y especificidad del 81% y del 96% respectivamente. La ventaja de esta prueba es que se trata de una forma sencilla de diagnóstico complementario que se puede implementar en laboratorios con recursos limitados.

PCR: Uno de los métodos más eficaces para conocer diversidades genéticas dentro de la misma especie es el polimorfismo del ADN amplificado con cebadores o iniciadores arbitrarios por la reacción de la cadena de polimerasa. La PCR permite separar las variedades de histoplasma y la

PCR-TR (reacción de la cadena de polimerasa en tiempo real) y PCR-anidada (nested PCR) son pruebas sensibles y específicas en muestras respiratorias y de aspirado bronquial, en pacientes con infección por VIH (Micología médica ilustrada Cuarta

edición Roberto Arenas Guzmán PAG 192-193).

## **2.6 TRATAMIENTO DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH REACTIVOS.**

Los antifúngicos de elección son la Anfotericina B y el Itraconazol. La elección de cualquiera de ellos, la dosificación y la vía de administración dependen de las manifestaciones clínicas del paciente, de las patologías asociadas y el tratamiento de ellas (Negroni R., Arechavala A. Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos. Argentina Med Cutan Iber Lat Am 2010).

### **2.6.1 Anfotericina B.**

Es un antimicótico que pertenece al grupo de los polienos, actúa formando "poros" constituidos por complejos polieno-ergosterol, que permeabilizan la membrana citoplasmática y permiten la salida de potasio intracelular, pérdida de proteínas, glúcidos mono y divalentes, daño celular secundario a la autooxidación del polieno, produciendo la muerte del hongo. Se presenta en dos formas:

Anfotericina B liposomal.- se administra vía endovenosa, dosis de 3-5 mg/kg/día hasta alcanzar una dosis total de 100-120 mg/kg. El tratamiento es prolongado por lo general de 2-4 meses dependiendo de la condición clínica del paciente.

ANFOTERICINA B-DESOXICOLATO (forma convencional).- se utiliza vía intravenosa a la dosis de 0.7-1 mg/kg/día hasta alcanzar una dosis total de 35mg/kg. Es una alternativa a la formulación lipídica en pacientes que presentan bajo riesgo de nefrotoxicidad.

Ambas se recomiendan en pacientes con enfermedad severamente comprometidos o en casos de encontrarse contraindicada la medicación por vía oral.

### 2.6.2 Itraconazol.

Se trata de un antimicótico 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 P45, provocando acumulación de metil esteroides y de la concentración del ergosterol produciendo pérdida de la integridad de la membrana citoplasmática del hongo.

Debe tenerse en cuenta que los antiácidos (alcalinos, anti-H2, anticolinérgicos, omeprazol, sucralfato), la didanosina, la rifampicina, la rifabutina, la fenitoína, la carbamacepina y la isoniazida disminuyen los niveles plasmáticos del itraconazol al dificultar su absorción o aumentar su metabolismo hepático. El itraconazol puede incrementar el efecto anticoagulante de los cumarínicos y potenciar la neurotoxicidad de la vincristina. Eleva además los niveles plasmáticos de ciclosporina, tacrolimus, difenilhidantoína, barbitúricos, hipoglucemiantes orales, digoxina, felodipino y otros calcioantagonistas dihidropiridínicos, quinidina, varias benzodiazepinas (triazolam, alprazolam, midazolam y clordiazepóxido), los anti-H1, terfenadina y astemizol (con prolongación del QT y riesgo de taquicardia ventricular polimórfica), cilostazol, cisaprida, corticoides, buspirona e inhibidores de la proteasa del VIH (saquinavir, ritonavir, indinavir). Puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y debe evitarse su empleo junto con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina y otros) por el posible riesgo de rabdomiólisis.

Es el tratamiento de elección en pacientes que pueden recibir tratamiento por vía oral y con compromiso de leve a moderado.

La dosis inicial de carga es de 200mg tres veces al día por 3 días, luego de 200mg dos veces al día de 6 a 8 meses, que depende del grado de inmunodepresión.

### **2.6.3 Terapia Combinada vs Monoterapia.**

En pacientes VIH en fase SIDA con formas graves a moderadamente graves de histoplasmosis la Anfotericina B a una dosis de 1mg/kg/día durante 3 a 14 días seguido de Itraconazol es el tratamiento de elección.

El uso de Anfotericina B produce la remisión en el 80% de los casos que presentan VIH/SIDA con histoplasmosis y la mayoría de los fracasos se producen en pacientes con fases avanzadas de la enfermedad.

Existen varios estudios que avalan la monoterapia pero esto se da en razón a la forma de presentación de histoplasmosis en relación a la severidad. Así, el Itraconazol resulta ser eficaz frente a formas de histoplasmosis moderada, teniendo una tasa de remisión del 85%, mientras que la Anfotericina b continúa siendo de elección para tratar histoplasmosis diseminada en pacientes VIH con alto riesgo de mortalidad.

### **2.6.4 Prevención primaria en pacientes VIH**

La profilaxis con Itraconazol 200mg al día se recomienda en pacientes VIH con recuento de linfocitos CD4 menor a 150 cel/mm<sup>3</sup>, en especial en áreas específicas de endemidad donde la incidencia de histoplasmosis es mayor a 10 casos por 100 pacientes al año. De esta manera se ha observado disminución en la incidencia de esta micosis oportunista.

### 2.6.5 Prevención secundaria en pacientes VIH

En pacientes en fase SIDA la recaída de histoplasmosis ocurre en aproximadamente un 35%-80%, por lo cual la terapia antifúngica debe ser instaurada de por vida. El itraconazol representa la terapia de mantenimiento de elección y es eficaz frente a otras formas graves de la enfermedad, como es el caso de infección del SNC o endocarditis. Se debe mantener este tratamiento hasta que el paciente presente dos recuentos de linfocitos TCD4 superiores a los 150 cel/uL separados por 3 meses de intervalo.

En el caso de no poder recibir esta terapéutica por presentar evolución aguda, gravedad extrema, compromiso del SNC, presencia de vómitos y/o diarrea o Tuberculosis activa en tratamiento con Rifampicina, se indicará Anfotericina B a razón de 50mg 2 veces a la semana (Sánchez Saldaña, Galarza C., Infecciones micóticas sistémicas o profundas: Histoplasmosis. Perú 2010 Vol. 20).

## **3. METODOLOGÍA.**

### **3.1 Materiales.**

#### **3.1.1 Localización**

El presente estudio se realizó en el Hospital De Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña”. Ubicado entre las calles Julián Coronel y José Mascote, en la provincia del Guayas, ciudad de Guayaquil.

#### **3.1.2 Características de la zona de trabajo.**

El Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña fue creado hace 68 años como una casa asistencial de aislamiento, donde ingresaban pacientes para observarlos en cuarentena como casos de rabia, tétano, difteria, fiebre amarilla entre otras, para luego irse convirtiendo en un hospital de enfermedades infecciosas, siendo al momento una unidad hospitalaria de referencia nacional para enfermedades como el VIH, donde se atiende una gran parte de la demanda nacional, que atiende las 24 horas del día los 365 días del año. Cuenta con áreas de consulta externa, emergencia, hidratación y hospitalización, además del área donde se centra el presente trabajo de investigación el cual es el área de Anfotericina que constituye el sitio nexa entre el área de emergencia y hospitalización, lugar en el cual llegan pacientes (que previamente fueron atendidos en el área de hospitalización en el cual se dio el diagnóstico histopatológico y tratamiento el cual es complementado en esta área) que requieren tratamiento ambulatorio con este antimicótico sistémico (motivo por el cual recibe el nombre ésta área) bajo vigilancia médica, con monitorización continua debido a los efectos secundarios que produce este medicamento. Pero

no solamente se presta este servicio ya que también se trata de una sala de hidratación de emergencia, administración de: complejo B, hierro, sangre, eritropoyetina.

### **3.1.3 Periodo de Investigación**

La presente investigación comprende los meses de marzo del 2014 a marzo del 2015.

### *3.1.4 Recursos a emplear:*

#### **3.1.4.1 Recursos Humanos**

Estudiante

Tutor

Pacientes Atendidos

#### **3.1.4.2 Recursos Físicos**

Computadora.

Historias clínicas.

Carpetas de estadísticas.

### **3.1.5 Universo y Muestra**

#### **3.1.5.1 Universo.**

Lo constituyen 134 pacientes con VIH que fueron atendidos en el área de Anfotericina del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

#### **3.1.5.2 Muestra**

La muestra está dada por una población de 63 pacientes VIH/SIDA que presentan coinfección con histoplasmosis, considerando los criterios de inclusión y exclusión.

### **3.2 Método.**

#### **3.2.1 Tipo de Investigación.**

El tipo de investigación aplicado en el presente estudio es descriptivo, observacional, prospectivo y de corte transversal.

#### **3.2 .2 Diseño de la Investigación**

No experimental. Los resultados del estudio se graficaron en base a pasteles. Los datos fueron realizados a computadora y se utilizó el procesador de textos del Office de Windows que permitió el hallazgo de medidas de resumen como el porcentaje.

### **3.2.3 Procedimiento de la Investigación.**

Los instrumentos utilizados fueron las historias clínicas que se realizaron a los pacientes en el área de Anfotericina.

### **3.2.4 Criterios de Inclusión /Exclusión.**

#### **3.2.4.1 Criterios de Inclusión.**

Pacientes de sexo masculino y femenino mayores de 20 años con diagnóstico confirmado de VIH mediante técnica de Western Blot y diagnóstico confirmado de histoplasmosis mediante clínica y datos de laboratorio.

#### **3.2.4.2 Criterios de Exclusión.**

Pacientes VIH reactivos con otro tipo de patologías asociadas.

### **3.2.5 Análisis de la información.**

El estudio se realizó utilizando la información obtenida de las historias clínicas de los pacientes atendidos con diagnóstico de SIDA y coinfección con Histoplasmosis, la misma que fue tabulada en cuadros gráficos, para cada una de las variables en estudio, así como la combinación entre las mismas, para su análisis e interpretación. Se utilizó la medida de concentración.

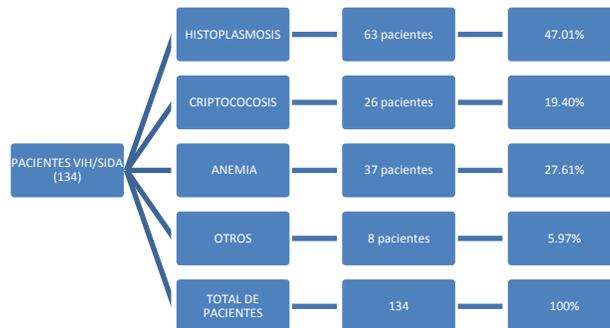
### **3.2.6 Aspectos éticos y legales.**

El estudio es ético, legal porque no estamos manipulando pacientes ni modificando el equilibrio biológico de las mismas.

## 4. PRESENTACION DE RESULTADOS Y DISCUSION

### CUADRO # 1

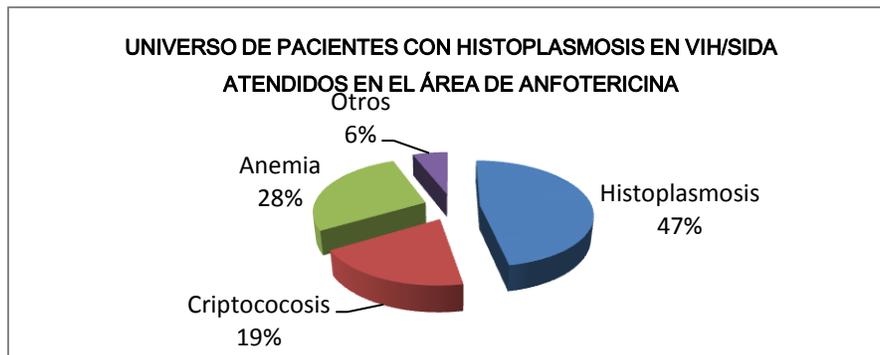
#### UNIVERSO DE PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS EN VIH/SIDA ATENDIDOS EN EL ÁREA DE ANFOTERICINA



**Fuente:** Departamento de estadística del área de Anfotericina del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Investigador:** Israel Calderón Manzo.

### GRÁFICO # 1



**Análisis e Interpretación:** Observando los resultados estadísticos determinados en el cuadro #1 y gráfico #1 encontramos que el 47.01% de incidencia se da en pacientes con Histoplasmosis que corresponde a 63 personas de un universo de 134 usuarios; en contraposición de Criptococosis con el 19.40% (26 pacientes), Anemia 27.61% (37 personas), y otros con el 5.97% (los restantes 8 casos se asociaban a otras patologías, como micosis no definidas: 4; Tuberculosis pulmonar: 2; Aspergilosis:1; Hepatopatía crónica: 1).

## CUADRO # 2

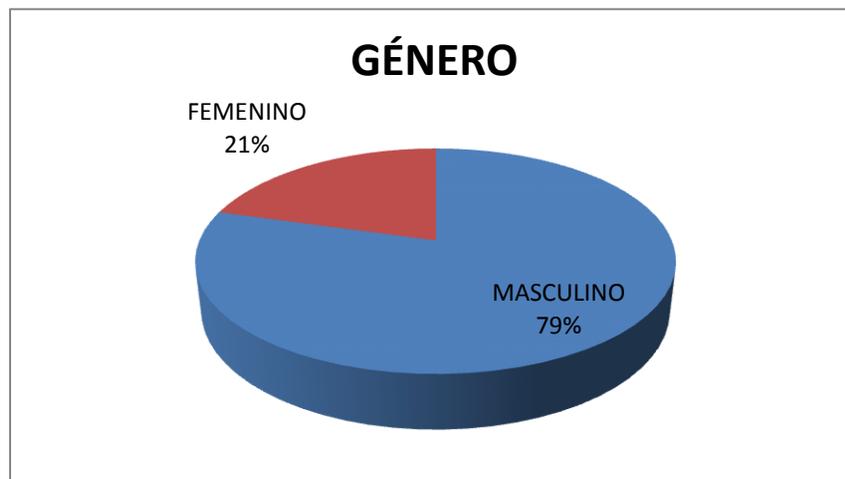
### RELACIÓN DEL GÉNERO ENTRE LA ASOCIACIÓN VIH-HISTOPLASMOSIS.

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Masculino	50	79.3650%
Femenino	13	20.6349%
<b>TOTAL</b>	<b>63</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Departamento de estadística del área de Anfotericina del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Investigador:** Israel Calderón Manzo.

## GRÁFICO # 2



**Análisis e Interpretación:** Cifras analizadas en el cuadro # 2 y gráfico # 2 que describen la relación del género con la asociación Histoplasmosis-SIDA demuestran una clara tendencia en el género masculino con 79% (50 pacientes) de presentación, contrastándose con el 21% (13 pacientes) en el género femenino. Por lo tanto se determina que la mayor frecuencia se encuentra en el género masculino, de un total de 63 personas en el estudio realizado.

### CUADRO # 3

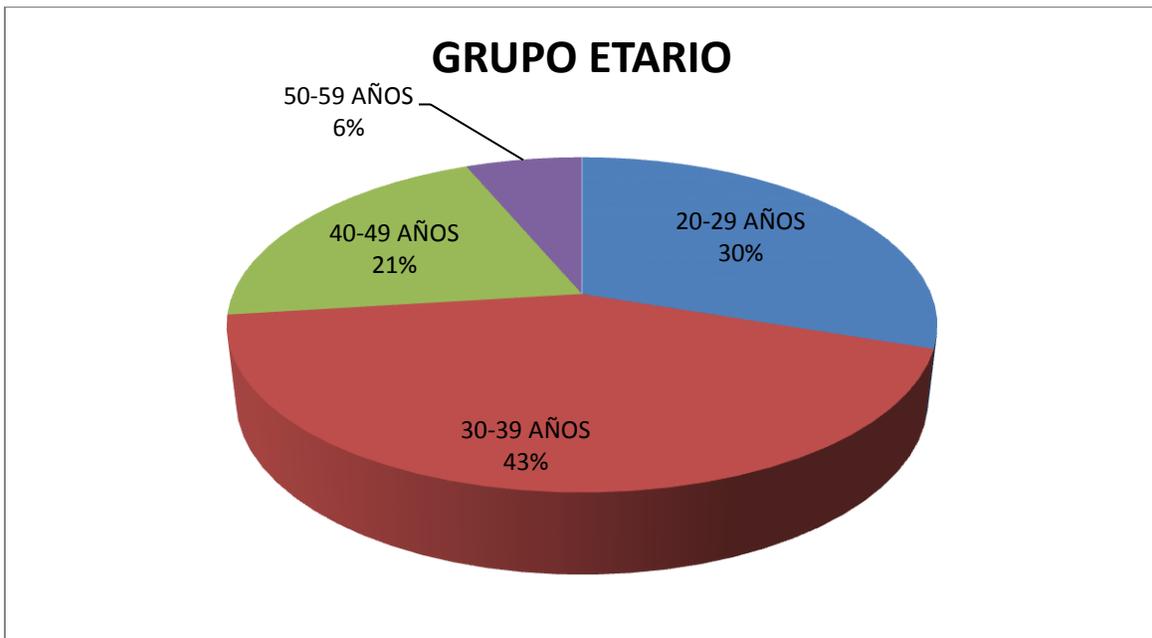
#### GRUPO ETARIO DE PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS-VIH/SIDA ATENDIDOS EN EL AREA DE ANFOTERICINA

EDAD	N° DE CASOS	PORCENTAJE
20-29 AÑOS	19	30.15%
30-39 AÑOS	27	42.85%
40-49 AÑOS	13	20.63%
50-59 AÑOS	4	6.34%
<b>TOTAL</b>	<b>63</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Departamento de estadística del área de Anfotericina del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Investigador:** Israel Calderón Manzo.

### GRÁFICO # 3



**Análisis e Interpretación:** Los resultados analizados en nuestro estudio de la relación Histoplasmosis-SIDA de 63 pacientes atendidos en el área de Anfotericina demuestran que el mayor porcentaje se encuentra en el rango comprendido entre los 30-39 años de edad con el 42.85% (27 pacientes), a diferencia de los rangos comprendidos de 20-29 años con el 30.15% (19 personas), 40-49 años con el 20.63% (13 pacientes), 50 a 59 años de edad con el 6.34% (correspondiente a 4 personas). Indicándose que al llegar a convertirse en una enfermedad incapacitante, sin el diagnóstico oportuno y terapéutica adecuada, se genera un alto impacto socio-económico personal y colectivo.

#### CUADRO # 4

#### PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS EN SIDA SEGÚN REGIONES.

	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
COSTA	56	88.8%
SIERRA	5	7.9%
DESCONOCIDO	2	3.1%
TOTAL	63	100%

**Fuente:** Departamento de estadística del área de Anfotericina del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Investigador:** Israel Calderón Manzo.

#### GRÁFICO # 4



**Análisis e Interpretación:** En el pastel evidenciamos la marcada tendencia a presentarse ésta patología en la región costa, con 89% correspondiente a 56 personas que presentan Histoplasmosis en SIDA, a diferencia de la región Sierra con el 8% (5 pacientes). La alta incidencia en la región Costa se presenta debido a que los factores ambientales de este sector del país favorecen el crecimiento, desarrollo y propagación del hongo.

## CUADRO # 5

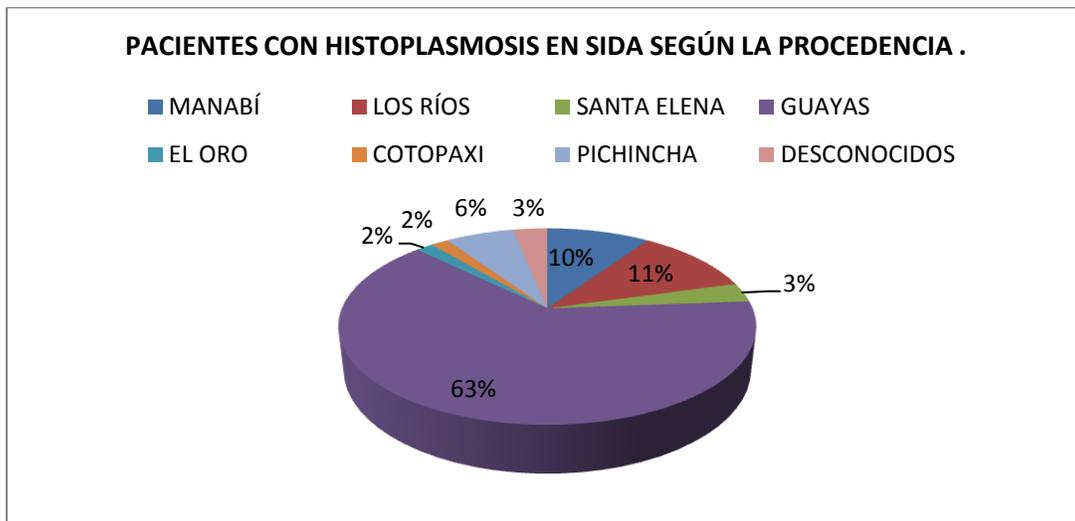
### PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS EN SIDA SEGÚN LA PROCEDENCIA.

	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
MANABÍ	6	9,52%
LOS RÍOS	7	11,11%
SANTA ELENA	2	3,17%
GUAYAS	40	63,49%
EL ORO	1	1,58%
COTOPAXI	1	1,58%
PICHINCHA	4	6,34%
DESCONOCIDOS	2	3,17%
<b>TOTAL</b>	<b>63</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Departamento de estadística del área de Anfotericina del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Investigador:** Israel Calderón Manzo.

## GRÁFICO # 5



**Análisis e Interpretación:** En el gráfico se observa que existe mayor incidencia de presentación de casos en la provincia del Guayas con el 63% correspondiente a 40 personas, debido probablemente a la facilidad que tiene el hongo de desarrollarse y transmitirse gracias a las características ambientales que tiene ésta provincia.

## CUADRO # 6

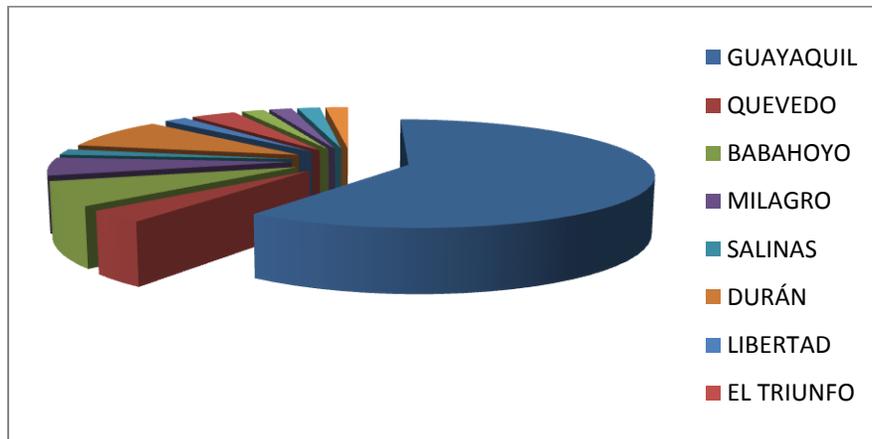
### LUGAR DE RESIDENCIA ACTUAL DE PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS - SIDA ATENDIDOS EN EL ÁREA DE ANFOTERICINA.

	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
GUAYAQUIL	33	52,38%
QUEVEDO	2	3,17%
BABAHOYO	4	6,34%
MILAGRO	3	4,76%
SALINAS	1	1,58%
DURÁN	5	7,93%
LIBERTAD	1	1,58%
EL TRIUNFO	2	3,17%
JÚJAN	1	1,58%
SALITRE	1	1,58%
NARANJITO	1	1,58%
VENTANAS	1	1,58%
DESCONOCIDO	8	12,69%
TOTAL	63	100%

**Fuente:** Departamento de estadística del área de Anfotericina del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

**Investigador:** Israel Calderón Manzo.

## GRÁFICO # 6



**Análisis e Interpretación:** El mayor porcentaje de pacientes atendidos en el Área de Anfotericina del Hospital de Infectología se encuentran viviendo en Guayaquil, con una frecuencia del 52,38% (equivalente a 33 personas). Probablemente relacionado al mayor índice poblacional en esta ciudad a diferencia de las otras señaladas.

## 5.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

### 5.1 CONCLUSIONES.

En el presente estudio investigativo se demuestra la marcada incidencia en pacientes con SIDA que presentan Histoplasmosis como enfermedad micótica oportunista. Y factores de riesgo asociados a ello.

Con un universo de 134 pacientes atendidos en el año, en el Área de Anfotericina período comprendido entre marzo del 2014 a marzo del 2015 del Hospital Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña, con diagnóstico confirmado de VIH en fase SIDA, de los cuales 63 pacientes presentaban la asociación con Histoplasmosis representando el 47% del universo total en comparación con 26 pacientes con diagnóstico confirmado de SIDA y Criptococosis asociada a ella como micosis sistémica oportunista siendo éste del 19%.

La mayor incidencia se presentó en pacientes provenientes de la región Costa (89%), siendo el 8% de los pacientes de la región Sierra y 3% pacientes en los cuáles se desconocía su procedencia.

El 52.38% de pacientes radican actualmente en la ciudad de Guayaquil.

Asimismo se logra rescatar que el 79% de las personas atendidas con Diagnóstico de SIDA e Histoplasmosis fueron del sexo masculino, existiendo una diferencia amplia respecto a pacientes de género femenino con el 11% de frecuencia.

En cuanto al grupo etario más afectado, con el 42.85% de incidencia, resulta ser el del rango comprendido entre los 30 a 39 años, edad en la cual un individuo es muy productivo en la comunidad. Quedando demostrado que al llegar a convertirse en una enfermedad incapacitante, sin el diagnóstico oportuno y

terapéutica adecuada precoz, genera un alto impacto socio-económico personal y colectivo.

Por lo tanto concluyo que es necesario tomar en cuenta la incidencia y factores de riesgo determinantes de esta micosis para tenerla como el principal diagnóstico diferencial en las patologías asociadas al SIDA.

Queda demostrada la traspolarización en orden de frecuencia relacionado a la incidencia que existe en relación con otros países, en los cuales la primera micosis en frecuencia ha sido la criptococosis, situación inversa a la que ocurre en nuestro sistema sanitario, por lo cual se retrasa el diagnóstico de este tipo de micosis al no tomarla como primera causa de enfermedad oportunista micótica en nuestra ciudad.

## **5.2 RECOMENDACIONES.**

Debido a la alta incidencia y factores riesgo relacionados a Histoplasmosis en pacientes con SIDA, en nuestro medio, es necesario determinar legalmente que esta patología sea considerada de notificación sanitaria obligatoria, para establecer un marco epidemiológico adecuado y poder enfrentarla debida y oportunamente. De esta forma disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes.

## 6.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Micología médica ilustrada Cuarta edición Roberto Arenas Guzmán PAG 192-193
2. Mandell, Douglas Y Bennett Enfermedades Infecciosas Principios y práctica Vol II.
3. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
4. ONUSIDA hoja informativa 2014 datos estadísticos mundiales
5. Constitución de la República Del Ecuador
6. Biomédica vol.31 no.3 Bogotá July/Sept. 2011 Histoplasmosis en América Latina
7. Epidemiología de la histoplasmosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana Ángela María Tobón Biomédica 2011;31
8. Histoplasmosis en América Latina Biomédica Instituto Nacional de Salud Volumen 31, No. 3, Bogotá, D.C., Colombia - Septiembre, 2011
9. (Wheat J. Endemic mycoses in AIDS: a clinical review. Clin Microbiol Rev. 1995;8:146-59
10. Investigación de la histoplasmosis, mediante la reacción de Precipitación en agar-gel. 1958-1962. Dr. Ramón Lazo Salazar
11. Diego Ortega-Johanna Zambrano, Frecuencia de Infección por H. capsulatum, hospital general Dr. Enrique Garcés y Hospital general Dr. Eugenio Espejo 2003-2012
12. ONUSIDA hoja informativa 2014 datos estadísticos mundiales
- 13.. ONUSIDA ECUADOR 2013
14. Revista iberoamericana de micología
15. Wheat J. Endemic mycoses in AIDS: a clinical review. Clin Microbiol Rev. 1995;8:146-59

16. (Arango M, Castañeda E, Agudelo CI, De Bedout C, Agudelo CA, Tobón A, et al; Colombian Histoplasmosis Study Group. Histoplasmosis: results of the Colombian National Survey, 1992-2008. *Biomedica*. 2011
17. Negroni R, Robles AM. Histoplasmosis diseminada en pacientes con sida, su evolución y tratamiento. *Rev Arg Micol* 1991;14:5-12
18. Gil-Brusola A, Peman J. Disseminated histoplasmosis with hemophagocytic syndrome in a patient with AIDS *Rev Iberoam Micol*. 2007; 24:312-6
19. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2006;47(3):161-6. Fungal infections in HIV-infected patients
20. Histoplasmosis: a new endemic fungal infection in China? Pan, Min Chen, Weihua Pan and Wanqing Liao *Mycoses* Volume 56, Issue 3, pages 212–221, May 2013
21. Manual CTO de medicina y cirugía, sección Infectología pag 97
22. Kasuga T, White TJ, Koenig G, McEwen J, Restrepo A, Castañeda E, et al. Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Mol Ecol*. 2003;12
23. Mitchell, Thomas G. "Fungal Pathogens of Human." *Encyclopedia of Life Science* 20022002 1-15
24. Kobayashi, George S. "Mycoses." *Encyclopedia of Life Sciences* 20012001 1-6
25. Zeidberg LD, Ajello L, Webster RH. Physical and chemical factors in relation to *Histoplasma capsulatum* in soil. *Science* 1955;122:33-4
26. Heitman, Joseph, Scott G. Filler, Aaron P. Mitchell, and John E. Edwards, Jr. *Molecular Principles of Fungal Pathogenesis*. 1st ed. New York: ASM Press, 2006
27. Sánchez Saldaña, Galarza C., *Infecciones micóticas sistémicas o profundas: Histoplasmosis*. Perú 2010 Vol. 20

28. Maresca B, Kobayashi GS. Dimorphism in *Histoplasma capsulatum* and *Blastomyces dermatitidis*. En: Ernst, JF, Schmidt, A, editors. *Dimorphism in Human Pathogenic and Apathogenic Yeasts*. Contrib Microbiol Basel, Karger, 2000, p. 201-16
29. Baughman RP, Kim CK, Vinegar A, et al. The pathogenesis of experimental pulmonary histoplasmosis. Correlative studies of histopathology, bronchoalveolar lavage, and respiratory function. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:771-6
30. Rappleye CA, Goldman WE. Defining virulence genes in the dimorphic fungi. *Annu Rev Microbiol* 2006;60:281-303
31. Gorocica P, Taylor M.L., Alvarado-Vásquez N. the interaction between *Histoplasma capsulatum* cell wall carbohydrates and host components. *Rio de Janeiro*, vol. 104 (3), May 2009
32. Newman SL. Macrophages in host defense against *Histoplasma capsulatum*. *Trends Microbiol* 1999;7:67-71
33. Deepe Jr GS, Seder RA. Molecular and cellular determinants of immunity to *Histoplasma capsulatum*. *Res Immunol* 1998;149:397-406.
34. Rosenthal J, Brandt KD, Wheat LJ, et al. Rheumatologic manifestations of histoplasmosis in the recent Indianapolis epidemic. *Arthritis Rheum* 1983;26:1065-70
35. Eidbo J, Sanchez RL, Tschen JA, et al. Cutaneous manifestations of histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1993;17:110-6
36. Muñoz C., Cano L., González A. detección e identificación de *Histoplasma capsulatum* por el laboratorio: de los métodos convencionales a las pruebas moleculares. Grupo de micología médica y experimental Medellín Colombia 2010; 14S2

## LINKOGRAFÍA

1. <http://www.elsevier.es/es-buscar?txtBuscador=histoplasmosis&cmbBuscador=all>
2. [https://www.google.com.ec/search?q=infecciones+oportunistas+mas+frecuentes+vih+en+orden&biw=1525&bih=705&source=Int&tbs=cdr%3A1%2Ccd\\_min%3A2010%2Ccd\\_max%3A2015&tbm=#q=infecciones+oportunistas+mas+frecuentes+vih+en+orden&tbs=cdr:1,cd\\_min:2010,cd\\_max:2015&start=30](https://www.google.com.ec/search?q=infecciones+oportunistas+mas+frecuentes+vih+en+orden&biw=1525&bih=705&source=Int&tbs=cdr%3A1%2Ccd_min%3A2010%2Ccd_max%3A2015&tbm=#q=infecciones+oportunistas+mas+frecuentes+vih+en+orden&tbs=cdr:1,cd_min:2010,cd_max:2015&start=30)
3. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0034-83762004000200007&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0034-83762004000200007&script=sci_arttext)
4. <http://worldwidescience.org/topicpages/p/pacientes+con+histoplasmosis.html>
5. [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v20\\_n2/pdf/a08v20n2.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v20_n2/pdf/a08v20n2.pdf)
6. <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/597>
7. <http://www.revclinesp.es/en/infeccion-diseminada-por-histoplasma-espana/articulo/13090488/>
8. [https://www.google.es/search?as\\_q=&as\\_epq=%22Histoplasmosis+diseminada+en+Pacientes+com+SIDA%3A+an%C3%A1lisis+epidemiol%C3%B3gico%2C+cl%C3%ADnico%2C+microbiol%C3%B3gico+e+inmunol%C3%B3gico+de+26+pacientes%22&as\\_oq=&as\\_eq=&as\\_nlo=&as\\_nhi=&lr=&cr=&as\\_qdr=all&as\\_sitesearch=&as\\_occt=any&safe=images&as\\_filetype=&as\\_rights=&gws\\_rd=ssl](https://www.google.es/search?as_q=&as_epq=%22Histoplasmosis+diseminada+en+Pacientes+com+SIDA%3A+an%C3%A1lisis+epidemiol%C3%B3gico%2C+cl%C3%ADnico%2C+microbiol%C3%B3gico+e+inmunol%C3%B3gico+de+26+pacientes%22&as_oq=&as_eq=&as_nlo=&as_nhi=&lr=&cr=&as_qdr=all&as_sitesearch=&as_occt=any&safe=images&as_filetype=&as_rights=&gws_rd=ssl)
9. <http://www.cidralas.med.ec/doctores/ramonlazosalazar.php>
10. <http://www.diccionariobiograficoecuador.com/tomos/tomo5/l1.htm>
11. [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-02642010000300004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-02642010000300004&script=sci_arttext)

12. <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/ecuador/>

13. <http://www.trabajo.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2012/12/Acuerdo-Ministerial-398-VIH-SIDA.pdf>