

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

TEMA

DETERMINACION DE HISTOPLASMOSIS EN ASPIRADO DE MEDULA OSEA EN PCTS CON VIH EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA Dr. JOSE DANIEL RODRIGUEZ MARIDUEÑA DE ENERO A DICIEMBRE DEL AÑO 2014

TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR EL GRADO DE MEDICINA.

Autor

MORÁN AYALA MONICA PIEDAD

TUTOR

DRA. VIOLETA VALLEJO MENA

GUAYAQUIL-ECUADOR

AÑO

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

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGIA	
FICHA DE REGISTRO DE TESIS	
TITULO Y SUBTITULO:	
Determinación de Histoplasmosis en aspirado de medula ósea en pacientes con VIH en el hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña de enero a diciembre del año 2015	
AUTOR/ES: Mónica Piedad Moran Ayala.	REVISORES: Dra. Violeta Vallejo Mena Dr. Tomas Rodríguez
INSTITUCION: Universidad de Guayaquil	FACULTAD: Ciencia Medicas
CARRERA: MEDICINA GENERAL	
FECHA DE PUBLICACION:	N* DE PAGS: 63
AREAS TEMATICAS: Medicina	
PALABRAS CLAVE: Pacientes inmunocomprometidos, micosis sistémicas, histoplasmosis, <i>histoplasma capsulatum</i>	
RESUMEN: La histoplasmosis es una infección causada por el hongo <i>Histoplasma capsulatum</i> ha sido reportada en todos los continentes y se considera endémica en America. El hongo se desarrolla en el suelo con excretas de aves y murciélagos, donde se producen abundantes microconidios, que al ser inhalados por el hombre son capaces de causar la infección. El cuadro clínico va desde infecciones asintomáticas hasta cuadros diseminados graves involucrando varios órganos y sistemas, afectando a pacientes con sida, neoplasias hematológicas, con trasplantes. Los grupos de riesgo son individuos que se exponen a los aerosoles contaminados. El diagnóstico de laboratorio se basa en observar fluidos y tejidos orgánicos, en cultivos de esos materiales y en detección de anticuerpos y antígenos específicos. Nuestro propósito es el diagnóstico oportuno de la diseminación a otros tejidos como a medula ósea en pacientes inmunocomprometidos que en nuestro estudio se comprobó una alta prevalencia.	
N*DE REGISTRO (en base de datos):	N* DE CLASIFICACION:
DIRECCION URL (tesis en la web):	

ADJUNTO PDF:	<u>SI</u>	NO
CONTACTO CON AUTOR/ ES:	Teléfono:	E-mail:
CONTACTO EN LA INSTITUCION:	NOMBRE:	
	TELEFONO:	
	EMAIL:	



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

Este Trabajo de Graduación cuya autoría corresponde al Moran Ayala Mónica Piedad 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:

.....

SECRETARIA:

DEDICATORIA.

Este trabajo de titulación va dedicado a:

En primer lugar a la persona más importante en mi vida y que siempre ha estado en todo momento por muy duro o difícil que haya sido. Mi madre Sra. Piedad Ayala Pilay

Y a las personas que me han guiado con sus conocimientos, con sus ejemplos de vida, y palabras de apoyo y enseñanza han sido pilares fundamentales para crecer y llegar a ser la profesional que soy.

AGRADECIMIENTO.

Mi total y profundo agradecimiento a Dios sobre todo ser en la tierra. Mi vida está en sus manos él ha sido que me ha guiado por caminos difíciles, cargado en mis desmayos y sanado en mis agonías. Nada de mi vida sería posible si no fuera por el.... Por eso gracias mi DIOS!

Y sin desmerecer este trabajo de investigación no hubiese sido posible sin la ayuda de muchas personas. Por eso es mi deber dar las gracias a todos aquellos que sirvieron como colaboradores en este trabajo.

Como primera persona a la Dra. Violeta Vallejo por darme la oportunidad de compartir este tema de gran interés.

A nuestro Tutor Dr. Rodríguez por guiarnos en este proceso de elaboración del trabajo de investigación.

A la Tecnóloga de laboratorio por su colaboración en la facilitación de datos.

A más de ellos un total y profundo agradecimiento al personal administrativo de la Escuela de Medicina por su apoyo y orientación durante toda mi carrera universitaria.

RESUMEN

La histoplasmosis es una micosis sistémica. Esta micosis producida por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* var. *Capsulatum* vive en tierras ricas en sustancias orgánicas, con excretas de aves y murciélagos estimula la proliferación y esporulación de *Histoplasma* los microconidios de la forma micelial se dispersan en aerosol e infectan al hombre y de animales. Los pacientes con SIDA, linfomas, infecciones por CMV, los receptores de trasplantes de órganos y los que están bajo tratamiento de corticosteroides u otras drogas inmunosupresoras, presentan infecciones progresivas y diseminadas que suelen tener un curso fatal cuando no son diagnosticadas y tratadas. En estos casos las lesiones se sitúan en las mucosas, la piel, ganglios linfáticos, el hígado, bazo, suprarrenales, medula ósea, SNC. El diagnóstico de la histoplasmosis diseminada a medula ósea se efectúa por el Hallazgo del agente causal en el aislamiento en cultivos, por aspiración de medula ósea. Encontrándose histoplasmosis diseminada a medula 19 casos de 28 pacientes que corresponde un 67.85% de pacientes, más frecuente en sexo masculino 14 casos en un 73.68%, con predominio en pacientes jóvenes 20 – 30 años 6 casos correspondiente 31.57%, en los meses de enero y febrero 15.78% y con prevalencia a pacientes inmunodeprimidos con un CD4 bajo por lo que presento otras infecciones oportunistas. Los pacientes hospitalizados en áreas de mayor complejidad por su estado es donde hemos encontrado mayores casos UCI 26.31% y en la sala de Varones-2 47.36%. Por ello es necesario realizar un proceso investigativo retrospectivo de los últimos 10 años para tener una base de datos más fidedigna que ayudara al trabajo de investigación. Los pacientes con histoplasmosis diseminada a medula ósea deben recibir el tratamiento completo de anfotericina ingresado en el hospital. A todo paciente con histoplasmosis diseminada a medula ósea realizársele por lo menos cada 3 meses un nuevo examen de diagnóstico en este caso de medula ósea para ver si el tratamiento que ha recibido es el correcto y en dosis adecuadas.

Palabras clave: Pacientes inmunocomprometidos, micosis sistémicas, histoplasmosis, *histoplasma capsulatum*.

ABSTRACT

Histoplasmosis is a systemic fungal infection. This mycosis caused by the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum* var. *Capsulatum* lives in lands rich in organic matter, excreta of birds and bats stimulates proliferation and sporulation of microconidia of *Histoplasma* mycelial form are dispersed in aerosol and infect humans and animals. AIDS patients, lymphoma, CMV infections, recipients of organ transplants and those under treatment of corticosteroids or other immunosuppressive drugs, have progressive and disseminated infections that often have a fatal course when they are not diagnosed and treated. In these cases the lesions are located in mucous membranes, skin, lymph nodes, liver, spleen, adrenal, bone marrow, CNS. The diagnosis of disseminated histoplasmosis bone marrow is made by the finding of the causal agent in isolation in culture, bone marrow aspiration. Finding disseminated histoplasmosis cord 19 cases of 28 patients 67.85% corresponds to a patient, more frequent in males in 14 cases 73.68%, predominantly in young patients 20-30 years 6 corresponding 31.57% cases in the months of January and February and 15.78% prevalence of immunocompromised patients with low CD4 so I present other opportunistic infections. Hospitalized patients in areas of greater complexity for its state is where we found older cases UCI 26.31% and in the living Men-2 47.36%. It is therefore necessary to conduct a retrospective investigation process of the last 10 years to have a base of more reliable data to assist the research. Patients with disseminated histoplasmosis bone marrow should receive the full course of amphotericin admitted to the hospital. All patients with disseminated histoplasmosis bone marrow realizáresele at least every three months a new diagnostic test in this case bone marrow to see if the treatment you received is correct and in adequate doses.

Keywords : immunocompromised patients , systemic fungal infections , histoplasmosis , *Histoplasma capsulatum*

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	
1.1.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.2.-DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA.....	3
1.3.-JUSTIFICACIÓN.....	4
1.4.-FORMULACION DEL PROBLEMA.....	5
1.5.-OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	5
1.5.1.-OBJETIVO GENERAL.....	5
1.5.2.-OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1.-ESTADO ACTUAL DE LA HISTOPLASMOSIS DISEMINADA Y VIH EN EL MUNDO.....	7
2.2.-ANTECEDENTES CIENTÍFICOS DE LA HISTOPLASMOSIS DISEMIDA EN PACIENTES CON VIH.....	8
2.3.-BASES TEÓRICAS.....	10
2.3.1.-DEFINICIONES.....	10
2.3.2.-EPIDEMIOLOGIA DEL VIH.....	10
2.3.3.-ESTRUCTURA.....	11
2.3.4.-MECANISMOS DE TRANSMISIÓN.....	11
2.3.5.-PRESENTACIONES DEL VIH EN ECUADOR.....	11
2.4.-HISTOPLASMOSIS DISEMINADA.....	12

2.4.1.-DEFINICION.....	12
2.4.2.-ETIOPATOGENIA.....	13
2.4.3.-EPIDEMIOLOGÍA.....	16
2.4.4.-MANIFESTACIONES CLINICAS.....	18
2.5.-PRUEBAS DIAGNOSTICAS.....	22
2.5.1.-ESCARIFICACIONES Y BIOPSIAS CUTÁNEO- MUCOSAS.....	22
2.5.2.-SECRECIONES RESPIRATORIAS.....	23
2.5.3.-HEMOCULTIVOS.....	23
2.5.4.-MIELOCULTIVO.....	23
2.5.5.-OTROS MATERIALES.....	24
2.5.6.-EXAMENES MICROSCOPICOS DIRECTO Y CULTIVO.....	24
2.5.7.-PRUEBAS INMUNOLOGICAS.....	24
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS	
3.1.-MATERIALES.....	26
3.1.1.-CARACTERIZACIÓN DE LA ZONA DE TRABAJO.....	26
3.1.2.-PERIODO DE LA INVESTIGACION.....	28
3.1.3.-RECURSOS EMPLEADOS.....	28
3.1.3.1.-RECURSOS HUMANOS.....	28
3.1.3.2.-RECURSOS FÍSICOS.....	28
3.1.3.3.-RECURSOS FÍSICOS DE ESTUDIO.....	28
3.2.-UNIVERSO.....	28

3.3.-MUESTRA.....	28
3.4.-METODOS.....	29
3.4.1.-TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	29
3.4.2.-DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	29
3.4.3.-PROCEDIMIENTO DE LA INVESTIGACION.....	29
3.5.-VIABILIDAD.....	30
3.6.-VARIABLES.....	30
3.6.1.-VARIABLE INDEPENDIENTE.....	30
3.6.2.-VARIABLES DEPENDIENTE.....	30
3.6.3.-VARIABLES INTERVINIENTES.....	31
3.6.4.-OPERACIONALIZACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN.....	31
3.7.-RECOLECCIÓN DE DATOS.....	31
3.8.-ANÁLISIS DE DATOS.....	32
3.9.-CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	32
3.9.1.-CRITERIOS DE INCLUSION.....	32
3.9.2.-CRITERIOS DE EXCLUSION.....	32
3.10.-ASPECTOS ETICOS Y LEGALES.....	33
3.11.- PRESUPUESTO.....	33
CAPÍTULO IV: RESULTADO Y DISCUSION.	
4.1.-RESULTADOS.....	34
4.1.1.-PRESENCIA DE HISTOPLASMA DISEMINADA VARIABLES DE GRUPOS ETARIOS.....	34
4.1.2.-PRESENCIA DE HISTOPLASMA DISEMINADA	

POR GÉNERO.....	36
4.1.3 PRESENCIA DE HISTOPLASMA DISEMINADA	
EN LOS DIFERENTES TEJIDOS DE DONDE SE	
TOMARON MUESTRAS.....	37
4.1.4.-PRESENCIA DE HISTOPLASMA DISEMINADA	
DEPENDIENDO DE LOS MESES QUE SE HAN	
HOSPITALIZADO.....	38
4.1.5.-PRESENCIA DE HISTOPLASMA DISEMINADA	
EN LOS DIFERENTES AREAS DE	
HOSPITALIZACION DONDE SE TOMARON	
MUESTRAS.....	39
4.2.-DISCUSION.....	41
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES.....	42
CAPITULO VI: RECOMENDACIONES O PROPUESTAS.....	43
6.1. RECOMENDACIONES.....	43
6.2. PROPUESTAS.....	43
BILIOGRAFÍA.....	45
ANEXOS.....	58

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una enfermedad sistémica, de amplia distribución geográfica, causada por inhalación del hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*. Las infecciones son benignas y curan espontáneamente. Los pacientes inmunocomprometidos, como los que tienen SIDA, presentan formas progresivas y diseminadas de esta infección. Predomina en el continente Americano y en África (1).

Actualmente la Histoplasmosis diseminada tiene relevancia social por ser considerada una enfermedad endémica en el continente americano, por ser una infección oportunista marcadora de sida, en varios países es una enfermedad ocupacional al estar relacionada con actividades laborales, su incidencia se ha incrementado en todos los continentes, especialmente por el turismo y las migraciones y reportada en especies de animales en todos los continentes (1).

El SIDA es el factor de riesgo principal para diseminación subaguda de esta enfermedad en Sudamérica, representa el 90% de los casos. Al principio de la pandemia del VIH, el 5% de los pacientes seropositivos que requerían internación presentaban esta afección, después de la introducción del tratamiento antirretroviral se redujo al 2,5%.(2).

En los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana la enfermedad es diseminada aguda en el 95% de los casos, con anergia cutánea y el 50% de los enfermos sufre recaída. La histoplasmosis puede corresponder a la primera manifestación de infección por VIH en un 26.1% de los casos y a medida que disminuye la función inmune en los pacientes, aumenta el riesgo para desarrollar la enfermedad (2).

Se mantiene como una infección oportunista en los pacientes infectados con VIH, con la forma diseminada progresiva (HDP), encontrando el hongo *H. capsulatum* en múltiples órganos como el hígado, bazo, ganglios, médula ósea y piel (compromiso extrapulmonar). A pesar de la aparición de terapia antirretroviral y la terapia antimicótica, la Histoplasmosis diseminada tiene mortalidad elevada de entre 20-40%(3).

Los factores de riesgo fundamentales para el desarrollo de histoplasmosis progresiva

son niños menores de dos años de edad, adultos mayores de 54 años (género masculino), personas con inmunodeficiencia con recuentos de células CD₄⁺ positivas inferiores a 200/μL; leucemias linfáticas, uso de drogas antitumorales y corticosteroides(3).

La biopsia por aspiración de médula ósea se utiliza habitualmente en la práctica clínica para el diagnóstico de infecciones invasivas de tejidos causadas por *Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, y *Histoplasma capsulatum* en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH infección). Sin embargo, el valor de estos procedimientos invasivos en relación con otros enfoques de diagnóstico no ha sido claramente definido (4).

Esta investigación tiene como propósito determinar la prevalencia de histoplasmosis en el aspirado de médula ósea en pacientes con V.I.H en el Hospital de Infectología José Daniel Rodríguez Maridueña de enero a diciembre del año 2014, esto permite actualizar información de esta patología de gran demanda en nuestro hospital y disminuir el índice de complicaciones a través de la creación de protocolos de manejo adecuados. Se analiza los antecedentes evolutivos de la enfermedad, su incidencia a nivel mundial, epidemiología, historia natural, métodos complementarios de diagnóstico y tratamientos vigentes hasta la actualidad.

Esta investigación es de tipo descriptiva, transversal y retrospectiva. Se analizó la información de todos los pacientes con V.I.H y su relación con la Histoplasmosis en pacientes del Hospital de Infectología José Daniel Rodríguez Maridueña, captados desde el mes de enero a diciembre del 2014. Estableciendo los factores causales, relación con edad, estancia hospitalaria, enfermedades coexistentes, se compara con la estadística internacional de la región y se determina los resultados favorables y los que tienen complicaciones. Se espera que este estudio sea base para futuras investigaciones comparativas con otros métodos de tratamiento.

CAPÍTULO I

1. EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La histoplasmosis es considerada como una micosis profunda, endémica, de zonas tropicales o templadas, causada por inhalación de microconidias que son las estructuras infectantes del hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*.

Cuando afecta a pacientes inmunocompetente por infección por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH se puede presentar de forma infectante asintomático, afectante leve o autolimitada y considerada como grave por su alto nivel de diseminación al sistema retículo endotelial con su gran facilidad de colonizarse en medula ósea y bazo.

Para identificar que este hongo ha alcanzado infectar la medula ósea debe realizarse exámenes específicos para confirmar el diagnóstico como el aspirado de medula ósea obteniendo como resultado que tan frecuente es en nuestro pacientes con VIH la infección de Histoplasmosis medular.

En el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña se observa un incremento significativo del número de pacientes con esta patología, pero se desconoce su asociación con los factores de riesgo y las repercusiones sistémicas, al no existir información estadística precisa de su prevalencia ni identificadas las causas que motivan este incremento, es necesario plantear una propuesta de investigación que nos permita en forma documentada establecer su frecuencia y los resultados del tratamiento médico.

1.2.- DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA

Campo: Salud pública.

Área: Infectología.

Aspecto: Histoplasmosis diseminada-V.I.H

Tema de investigación: Determinación de Histoplasmosis en aspirado de medula ósea en pacientes con VIH en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña de enero a diciembre del año 2014.

Lugar: Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña.

1.3.-JUSTIFICACIÓN

Este estudio es conveniente porque proporcionará información estadística actualizada de Histoplasmosis diseminada a medula por medio de aspirado de medula ósea en la población de pacientes con V.I.H del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña durante el año 2014.

Es de vital importancia la evaluación en el hospital que permite documentar la evolución clínica y cuantificar los resultados de la tomas de muestra de medula ósea de esta forma se espera determinar si los manejos que se emplean son adecuados y cuál obtiene los mejores resultados clínicos que permitan la toma de decisiones para reducir la incidencia de complicaciones o secuelas. Se necesitan de nuevos consensos, guías y diseños de investigación que nos permitan obtener menor índice de prevalencia y disminuir la morbimortalidad.

La relevancia social de esta investigación radica en el análisis retrospectivo de la prevalencia de la histoplasmosis diseminada a medula ósea ya que es considerada como una micosis profunda, endémica, de zonas tropicales o templadas

en el hospital, su relación con los factores de riesgo y el desarrollo de complicaciones. De esta manera se ofrecerá un manejo adecuado de los pacientes, que permita un rápido restablecimiento a sus actividades cotidianas. A través de una investigación descriptiva y observacional, que identifique los factores de riesgo y determine su asociación con las

complicaciones presentadas, será posible disminuir la incidencia de la enfermedad, sus complicaciones y secuelas.

En el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña no hay estudios actualizados en los últimos cinco años que demuestren información estadística específica y actualizada sobre la asociación de la histoplasmosis en pacientes con V.I.H con los factores de riesgo asociados, mi interés es reportar esta serie de pacientes y comentar sobre su evolución clínica y paralelamente correlacionar los tratamientos implementados con los resultados clínicos.

Se realizó en el Hospital de **Infectología** Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña debido a que es un hospital especializado en el tratamiento de VIH/SIDA, y el uso de antirretrovirales y así verificar la base de datos para determinar los patrones de resistencia.

1.4.- FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1. ¿Cuál es la relación de la población de pacientes de Histoplasmosis con VIH del Hospital de Infectología José Daniel Rodríguez Maridueña?
2. ¿Cuáles son las complicaciones de la población de pacientes con Histoplasmosis diseminada y VIH del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña?
3. ¿Cuál es la tasa de incidencia de la Histoplasmosis medular por medio de diagnóstico de aspirado de medula ósea en pacientes con VIH del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña en el año 2014?

1.5 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

1.5.1 OBJETIVO GENERAL

Se determino la prevalencia de Histoplasmosis medular en el aspirado de medula ósea en pacientes con V.I.H en el Hospital de Infectologia Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña de enero a diciembre del año 2014, a través de la revisión estadística para disminuir su morbimortalidad.

1.5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Establecer cuáles son los factores que causan Histoplasmosis en pacientes con VIH del Hospital de Infectologia Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña?
2. Identificar las complicaciones de la población de pacientes con Histoplasmosis diseminada y VIH del Hospital de Infectologia Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña?
3. Determinar el índice de incidencia de la Histoplasmosis medular por medio de aspirado de medula osea en pacientes con VIH del Hospital de Infectologia Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña en el año 2014?

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1.-ESTADO ACTUAL DE LA HISTOPLASMOSIS DISEMINADA Y VIH EN EL MUNDO

Según investigaciones recientes, en el oeste de la Guayana Francesa en el Hospital de Saint Laurent du Maroni entre mayo de 2002 y mayo de 2012, se estableció la relación de la infección por VIH e histoplasmosis diseminada, se encontró que el 71% eran hombres, el 53% presentaron histoplasmosis concurrente, había diagnóstico de VIH y 80% tenían un recuento de CD4 inferior a 50 células. Casi todos los pacientes tenían pérdida de peso (97%) y fiebre (95%), mientras que el 84% tenía síntomas digestivos (63% diarrea), 55% linfadenopatía, y 49% síntomas respiratorios. Los co-infecciones se asociaron en el 65%. Una vez iniciado el tratamiento, 10 pacientes (13%) fallecieron dentro de 1 mes y 17 pacientes (25%) fallecieron dentro de un año. Los co-infecciones son frecuentes y la tasa de mortalidad es alta (5).

La incidencia de histoplasmosis están aumentando en España se asocian a la inmigración y a viajes a regiones endémicas. En las últimas tres décadas se han comunicado 128 casos de histoplasmosis en España, 59 en viajeros, 63 en inmigrantes, tres autóctonos por consumo de drogas contaminadas, dos por contagio en el laboratorio y uno en un receptor de trasplante de órgano sólido. Según el censo de 2010 el porcentaje de inmigrantes ascendía al 12,2% de la población, con un tercio procedente de países sudamericanos y un 16% de países africanos donde las micosis endémicas son frecuentes. Por otro lado, los desplazamientos turísticos y profesionales de los españoles al extranjero se incrementan cada año, en concreto en el año 2009 fueron 12,8 millones los viajes realizados fuera de nuestras fronteras, de los que un 40% fueron realizados a zonas con micosis endémicas (6).

En España de 128 casos reportados, 113 (88,3%) se han comunicado desde el año 2000, y 4(3% fueron causados por la variedad africana del hongo (var. duboisii). Respecto al cuadro clínico, 60 (46,9%) fueron infecciones pulmonares y 64 (50%) histoplasmosis

diseminadas progresivas (6).

En México, la histoplasmosis es la micosis sistémica de más alta prevalencia tanto en su forma endémica como epidémica. Esta última, ha sido registrada en todas las entidades federativas y representa un problema de salud ambiental y ocupacional, especialmente para las personas que viven, acuden o trabajan en las zonas consideradas de alto riesgo de infección, donde se encuentran las condiciones que favorecen el desarrollo de *H. capsulatum*. Se registra la presencia del agente etiológico en zonas urbanas tanto por su aislamiento de parques públicos como por la asociación con epidemias adquiridas en las urbes, como es el caso de un brote recientemente ocurrido en Acapulco, el más importante centro turístico del país, inicialmente informado por un comunicado de prensa y nota corta del CDC (Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases, Division of Bacterial and Mycotic Diseases) en Atlanta, EUA(6).

En Ecuador según datos publicados por el INEC durante los años 2009 a 2013, se reportaron 133 casos de histoplasmosis diseminada en todo el Ecuador, con una mayor incidencia en las provincias de Guayas y el Oro (31%-29%) (7)

2.2.-ANTECEDENTES CIENTÍFICOS DE LA HISTOPLASMOSIS DISEMIDA EN PACIENTES CON VIH

Existen múltiples estudios sobre la prevalencia de Histoplasmosis en pacientes con V.I.H y es considerada como enfermedad marcadora de esta enfermedad. A continuación se presentan las investigaciones más relevantes sobre estas patologías a nivel mundial y de Ecuador, según los archivos digitales de Pubmed, Scielo, Medigraphic, Cochrane Collaboration, Medline, Scopus y Embase.

Iriart, X en sus estudios para evaluar la detección de antígeno de galactomanano (GM) para el diagnóstico de histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA en pacientes de la Guayana Francesa, donde *H. capsulatum* es altamente endémica. Encontró que en 39 pacientes con SIDA con probada histoplasmosis diseminada, la sensibilidad de la Histoplasma IEP fue sólo el 35,9% y se relacionó con el nivel de linfocitos T CD4 +. Para la detección GM, la sensibilidad (Se) era 76,9% y una especificidad (Sp) del 100%

con el umbral recomendado para el diagnóstico aspergilosis (0.5). La prueba fue más eficiente con un umbral de 0,4 (Se: [IC del 95%: 0,66 hasta 0,92] 0,82, Sp: [IC del 95%: 0,86 a 1,00] 1,00, LR +:> 10, LR: 0,18). Este estudio confirma que la detección GM puede ser un marcador sustituto para el diagnóstico de histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA en zonas endémicas donde el antígeno específico par Histoplasma no está disponible (8).

En un artículo publicado en Am J Hematol en el 2010 por Akpek, Lee SM, Gagnon DR, Cooley TP, Wright DG, sobre la utilidad de Aspiración de médula ósea en la evaluación de los pacientes infectados por el VIH para las infecciones por micobacterias y histoplasma invasivos. Revisaron retrospectivamente las historias de 56 pacientes adultos con VIH que se sometieron a una sola aspiración, encontraron que la sensibilidad de diagnóstico de cultivos de médula ósea era igual a la de los cultivos de sangre (20/32 o 63%).

En conclusión, se encontró que la sensibilidad diagnóstica de los cultivos de médula ósea es mayor que la de los cultivos de sangre para la detección de infecciones por histoplasma en pacientes inmunosuprimidos VIH +. Estos resultados apoyan el uso continuo de aspiración de médula ósea para el diagnóstico de las infecciones por histoplasma y otras infecciones oportunistas en pacientes inmunosuprimidos VIH+ (9).

Existen pocos trabajos investigativos desarrollados en Ecuador sobre esta enfermedad, se desconoce la asociación entre la Histoplasmosis diseminada, Infección por V.I.H y los factores de riesgo.

En el año 2013, Ortega D y Zambrano J, presentaron su tesis doctoral sobre incidencia de Histoplasmosis en pacientes con H.I.V en hospitales de la ciudad de Quito, desarrollaron un estudio retrospectivo desde el 2002 hasta el 2012, la prevalencia de esta micosis oportunista en la muestra (675 casos V.I.H +) fue de 11.1% (75), y la histoplasmosis diseminada se encontró en 90% (69 casos), siendo la localización en el intestino grueso la más frecuente con el 56% (42 casos). Se presentó en pacientes con inmunosupresión severa (<200 células/uL de linfocitos T CD4+). Se asoció a otras enfermedades oportunistas como la candidiasis (50,67%) y tuberculosis 37,33%(7).

2.3. BASES TEÓRICAS

2.3.1.-DEFINICIONES

El VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 o tipo 2), es un virus envuelto con doble cápside (una en forma de cono truncado y otra icosaédrica), tiene como genoma dos copias de RNA de cadena positiva, se caracteriza clínicamente por una infección asintomática durante un período variable de hasta alrededor de 8 años (10,11).

EL SIDA o el Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida, es una enfermedad viral que afecta al sistema inmunitario humano, dañando así la capacidad de defensa del organismo, que lo hace susceptible de diversas enfermedades e infecciones (10).

2.3.2.-EPIDEMIOLOGIA DEL VIH

El número de casos de nuevas infecciones por el VIH va disminuyendo año a año en todo el mundo. En 2012, se dieron 2,3 millones de nuevas infecciones por el VIH con una variante de 1,9 millones hasta 2,7 millones de personas con infecciones. Esta cifra constituye la cantidad más baja de nuevas infecciones, ya que en la segunda mitad de los años 90 se registró aproximadamente 3,5 millones de nuevos casos de infección.

Entre 2001 y 2012, el índice de infecciones por el VIH descendió en más de del 50% en 26 países, mientras que en otros 17 países descendió entre un 25% y un 49%.

Dicho descenso es mucho más acentuado en el caso de los niños, debido que en el periodo 2001 al 2012, la cantidad de niños que contrajeron la infección por el VIH descendió a un 52%, pasando de 550.000 caso nuevos de VIH en niños en 2001 a 260.000 casos nuevos en niños en el año 2012.(5)

2.3.3.-ESTRUCTURA

El virión del VIH es esférico, mide 80-120 nanómetros de diámetro, tiene un centro cilíndrico y está rodeado por una capa lipídica con glucoproteínas de envoltura gp120 y gp41.Su genoma tiene 2 copias a ARN (una sola hebra) lineal (12).

Tiene 3 tipos de proteínas específicas, necesarias para su replicación viral (10,12): transcriptasa inversa, integrasa y proteasa.

2.3.4.-MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

El VIH se puede transmitir por tres mecanismos bien establecidos:

- **Transmisión sexual:** Exposición directa a secreciones de personas infectadas como semen y secreciones vaginales (10,12)
- **Transmisión sanguínea:** Exposición a sangre o sus derivados, ya sea por transfusiones y trasplantes o por vía parenteral debido al uso de agujas contaminadas (10,12)
- **Transmisión perinatal:** Transmisión de una madre infectada a su producto, esto se ha llamado transmisión vertical. La infección del producto se puede dar (10,12):
 - Transmisión Intraútero (13)
 - Transmisión Intraparto (13)
 - Transmisión post parto vía lactancia materna (13)

2.3.5.-PRESENTACIONES DEL VIH EN ECUADOR

En Ecuador se ha descrito una incidencia elevada de infecciones parasitarias como la *Isospora sp.*, *Cryptosporidium sp.*, *Strongyloides sp.* y *Giardia sp.*(15) La *Cyclospora sp.* Se ha descrito también como un patógeno intestinal emergente en Ecuador.(23)

Además, la estrongiloidiasis puede asociarse con más frecuencia a síndromes de hiperinfección en pacientes con el VIH, y se han descrito casos de diseminación asociada a reconstitución inmunitaria tras el inicio del TARGA. Otras enfermedades que deben considerarse son: leishmaniasis, micosis endémicas (histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis) y la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas. Leishmaniasis es una enfermedad endémica tanto en su forma visceral, cutánea o mucosa con poca incidencia en Ecuador.

Entre las micosis endémicas, la histoplasmosis ocurre en el 2-5% de los pacientes de áreas endémicas y un 25% en zonas hiperendémicas en especial las zonas rurales del Ecuador. La coccidioidomicosis es más rara, casi no se encuentran áreas endémicas en Ecuador. La paracoccidioidomicosis es de mucha frecuencia en Ecuador debido a que en zonas rurales se encuentran zonas hiperendémicas, a pesar de ser una infección oportunista muy rara en pacientes con sida.

La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) es una antropozoonosis causada por *Tripanosoma cruzi*, que se adquiere habitualmente por picadura de especies de triatomos hematófagos, y, ocasionalmente, por transfusión sanguínea, trasplante de órganos o por vía transplacentaria.

Se distribuye en zonas rurales de todo el Ecuador y sobre todo por las condiciones deplorables de vivienda en nuestro país. La enfermedad se caracteriza por una fase aguda con una alta parasitemia de *T. cruzi* y una fase crónica generalmente sin parasitemia detectable en el microscopio óptico. La inmunodeficiencia asociada al VIH puede producir la reactivación de una enfermedad latente, al facilitar la multiplicación del parásito en los tejidos, y aumentar su liberación a la sangre, especialmente en la fase crónica.

Las manifestaciones neurológicas, como la meningoencefalitis o lesiones ocupantes de espacio (LOE) cerebrales, que son excepcionales en inmunocompetentes en la fase crónica, son mucho más habituales en los pacientes con el VIH.

2.4.-HISTOPLASMOSIS DISEMINADA

2.4.1.-DEFINICION

La histoplasmosis, es una micosis sistémica mundial descrita en más de 60 países, que va a afectar al sistema retículoendotelial de personas y animales. Producida por el hongo dimórfico termal y nutricional *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, la cual la fase saprofitica filamentosa tiene un hábitat natural en suelo, cavernas, cuevas, minas y edificios deshabitados con excrementos de murciélagos, gallinas, palomas y otras aves, talas de árboles. En estos sitios, cuando las condiciones de temperatura y humedad son óptimas, permiten que *Histoplasma capsulatum* establezca su nicho ecológico.

2.4.2.-ETIOPATOGENIA.

En cuanto a la ubicación taxonómica: *Histoplasma* tiene su división: Ascomycota; pertenece a la clase: Eufungi; al orden: Onygenales; pertenece a la familia: Onygenaceae

ae; al género: *Ajellomyces*; a la especie: *capsulatus*; el estado anamórfico: o mitospórico: *Histoplasma capsulatum*.

Se han descrito tres variedades de *Histoplasma capsulatum*: la variedad *capsulatum*, que es endémica de América y algunas de las zonas de África, Asia y Europa, la variedad *duboisii*, la cual se ha aislado únicamente en África; y la variedad *farciminosum*, sólo descrita como patógena en animales como los caballos y mulas en algunas zonas de Europa, África y Asia. Las variedades *capsulatum* y *duboisii* no son distinguibles en su fase micelial, sin embargo, en estudio de tejidos de animales las formas de levaduras de la variedad *duboisii* son ovoides, más grandes y con pared más gruesas que las de la variedad *capsulatum* por tener su pared más fina. [28 – 29 - 30].

H. capsulatum var. *capsulatum* se presenta en los tejidos infectados en su fase de levadura, lisa de forma oval mide de 3 a 5 μm de diámetro, con un solo brote, con pared celular relativamente gruesa, no toma los colorantes de anilina y simula una capsula, posee un solo núcleo situado cerca de la pared celular. Estas levaduras habitualmente son intracelulares, en el interior de los leucocitos, macrófagos, polimorfonucleares neutrófilos o células gigantes de los granulomas epitelioides.

El desarrollo de las colonias es lento y alcanza la madurez en 2 a 4 semanas. En los cultivos se puede observar extendidos microbiológicos con las coloraciones de Wright o Giemsa y los cortes histopatológicos toman el color rojo magenta con la tinción de P.A.S y color marrón oscuro o negro con la metenamina de plata de Grocott [19 - 20].

En medio de Francis (agar-sangre-cisteína) o en agar infusión de cerebro y corazón con 5% de sangre de conejo, incubados a 37°C, desarrolla “in vitro” la forma de levadura.

Las colonias son cremosas, plegadas, se tornan visibles de 4 a 7 días y microscópicamente se presentan como elementos levaduriformes pequeños con un solo brote.

En agar-glucosado de Sabouraud, agar-papa-glucosado o lactimel de Borelli, incubados a 28°C, se presenta la forma micelial.

La forma de micelio aéreo es algodonoso o veloso, blanco grisáceo o color canela. El micelio vegetativo es ramificado, tabicado, hialino y mide 2 a 4 μm de diámetro, las microaleuriosporas son piriformes, la pared celular es lisa o ligeramente rugosa, miden 2 a 5 μm . Mientras que las macroaleuriosporas son esféricas y poseen una pared celular gruesa con apéndices digitiformes, mide de 15 a 20 μm de diámetro [21 - 22].

La fase sexuada son los cleistotecios esféricos miden 100 a 150 μm de diámetro, con pared peridial plectenquimatosa laxa e hifas peridiales gruesas y espiraladas. Los ascos tienen 8 ascosporas elípticas, son globulosos y en su interior son irregulares. Esta fase sexual teleomorfa recibe el nombre de *Ajellomyces capsulatus*, pertenece a la familia Onygenaceae de la subdivisión Ascomycotina [19 - 21].

H. capsulatum var *capsulatum* es una especie heterogénea, con 6 diferentes subespecies que van a tener relación con la distribución geográfica de las cepas. Por ello estas diferencias genéticas parecen explicar los diferentes comportamientos clínicos de esta micosis en las diversas áreas endémicas [23 - 24].

La infección aparece después que el sujeto haya inhalado, los elementos infectantes de este hongo son las microaleuriosporas, que llegan al alveolo pulmonar. Allí son fagocitadas por macrófagos, se transforman en elementos levaduriformes reproduciéndose por brotación. Al inicio la infección progresa por contigüidad y genera una inflamación aguda característica, que es poco eficaz como mecanismo defensivo. Posterior a esta infección va a invadir los vasos linfáticos, los ganglios del hilio pulmonar y el mediastino y que por el conducto torácico se dirige al torrente sanguíneo dando origen a una fungemia que por lo general es asintomática.

Infectando de esta manera a todos los órganos ricos en sistema monocítico histiocitario y a las estructuras linfáticas del tubo digestivo. Durante las fases iniciales de la infección tanto los neutrófilos como los macrófagos fagocitan las levaduras de *H. capsulatum*.

Después de 2 u 3 semanas del contacto infectante los linfocitos T, CD4- positivos, se sensibilizan y van a dar comienzo a la producción de citoquinas pro-inflamatorias, con un ligero predominio de las de tipo Th1 (IL12, IFN- γ y TNF- δ) que gracias a los macrófa

gos van a ser activados, los que lisan las levaduras de *H. capsulatum* y se produciendo granulomas epitelioides compactos, que van a focalizar y controlar la infección.

Estos cambios coinciden con el viraje de la intradermoreacción con histoplasmina de negativa a positiva y con una posibilidad a la curación espontánea de la infección primaria.

En ciertos casos suelen quedar como secuelas de esta infección focos calcificados en los tejidos infectados como en los ganglios linfáticos hilio-mediastinales, en los pulmones, el hígado, el bazo y la médula ósea. [25].

Pero se han reportado casos muy pocos frecuentes de infección de *Histoplasma* producido por vía cutánea, originando un síndrome chancriforme similar al de la esporotricosis y que involuciona espontáneamente en un mes.

En los pacientes con antecedentes de enfermedad obstructiva pulmonar crónica EPOC, con prevalencia de raza blanca, de sexo masculino, mayores de 50 años, grandes fumadores, la infección pulmonar primaria no cura espontáneamente, sino que genera focos de neumonitis crónica intersticial, que conduce un cuadro clínico similar a la tuberculosis crónica excavada [26].

Las formas progresivas, extrapulmonares de histoplasmosis se deben a fallas de la inmunidad mediada por células [17, 25, 27]. El número de órganos afectados es mayor, el curso de la enfermedad deja de ser agudo, la carga fúngica en los tejidos es muy alta. Y en los casos más graves las pruebas cutáneas con histoplasmina suelen ser negativas.

2.4.3.-EPIDEMIOLOGÍA

La zona que está considerada con mayor endemicidad en el mundo se localiza en el centro-este de los Estados Unidos, donde se calcula que la población ha sido infectada con *H. capsulatum* en un 80 – 90%. Otras zonas endémicas de importancia son Centroamérica, las Antillas y Suramérica (con excepción de Chile), También se ha descrito la enfermedad en Asia, África, Australia y Oceanía. Aunque en Europa los informes de casos son e

scasos, pero que en los últimos años son más frecuentes los reportes de histoplasmosis en viajeros procedentes de América y África.[31,32,73,75,76,78,39,40,41,74,79].

En cuanto a las manifestaciones clínicas de esta enfermedad se presentan con mayor frecuencia en determinadas edades. Por ejemplo, la infección pulmonar aguda suele presentarse en adultos jóvenes, mientras que las infecciones diseminadas progresivas tienen mayor incidencia en niños, en ancianos y en pacientes inmunocomprometidos. Durante la niñez, los 2 sexos son igualmente susceptibles, pero a partir de la pubertad se presenta con mayor frecuencia en varones que en mujeres, en una proporción de 4:1. La mayor exposición del hombre a posibles fuentes de infección, está dado por razones ocupacionales; sin embargo, se ha comprobado el efecto inhibitorio de los estrógenos sobre el crecimiento de *H. capsulatum*. [68,73,90,81,88].

La enfermedad no se transmite de hombre a hombre ni de animal al hombre. Los casos de transmisión por vía percutánea han sido escasos; pero si se han documentados la transmisión sexual y la vía gastrointestinal. De manera excepcional, se ha reportado la transmisión, a partir del donante, en trasplantes de riñón. [49,52,82,83,84].

H. capsulatum se distribuye de manera no homogénea en el suelo, sino en los llamados microfocos, lo que hace difícil su eliminación y control. La mayoría de las infecciones por histoplasmosis han ocurrido por realizar actividades humanas generadoras de aerosoles a partir de estos microfocos, sin medidas de protección, en lugares donde están acumuladas las excretas de aves o murciélagos; estos aerosoles pueden contener las partículas infectantes del hongo (conidios y fragmentos de hifas), las cuales son diseminadas por el viento, por lo que el riesgo también existe para las personas situadas cerca de fuente de infección.[37,38,85,89].

Entre los principales grupos de riesgo ocupacional, relacionados con distintas profesiones o actividades de recreación, se pueden mencionar: agrícolas forestales, jardineros, granjeros, criadores de aves, trabajadores de la construcción o reparación de edificaciones, mantenimiento de sistemas de ventilación, trabajadores relacionados con la instalación y el, mineros, arqueólogos, militares, espeleólogos, recolectores de guano, biólogos, microbiólogos, turistas. También han sido descritas las infecciones por *H. capsulatum* adquiridas en el laboratorio y en investigaciones de campo. [65,64,90].

En el caso de las cuevas, que estñ consideradas como las principales fuentes de almacenamiento de este hongo se recomienda como principal medida preventiva la colocaci3n de avisos consignando el riesgo que representa la entrada a este lugar o por ultimo han sido clausuras. Siempre que sea posible, en dependencia de la actividad que se realice, se debe evitar la formaci3n de aerosoles rociando agua o alguna sustancia humectante y reducir al m3nimo la exposici3n a un medio contaminado (no solo en cuevas, sino cualquier sitio frecuentado por murci3lagos y aves); el uso de mascarillas protectoras tambi3n constituye una medida muy recomendada, aunque no todos los modelos evitan completamente la infecci3n.[85,91,37,50].

La mayor epidemia conocida de histoplasmosis tuvo lugar en Indian3polis, Estados Unidos, en la cual se estima que aproximadamente 100 000 personas resultaron infectadas, 400 de las cuales enfermaron pero de estos 75 presentaron la forma diseminada. Esta epidemia se ha presentado en diversos puntos de la ciudad por lo que es considerada como la llamada "histoplasmosis urbana", no asociada con cuevas sino con espacios abiertos. [92].

Las medidas de difusi3n pueden ser una importante en el conocimiento y la prevenci3n de la enfermedad, las cuales deben ir encaminadas a mantener actualizado al profesional de la salud en los aspectos m3s relevantes de esta micosis, no solo en el diagn3stico y tratamiento, sino tambi3n al control y prevenci3n. Los grupos de riesgo tambi3n deben ser informados de sus peligros y limitaciones. La eliminaci3n de focos puntuales bien identificados, se ha recomendado la descontaminaci3n qu3mica con formalina al 3%, con la debida autorizaci3n de las autoridades de medio ambiente. [85,88].

H. capsulatum se ha aislado de numerosas especies de mam3feros, tanto dom3sticos como silvestres, entre las que se encuentran quir3pteros, primates, roedores, marsupiales, insect3voros, carn3voros, etc. Entre los animales dom3sticos, tenemos perros, gatos y caballos son los m3s afectados. Las aves, sin embargo, no se infectan debido a su elevada temperatura corporal [42,44].

No hay la transmisi3n del animal al hombre, por lo que no puede considerarse una verdadera zoonosis sino una sapronosis, porque el hongo se adquiere a partir de su vida saprof3

tica en la naturaleza; Se ha reportado la existencia de infecciones en animales y en el hombre pero se da por exposición simultánea a las partículas infectantes en un área común en lugares con actividades consideradas de riesgo y se ha podido demostrar, mediante métodos moleculares, que las cepas que afectan al hombre son idénticas a las que se aíslan en animales en una región determinada. [87].

Entre las especies animales son los murciélagos los más relacionados con la histoplasmosis desempeñando un papel decisivo en el mantenimiento de su agente causal en el medio ambiente, porque a través de sus excretas proporcionan al suelo los nutrientes necesarios para el desarrollo. Los análisis de los patrones de ADN han demostrado la estrecha relación entre las cepas de *H. capsulatum* aisladas de murciélagos y las de origen humano. [50,87,]

2.4.4.-MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Formas clínicas

1. Histoplasmosis en huésped inmunocompetente:

1.1. Primoinfección asintomática o subclínica.

1.2. Primoinfección sintomática:

a) Formas respiratorias leves.

b) Forma neumónica en el contexto de microepidemias.

1.3 Manifestaciones de hipersensibilidad:

a) Pleuresía serofibrinosa.

b) Pericarditis serosa

c) Eritema nudoso.

d) Artritis serosa.

1.4 Lesiones residuales de la primoinfección y formas mediadas por la respuesta inmune:

- a) Focos de calcificación pulmonar y extrapulmonares.
- b) Histoplasmosis.
- c) Mediastinitis fibrocálcica (con síndrome de vena cava superior).

1.5. Forma pulmonar crónica progresiva:

- a) Infiltrados difusos e intersticiales biapicales.
- b) Lesiones cavitarias en los vértices pulmonares.

2. Histoplasmosis en el huésped inmunocomprometido:

- 2.1. Histoplasmosis diseminada crónica.
- 2.2. Histoplasmosis diseminada subaguda.
- 2.3. Histoplasmosis diseminada aguda.

Todas las lesiones cutáneas o mucosas se producen en las formas diseminadas progresivas. La evolución e intensidad de las manifestaciones clínicas dependen de la gravedad del defecto inmunitario. Las alteraciones más graves de la inmunidad generan las formas agudas, como se observan en pacientes VIH-positivos con muy bajos recuentos de células T CD4⁺ positivas o en enfermos con afecciones onco-hematológicas.

Estas patologías van a representar alrededor del 10% de los casos de histoplasmosis diseminadas progresivas y tienen un curso fulminante. Predominan las manifestaciones clínicas generales sobre las manifestaciones clínicas focales; se presentan como un cuadro séptico grave, con fallo multiorgánico, shock y coagulación intravascular diseminada o como una insuficiencia respiratoria aguda del adulto.

Las manifestaciones cutáneas suelen ser similares a las observadas en otras vasculitis infecciosas, como petequias y equimosis [98,99].

Las manifestaciones clínicas generales, observadas con mayor frecuencia son: anorexia, diarrea o vómitos, fiebre, pérdida de peso, disnea, dolor torácico, astenia, hepatosplenomegalia, adenomegalias múltiples, tos, catarro mucopurulento. El hemograma muestra anemia, bi o tricitemia, aceleración de la eritrosedimentación y a veces, ascenso de los niveles de las enzimas hepáticas. Sólo el 5% de los casos tienen manifestaciones de una meningoencefalitis de LCR claro semejante a la tuberculosa [98].

En América Latina las lesiones cutáneomucosas se observa en el 80% de los pacientes, e n los Estados Unidos sólo en 6 a 10%. Las lesiones cutáneas más frecuentes son pólulas de 3 a 4 mm de diámetro, rojizas, de consistencia firme, que se ulceran en el vértice y se cubiertas por una costra serohemática. Estas lesiones, antes de presentar una úlcera franca.

Los casos más graves muestran mólculas rojo-vinosas, múltiples de 5 a 10 mm de diámetro, que no se elevan sobre la piel. También se observan nódulos cubiertos por piel rojo violácea, y fría, algunos evolucionan a gomas y se ulceran. Los bordes de las úlceras son limitados y el fondo es rojo y granulomatoso. Con menor frecuencia se ve hipodermatitis infiltrativa difusa, usualmente acompañada de nódulos y gomas o lesiones lupoides [101].

Las lesiones a nivel de mucosas son menos frecuentes en la histoplasmosis diseminada subaguda, se presentan como úlceras, de fondo rojo y parcialmente cubiertas por secreciones, que se ubican en la mucosa orofaríngea, en la laringe o en el glande [101].

Los estudios endoscópicos han demostrado la existencia de úlceras en tráquea, bronquios, esófago, estómago y mucosa colónica. La perforación intestinal es una complicación poco frecuente pero muy grave.

La TARGA, al producir una recuperación rápida y parcial de la inmunidad mediada por células, puede conducir a la aparición de manifestaciones clínicas inesperadas, como fiebre, adenomegalias supuradas, deterioro del estado general, lesiones cutáneas papulosas o nodulares, etc.

Este cuadro clínico, llamado síndrome de reconstitución inmune-inflamatoria, suele presentar en los exámenes histopatológicos y microbiológicos, escasos microorganismos vivos.

En los exámenes histopatológicos las levaduras de *H. capsulatum* sólo pueden ser visualizadas en la tinción de metenamina de plata de Grocott[101].

Todos los pacientes presentan la forma diseminada subaguda, con las manifestaciones clínicas generales ya enunciadas, pero entre las lesiones cutáneas hay un neto predominio de nódulos, gomas e hipodermatitis difusas.

La histoplasmosis se presenta como una complicación tardía del trasplante, después de los 180 días y el 57% de los pacientes presentaron lesiones cutáneas. Cabe destacar que en los últimos 5 años se ha observado una reducción en la incidencia de la histoplasmosis en esta población, atribuida a una terapéutica inmunosupresora menos agresiva.

La histoplasmosis diseminada crónica se presenta con mayor frecuencia en varones mayores de 56 años, la relación hombre/mujer es de 10:1, otros factores predisponentes son la diabetes de tipo II, el alcoholismo, el tabaquismo intenso, y el uso de pequeñas dosis de corticosteroides durante lapsos prolongados. Los síntomas generales son poco llamativos, hay pérdida de peso y deterioro del estado general de forma muy lenta, presenta anemia leve, hepatosplenomegalia moderada, e insuficiencia suprarrenal, con evolución tardía que puede durar varios meses o algunos años. La localización laríngea se observa entre el 30% y el 50% de los casos. Produce tos, disfonía, disnea obstructiva y odinofagia.

Las lesiones orofaríngeas, presentes en el 40% de los enfermos, se asocian a dolor bucal, odinofagia, sialorrea, macroglosia y mal estado dentario. Las lesiones más frecuentes son las úlceras de bordes nítidos y de fondo granulomatoso, con menor frecuencia se ven procesos chancriformes, aftoides y erosiones de fondo granulomatoso similares a la esofagitis moriforme.

Una de las manifestaciones más característica, que presente en el 10% de los enfermos, es una úlcera fisurada mediolingual situada en el centro de la lengua, en la unión de los dos tercios anteriores con el tercio posterior.

Raras veces la mucosa orofaríngea presenta nódulos que se ulceran y cuyo fondo puede tornarse vegetante [101].

En las semimucosas y en la piel se detectan ulceraciones del subtabique nasal cubiertas por costras serohemáticas (12% de los casos), úlceras cutáneas de bordes nítidos y fondo granulomatoso y lesiones chancriformes en los genitales externos.

2.5.-PRUEBAS DIAGNOSTICAS.

El diagnóstico de la histoplasmosis en pacientes inmunocomprometidos se basa principalmente en la aplicación de la microscopia y los cultivos de materiales obtenidos de las diferentes localizaciones de la enfermedad: sangre (hemocultivos), punción aspiración de médula ósea, escarificación de lesiones cutáneas, secreciones respiratorias, etc. El diagnóstico precoz y oportuno facilita el tratamiento antifúngico temprano y aumenta considerablemente las posibilidades de éxito terapéutico [3,4,5,11].

2.5.1.-ESCARIFICACIONES Y BIOPSIAS CUTÁNEO-MUCOSAS.

Dada la elevada frecuencia de lesiones cutáneas mucosas en Latinoamérica [104], su escarificación o las biopsias cutáneas son de gran utilidad para el diagnóstico rápido de esta infección. La toma de muestra se realiza luego de la asepsia de la piel, se levanta la costra que cubre la lesión y se toma material del fondo de la misma con una hoja de bisturí, se preparan extendidos y se tiñen con Giemsa. Las biopsias remitidas en solución salina estéril, permiten realizar cultivos. En más del 60% de los pacientes con histoplasmosis asociada al SIDA. [105].

2.5.2.-SECRECIONES RESPIRATORIAS.

El esputo y lavado bronco alveolar son muestras útiles para el aislamiento del hongo cuando hay compromiso respiratorio. Sin embargo, la visualización de levaduras en la col

oración de Giemsa no tiene tan alto desarrollo en estas muestras y requieren mayor experiencia del observador. Además en muchos casos también suelen encontrarse levaduras de Candida que crecen más rápidamente y van a impedir el desarrollo de Histoplasma en los cultivos. Las muestras seriadas de esputo aumentan el rendimiento de este material, incubar tubos a 28° C para obtener la fase filamentosa del hongo y evitar que bacterias se desarrollen en estos medios para que no contaminen a 37° C en medios enriquecidos para el crecimiento de la fase de levadura y acortar el tiempo de incubación. En muestras muy contaminadas también pueden agregarse tubos con medio adicionados de cicloheximida[105]

2.5.3.-HEMOCULTIVOS.

El método de lisis centrifugación tiene el mismo rendimiento que el comercial (Isolator®)[106]. Los pacientes que presentan hemocultivos positivos suelen tener peor evolución [107].

2.5.4.-MIELOCULTIVOS.

La punción y aspiración de médula ósea, en los extendidos teñidos con Giemsa, puede mostrar las levaduras características y permite el aislamiento del Histoplasma capsulatum con igual sensibilidad que los hemocultivos, su realización no es sistemática por ser dolorosa para el paciente. Pero necesario para identificar histoplasmosis diseminada en médula ósea

2.5.5.-OTROS MATERIALES.

Entre las muestras útiles para el diagnóstico encontramos las biopsias de laringe, biopsias de ganglios, el material de nódulos subcutáneos, biopsias de mucosa gástrica, orina, etc.[104,107] Ante el caso de sospecha de compromiso del sistema nervioso central se recomienda la recolección de varios mililitros de LCR por medio de punción de médula para mejorar el rendimiento de los cultivos en esta muestra, además puede utilizarse para

la detección de anticuerpos mediante pruebas de inmunodifusión o contraelectroforesis [109] y también puede hallarse antígeno polisacárido mediante pruebas de ELISA [110].

2.5.6.-EXAMENES MICROSCÓPICOS DIRECTOS Y CULTIVOS.

Las preparaciones al estado fresco no tienen buen rendimiento ya que únicamente cuando la carga fúngica es muy alta, se sospechan levaduras intracelulares. En las preparaciones teñidas con Giemsa se visualizan claramente las estructuras levaduriformes que se colorean en forma característica en un polo y que presentan un halo claro, normalmente se encuentran dentro de macrófagos en gran cantidad, además en los casos graves suelen observarse también fuera de las células.

Los cultivos de estos materiales en agar glucosado de Sabouraud y BHI con o sin sangre ovina, incubados a 28 y 37° C permiten el desarrollo de la fase micelial y levaduriforme entre 10-15 días aunque a veces ha sido necesario mantener los cultivos hasta 30 días. La identificación de la fase micelial se basa en las características micromorfológicas de los cultivos y debe confirmarse a través de la prueba de exoantígenos con antisuero específico.

2.5.7.-PRUEBAS INMUNOLÓGICAS.

Las técnicas serológicas estandarizadas para la detección de anticuerpos anti-Histoplasma son la inmunodifusión y la fijación de complemento, también puede utilizarse la contraelectroforesis con muy buenos resultados y en algunos países, se comercializan equipos para detectar anticuerpos por ELISA. En los enfermos con SIDA estas pruebas solo brindan resultados positivos en menos del 50% de los casos, excepto el ELISA donde la proporción de resultados positivos es mayor. En los pacientes que han sido trasplantados también su utilidad es limitada ya que los títulos son bajos [110]

También se han utilizado otros métodos de detección de anticuerpos como el Western blot, que han demostrado una sensibilidad del 90% en las formas pulmonares agudas, con 100% de especificidad, cuando se utiliza un antígeno deglicosilado [101,102].

La detección de antígenos en suero y en orina mediante pruebas de ELISA es ya rutinaria en EE.UU, aunque todavía no se ha logrado la especificidad deseada y hay reacciones cruzadas con paracoccidiodomicosis y blastomicosis[103]. La sensibilidad mejora cuando se tratan las muestras con EDTA y calor para romper los complejos inmunes. El uso de anticuerpos monoclonales que reconoce epitopes especie-específicos en un ELISA de inhibición ha demostrado una sensibilidad de 71% y especificidad de 98% y permite detectar antígeno en LCR y lavado broncoalveolar[102,104].

Las técnicas para detectar α 1-3 glucano son frecuentemente utilizadas en pacientes inmunocomprometidos graves, para el diagnóstico indirecto de varias micosis oportunistas, especialmente aspergilosis y candidiasis, pero puede dar resultados positivos en pacientes con histoplasmosis diseminada[104].

CAPÍTULO III

3.-MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.-MATERIALES.

3.1.1.-CARACTERIZACIÓN DE LA ZONA DE TRABAJO

La ciudad de Guayaquil se encuentra en la región litoral o costa de Ecuador, cercana al Océano Pacífico por medio del Golfo de Guayaquil. Se localiza en la margen derecho del río Guayas, bordea al oeste con el Estero Salado y los cerros Azul y Blanco. Por el sur con el estuario de la Puntilla de Guayaquil que llega hasta la isla Puna (14).

El Hospital de Infectología fue creado como respuesta al incremento de enfermedades infecto-contagiosas del país, fundado en el edificio del Asilo de Ancianos “Hospicio corazón de Jesús” en la dirección de Dr. Isaías Medina y bautizado con el nombre del Ilustre guayaquileño Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña, el 7 de agosto de 1975. Se encuentra ubicado en la parte céntrica de la ciudad en la parroquia Tarquí, lugar de fácil acceso para toda la población, recibe pacientes del área local y de la provincia del Guayas, siendo un lugar de referencia nacional (15).

La atención diaria es alrededor de 600 pacientes solo en emergencia, cuenta con las siguientes especialidades: Ginecología, cardiología, hematología, dermatología, odontología y neurología (15).

En el período de enero a agosto de 2013 se han atendido 75 mil casos aproximadamente, tanto en emergencia como en servicios especializados. Estos últimos representan el 40% del total del servicio de consultas y 40% es el porcentaje en que aumentó el personal de este centro hospitalario desde julio de 2012 (15).

El Ministerio de Salud Pública (MSP) inauguró una nueva área que se enfocará en la

atención a pacientes que viven con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (15).

La administración hospitalaria depende de las autoridades de turno, actualmente el sistema administrativo es vertical, es decir el Director toma las decisiones en todos los aspectos, el Director del Hospital es la máxima autoridad, que regula las acciones de los siguientes departamentos: subdirección encargada de la docencia y administración del personal médico, administración, recursos humanos, financiero y enfermería (15).

Tiene como misión satisfacer ampliamente las necesidades de una persona críticamente enferma en el camino a su recuperación, con profundo respeto de su condición humana, con un servicio cálido, basado en la alta capacidad profesional de su equipo humano y la más avanzada plataforma tecnológica, siguiendo valores como: servicio, calidad, excelencia, compromiso, disciplina, respeto, generosidad, afabilidad, paciencia, responsabilidad y sobre todo, ética (15).

La Unidad de Cuidados intensivos será para el año 2015 una institución prestadora de servicios de salud acreditada y reconocida por el modelo de gestión empresarial, por las relaciones de equidad y respeto con nuestros colaboradores, proveedores y por la confianza que generamos en los clientes y entes gubernamentales (15).

El Hospital de Infectología está conformado por, personal médico, personal administrativo, tiene disponibilidad de 100 camas y se atienden 216.000 consultas anuales, 300 consultas geriátrica por mes, 6.000 consultas externas por mes, 18.000 consultas de emergencia por mes, 350 internaciones mensuales (15).

En la Unidad de Terapia Intensiva la tasa de mortalidad de 24,2%, de estos el 81% pacientes con VIH Sida, la media de internación es de 6,4 días y la tasa de ocupación es del 98%(15).

3.1.2.-PERIODO DE LA INVESTIGACION.

El periodo que se necesitó ser utilizado para la investigación, fue desde enero - 2014 hasta diciembre - 2014.

3.1.3.-RECURSOS EMPLEADOS.

3.1.3.1.-Recursos Humanos

- ✓ Investigador
- ✓ Tutor

3.1.3.2.-Recursos Físicos

- Hojas de papel bond
- Bolígrafo
- Lápiz
- Borrador.
- Computador
- Impresora
- Base de datos del área de bacteriología del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña, de la ciudad de Guayaquil, en el periodo Enero - Diciembre del 2014
- Historias clínicas

3.1.3.3.-Recursos Físicos de estudio

- Balanza.
- Termómetro.
- Negatoscopio.
- Pulsioxímetro.
- Esfigmomanómetro.
- Estetoscopio.

3.2.-UNIVERSO

Todos los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida asociados a histoplasmosis diseminada ingresados en el Hospital de Infectología Dr. José D

aniel Rodríguez Maridueña, de la ciudad de Guayaquil, en el periodo del 2014.

3.3.-MUESTRA

De tipo probabilística no cuantitativa, incluyó a 28 pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida diagnosticados de Histoplasmosis diseminada y en 19 pacientes se encontró histoplasmosis diseminada a medula ósea que cumplieron con los criterios de inclusión de la investigación y que tuvieron tratamiento médico en el Servicio de Medicina Interna y la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña, durante el periodo de estudio.

3.4.-METODOS

3.4.1.-TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio realizado de tipo observacional descriptivo con corte transversal.

3.4.2.-DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Es un estudio estadístico no con fines de experimentación

3.4.3.-PROCEDIMIENTO DE LA INVESTIGACION

Para utilizar este trabajo de investigación estadístico fue necesario tomar la base de datos del área de bacteriología del hospital Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña”.

Se analizan las bases de datos del área de bacteriología, las historias clínicas de los pacientes de la base de datos y se excluyó a todos aquellos que no hayan presentado diseminación de histoplasmosis.

3.5.-VIABILIDAD

Este trabajo de titulación es un estudio viable porque tiene la aprobación del departamento de Docencia e Investigación del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña, que permitió el acceso a las historias clínicas y a las estadísticas del departamento de bacteriología. Cuenta con el área de Medicina interna y Cuidados Intensivos, donde son ingresados diariamente pacientes con complicaciones de esta enfermedad. De el mismo modo, se cuenta con el personal de salud (médicos especialistas, residente de medicina interna, residentes de cuidados intensivos, terapeuta respiratorio, licenciadas de enfermería, enfermeras e internos), equipos, tratamientos y materiales necesarios para dicha investigación. Además labora en la institución en calidad de Interna de medicina.

Es de interés de la institución que existan datos estadísticos que demuestren la prevalencia de Histoplasmosis diseminada en especial en medula ósea en pacientes con VIH y sus factores de riesgo asociados. Además se cuenta con el apoyo de los representantes de la Universidad de Guayaquil y existen las correspondientes autorizaciones para su ejecución.

3.6.-VARIABLES:

3.6.1.-VARIABLE INDEPENDIENTE:

Histoplasmosis - VIH

3.6.2.-VARIABLES DEPENDIENTE:

Aspirado de medula ósea.

3.6.3.-VARIABLES INTERVINIENTES:

- Edad.
- Sexo.
- Etiología.
- Servicio o área de hospitalización
- Tipo de muestra
- Fecha de toma de muestra a pacientes con VIH + histoplasmosis diseminada.

3.6.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN.

Variables	Conceptos	Definiciones operativas	Indicadores
Edad	Grupos etarios	20 a 30 años – 31 a 40 años – 41 a 50 - otros años	Número de casos de histoplasmosis diseminada por edades
Sexo	Diferente genero	Femenino - Masculino	Número de casos de histoplasmosis de medula ósea por genero
Servicio de hospitalización	Áreas de prevalencia	Varones 1 Varones 2 Sala de mujeres Uci Emergencia Hidratación	Número de casos de histoplasmosis diseminada a medula ósea por áreas
Diagnostico	Tipo de muestra	Sangre. Piel. Medula ósea. Ganglios linfáticos. Bronquial. Liquido abdominal.	Número de casos de Histoplasmosis con predominio de medula ósea
Tiempo	Por mes	Enero a Diciembre	Número de casos de Histoplasmosis en medula ósea por mes

3.7.-Recolección de datos

Para obtener los datos se realizo la revisiún de fichas clínicas de la unidad de Medicin

a interna, datos estadísticos en el departamento de bacteriología de las muestras obtenidas para su estudio, de archivos del Servicio de estadística del Hospital, donde están descritos los antecedentes clínicos, clasificación, diagnóstico, evolución y tratamiento realizado. Se elaboró una hoja de recolección de datos en Excel, la cual se realizó a todos los pacientes del estudio ingresados a la unidad hospitalaria.

3.8.-Análisis de datos

Se realizó en hojas de cálculo del programa de Microsoft Excel, donde todos los datos se expresaron como frecuencia absoluta y porcentaje. Posteriormente la información fue ingresada en el programa estadístico IBM SPSS 19.0. Se utilizó estadística descriptiva y pruebas no paramétricas para el análisis de los datos.

Para la descripción de las variables se emplearon frecuencias simples, porcentajes, promedios, desviación estándar e intervalos de confianza al 95%. Para la determinar la relación entre variables cualitativas se empleó la prueba de Chi cuadrado considerándose significativos valores de $P < 0.05$. Se utilizó Odd Ratio y riesgo relativo para establecer los factores protectores y de riesgo de esta enfermedad.

La información esta presentada en forma de tablas y gráficos para una mejor comprensión, de acuerdo a las variables de estudio.

3.9. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

3.9.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Todo paciente VIH/SIDA con Histoplasmosis diseminada.

3.9.2. CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes que no presentan sintomatología de histoplasmosis y que llevan buena adherencia al tratamiento ARV y sin otras complicaciones.

3.10. ASPECTOS ETICOS Y LEGALES

La presente investigación es un trabajo estadístico que respetara todos los aspectos éticos y legales pertinentes.

3.11. PRESUPUESTO

El autor se encarga de solventar este estudio.

CAPÍTULO IV

RESULTADO Y DISCUSION.

4.1 RESULTADOS

Al haber realizado este trabajo de investigación sobre “DETERMINACION DE HISTOPLASMOSIS EN ASPIRADO DE MEDULA OSEA EN PCTS CON VIH EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA Dr. JOSE DANIEL RODRIGUEZ MARIDUEÑA DE ENERO A DICIEMBRE DEL AÑO 2014 se logra comprobar la alta tasa incidencia de esta patología dirigida a la población ingresada a este hospital afectada con VIH.

Se encontraron 28 paciente con Histoplasmosis diseminada a medula ósea por medio de diagnóstico de punción y aspiración de medula ósea en la población de pacientes ingresados y hospitalizados con VIH del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña que presentaban sintomatología compatible con histoplasmosis

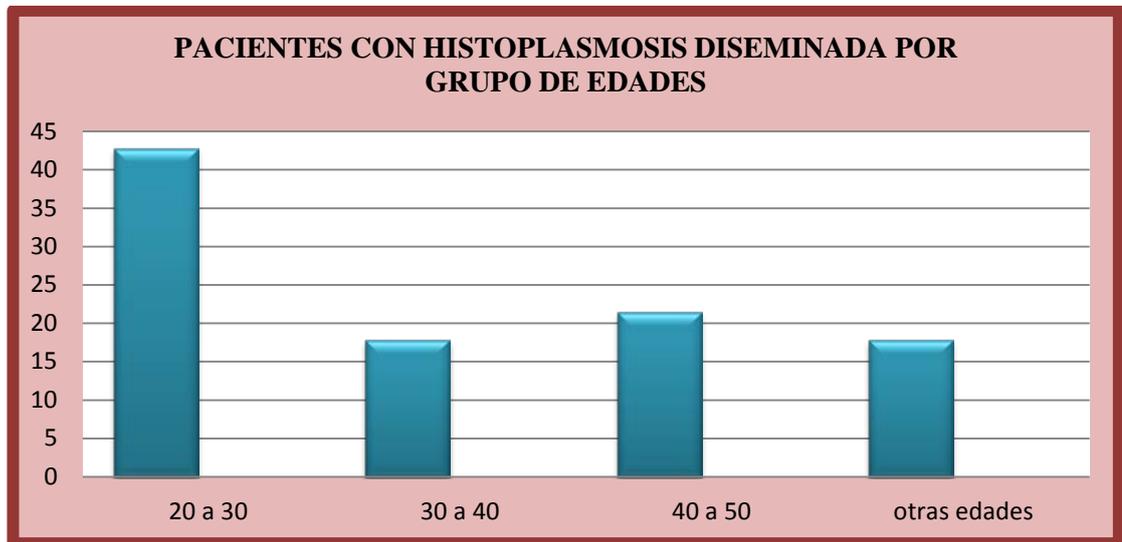
Se logra determinar que la toma de muestra de la medula ósea para su análisis es el único y valedero medio de diagnóstico para corroborar nuestro diagnóstico presuntivo de Histoplasmosis diseminada en pacientes con VIH del Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña en el año 2014?

De seguro serviría de apoyo a medios de estudios más especializados para dar un tratamiento orientado al lugar de frecuente diseminación del Histoplasma hacia la medula ósea.

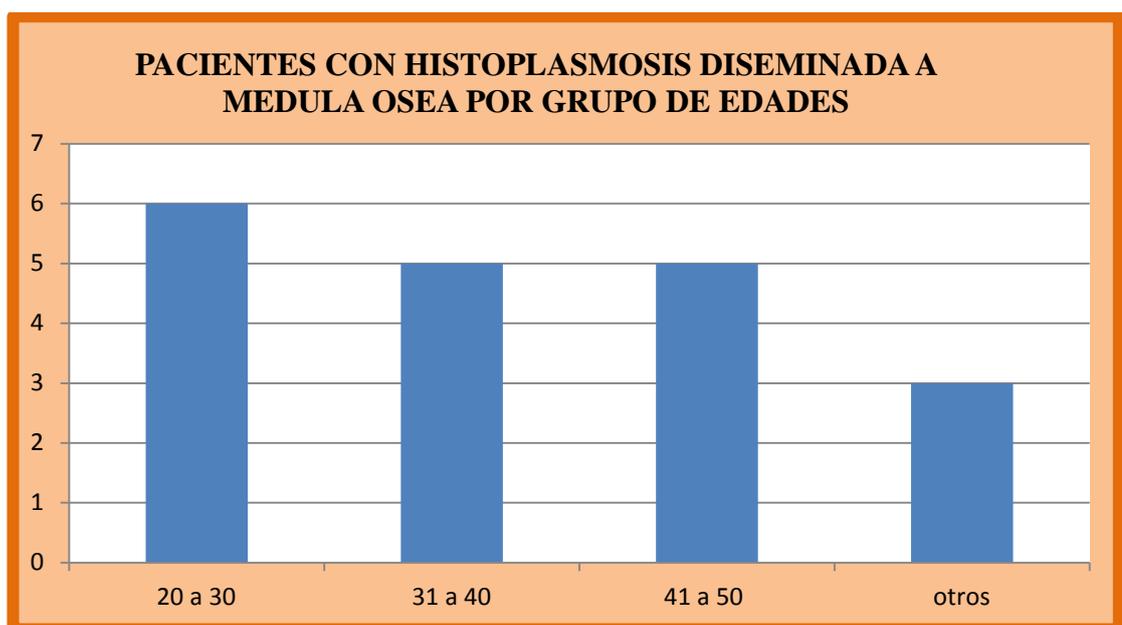
4.1.1. PRESENCIA DE HISTOPLASMA DISEMINADA VARIABLES DE GRUPOS ETARIOS.

De los 28 pacientes de la muestra que se les realizó de diferentes tejidos con diagnóstico de histoplasmosis diseminada se determinó que 12 de ellos pertenecen al grupo de 20 a 30 años de edad, esto equivale a un 42.85%. Hubieron 5 pacientes que tenían de 30 a

40 años de edad, que el 17.85%, 6 pacientes edades entre 40 a 50 años 21.42% y el último grupo corresponden a edades no determinadas total 5 pacientes que corresponde el 17.85%.



Pero de estos pacientes solo 19 de ellos fueron positivos para histoplasmosis de médula ósea donde 6 de ellos pertenecen al grupo de 20 a 30 años de edad, esto representa a un 31.57%. Hubieron 5 pacientes que tenían de 30 a 40 años de edad, que el 26.31%, 5 pacientes edades entre 40 a 50 años 26.31% y el último grupo corresponden a edades no determinadas total 3 pacientes que corresponde el 15.78%

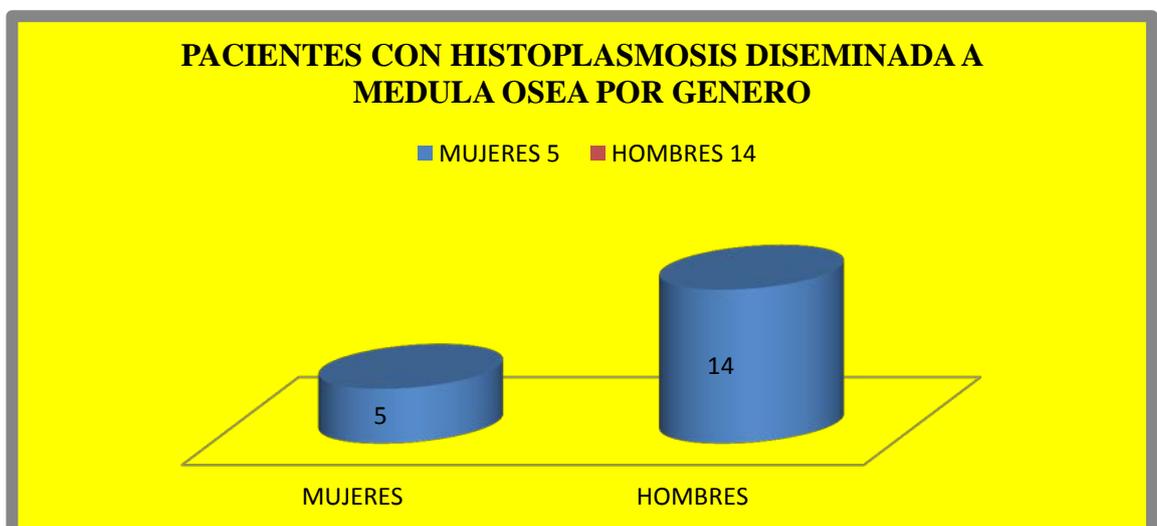


4.1.2. PRESENCIA DE HISTOPLASMA DISEMINADA POR EL GÉNERO.

De nuestros datos estadísticos de muestra de 28 pacientes por gñeros, de femenino y masculino De los cuales 8 eran mujeres que corresponde al 28.57%. Y 20 casos eran h ombres que corresponde a un 71.42%.

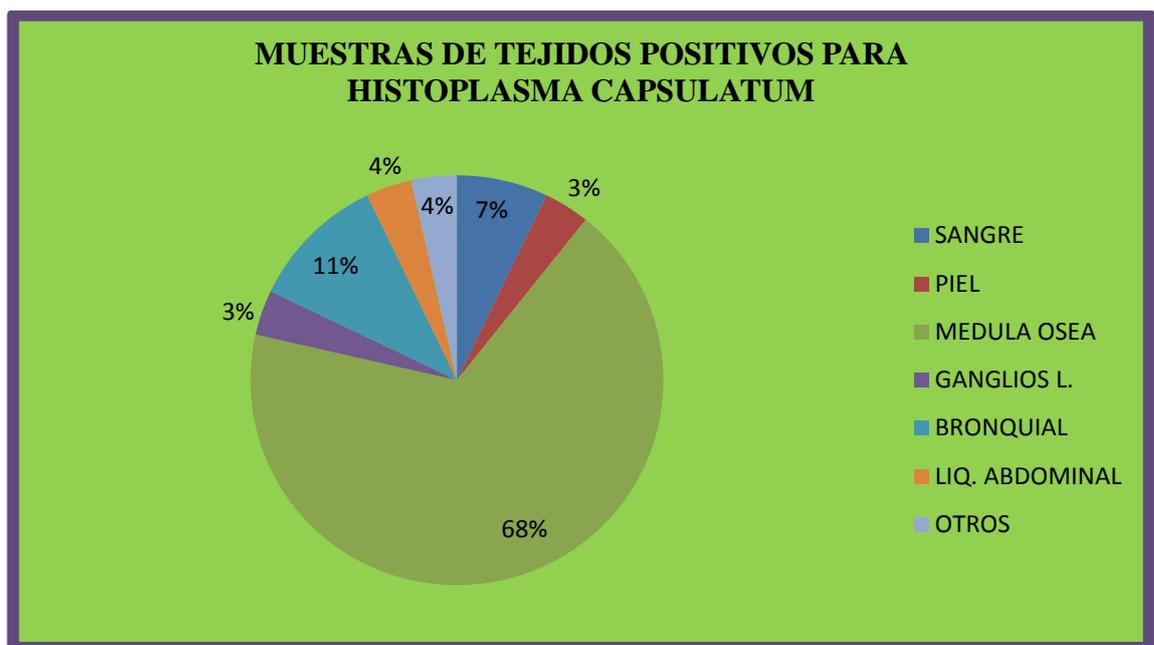


De nuestros datos estadísticos de muestra de 28 pacientes por gñeros, Se obtuvieron 1 9 caso con Histoplasmosis en medula úsea en pacientes de sexo femenino y masculino De los cuales 5 eran mujeres que corresponde al 26.31%. Y 14 casos eran hombres que corresponde a un 73.68%



4.1.3 PRESENCIA DE HISTOPLASMA DISEMINADA EN LOS DIFERENTES TEJIDOS DE DONDE SE TOMARON MUESTRAS.

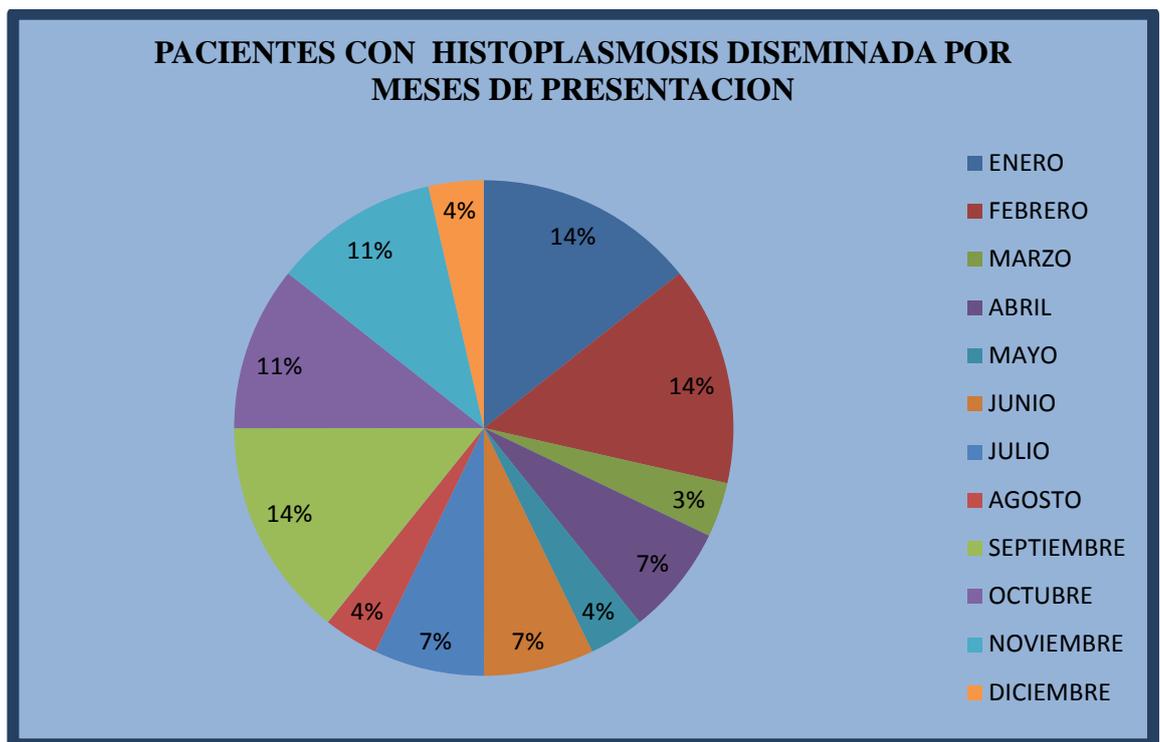
De nuestros datos estadísticos de muestra de 28 pacientes por toma de muestras de diferentes tejidos para cultivo en pacientes con sospecha de histoplasmosis diseminada hospitalizados en las diferentes áreas del hospital donde salieron positivos para histoplasmosis tenemos las siguientes presentaciones: muestra de sangre 2 que corresponde el 7.14%; muestra de piel 1 positivo que corresponde al 3.57%; 19 muestra de medula ósea con un 67.85%; muestra de ganglios linfáticos 1 positivo que corresponde al 3.57%; muestra bronquial 3 positivos corresponde 10.71%; muestra de líquido abdominal con 1 positivo correspondiente al 3.75% y de otros tejidos 1 muestra correspondiente a 3.57%



4.1.4 PRESENCIA DE HISTOPLASMA DISEMINADA DEPENDIENDO DE LOS MESES QUE SE HAN HOSPITALIZADO.

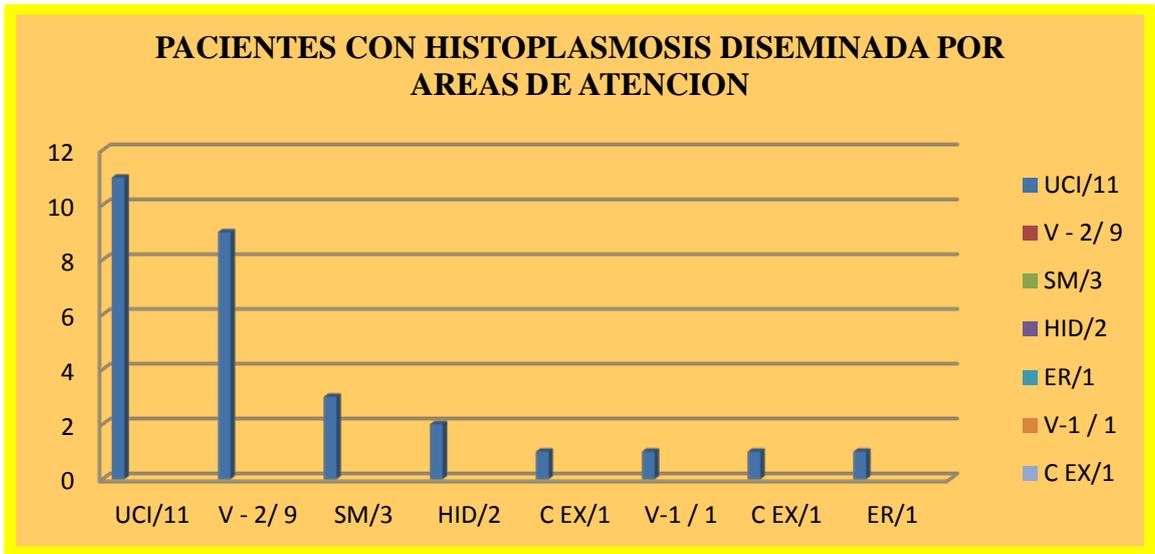
De nuestros datos estadísticos de la muestra tomadas de 28 pacientes en los 12 meses e n pacientes con sospecha de histoplasmosis diseminada hospitalizados en las diferentes áreas del hospital donde salieron positivos para histoplasmosis en medula ósea tenemos las siguientes presentaciones: muestra de enero 4 que corresponde el 14.28%; muestra d

e febrero 4 que corresponde al 14.28%; muestra de marzo 1 corresponde 3.57%; muestra de abril 2 que corresponde al 7.14%; muestra de mayo 1 que corresponde 3.57%; muestra junio 2 que corresponde 7.14%; muestra de julio con 2 correspondiente al 7.14%; muestra de agosto 1 corresponde el 3.57%; muestra de septiembre 4 que corresponde al 14.28%; muestra de octubre 1 corresponde 3.57%; muestra de noviembre 2 que corresponde al 7.14%; muestra diciembre 1 que corresponde 3.57%.

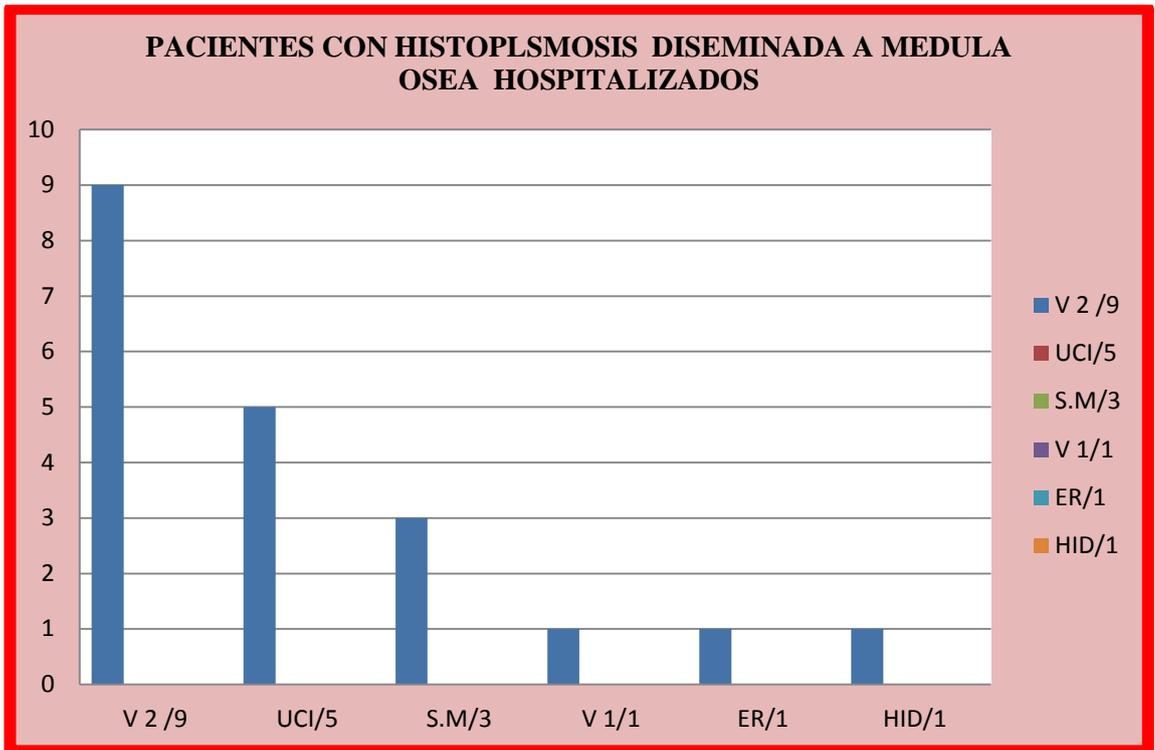


4.1.5 PRESENCIA DE HISTOPLASMA DISEMINADA EN LOS DIFERENTES AREAS DE HOSPITALIZACION DONDE SE TOMARON MUESTRAS.

De nuestros datos estadísticos de muestra de 28 pacientes: muestra de Varones 1 son 1 corresponde al 3.57%; muestra de Varones 2 son 9 corresponde al 32.14%; muestra de sala de mujeres 3 que corresponde al 10.71%; muestra de Uci son 11 que corresponde a l 39.28%; muestra de Emergencia 1 corresponde 3.57%; muestra de Hidratación 2 que corresponde 7.14 %



De nuestros datos estadísticos de muestra de 28 pacientes 19 de los pacientes presentar on histoplasmosis diseminada a medula úsea: muestra de Varones 1 son 1 corresponde al 5.26%; muestra de Varones 2 son 9 corresponde al 47.36%; muestra de sala de mujeres 3 que corresponde al 15.78%; muestra de Uci son 5 que corresponde al 26.31%; muestra de Emergencia 1 corresponde 5.26%; muestra de Hidratación 1 que corresponde 5.26%



4.2. DISCUSION.

En nuestro país la histoplasmosis es una micosis endémica y porque no decir en Guayaquil y una de las complicaciones relativamente frecuentes en los pacientes inmunocomprometidos con el VIH, es importante no dejar pasar por alto realizar las pruebas de diagnósticas para evitar que este hongo se siga reproduciendo y a que estos pacientes tienen su CD4 bajo. Por ello todo paciente compatible debe pedírsele exámenes no solo de sangre sino de otros tejidos que como hemos podido comprobar su rápida diseminación y afectación de otros tejidos y aunque la prueba es un poco compleja para el médico y paciente no dejar de lado la punción de médula ósea que por nuestro estudio hemos comprobado que existen casos frecuentes de Histoplasma diseminado a médula ósea.

Con esto estaremos demostrando la co-morbilidad sida-histoplasmosis y no descartar otras infecciones de microorganismos oportunistas.

Los pacientes con esta forma de diseminación acompañado de otros factores como lesiones pulmonar, hipertensión, LDH alta desafortunadamente son los que tienen mayor riesgo de muerte.

Gracias al diagnóstico oportuno se podrá dar el tratamiento específico como la anfotericina B que nos ayudará a la asociación a una mayor sobrevivencia.

CAPÍTULO V

4. CONCLUSIONES.

La histoplasmosis diseminada va a constituir la enfermedad marcadora de sida en el 67.85% de los casos coincidiendo con la literatura médica.

Las características demográficas, las vías de transmisión del VIH y las manifestaciones clínicas fueron similares a esta patología por lo que fue necesario hacer pruebas diagnósticas para corroborar dicha patología.

Sin embargo, la diseminación hacia la médula ósea fue del 67.85% frente al 32.15% en contrario en otros tejidos.

En un 31.5% de los casos se detectó en pacientes entre edades de 20 – 30 años; en un 73.68% fueron de sexo masculino en comparación del sexo femenino; con predominio en los meses de enero y febrero con un 15.78% y con mayor prevalencia en las áreas de hospitalización más críticas; en UCI 26.31% y en sala V-2 47.36%

La histoplasmosis diseminada se ha asociado al paciente al estar en contacto infectante, a las manifestaciones clínicas, al examen de sangre con un CD4 bajos, con elevadas concentraciones séricas de LDH, lo cual puede contribuir a la orientación diagnóstica.

La anatomía patológica de sangre, ganglio linfático piel, médula ósea, etc., demostró corpúsculos intracelulares PAS positivos similares a levaduras en macrófagos o histiocitos, lo cual orientó al diagnóstico.

El hallazgo de *H. capsulatum* en cultivos fue mayor en médula ósea en un 67.85% en el mismo porcentaje. En las investigaciones, el cultivo de médula ósea constituyó el elemento diagnóstico más útil.

CAPITULO VI

6. RECOMENDACIONES O PROPUESTAS.

6.1. RECOMENDACIONES

Al haber realizado este trabajo de investigación yo recomendaría lo siguiente:

- Realizar un proceso investigativo retrospectivo de los últimos 10 años para tener una base de datos más fidedigna que ayudara al trabajo de investigación.
- Los pacientes con histoplasmosis diseminada a medula ósea deben recibir el tratamiento completo de anfotericina ingresado en el hospital..
- A todo paciente con histoplasmosis diseminada a medula ósea realizarse por lo menos cada 3 meses un nuevo examen de diagnóstico en este caso de medula ósea para ver si el tratamiento que ha estado recibiendo a tenido buena adherencia

6.2. PROPUESTAS

Este estudio realizado resalta la importancia de frecuencia de histoplasmosis diseminada a hacia medula ósea en pacientes con VIH por lo que es necesario sugerir las siguientes propuestas:

- Capacitar al profesional de la salud sobre esta micosis para que ellos puedan dar charlas de prevención para los pacientes con VIH. Esto debe incluir:
 - 1.) No estar en contacto con tierra posiblemente contaminada con heces de aves de corral o pajaros.
 - 2.) No estar en contacto con gallineros, cuevas, atillos, o cualquier lugar donde estén aves o realicen sus deposiciones.

- 3.) Protegerse con mascarilla en lugares donde haya posibles criaderos de murciélagos.
- 4.) Descontaminar el suelo si va a estar en contacto con aerosol de formol al 3% .
- 5.) NOTA: Estas charlas deben de ser no solo para el paciente sino para el familiar que está en su entorno ya que si en su hogar hubieran los medios de contaminación el paciente no es el que se va a encargarse de eliminarse sino sería de l familiar y así se trabajaría en conjunto para mejorar el estilo de vida del paciente.
- 6.) MATERIAL INFORMATIVO: Folletos, pancartas, diapositivas.
 - Reafirmar la realización del estudio sistematizado para descartar otros agentes oportunistas.
 - Control cada 6 meses de su CD4.

BILIOGRAFÍA

1. Trombetta, L. Bava, A. Diagnóstico de la histoplasmosis diseminada asociada al sida. Rev Cubana Med Trop vol.65 no.1 Ciudad de la Habana ene.-abr. 2013.
2. Lazo, R. Micología Médica. Guayaquil-Ecuador: Editorial de la Universidad de Guayaquil, 2013. 318 p.
3. Sánchez, L. Galarza, C. Cortéz, F. Infecciones micóticas sistémicas o profundas: histoplasmosis. Dermatol Perú 2010, Vol 20(1). P:15-19.
4. María J. Buitrago y Manuel Cuenca-Estrella. Epidemiología actual y diagnóstico de laboratorio de las micosis endémicas en España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30(7): 407–413.
5. Putot A1, Perrin S, Jolivet A, Vantilcke V. HIV-associated disseminated histoplasmosis in western French Guiana, 2002-2012. Mycoses. 2015 Mar;58(3):160-6. doi: 10.1111/myc.12293. Epub 2015 Jan 15.
6. Histoplasmosis. Vigilancia epidemiológica: <http://www.histoplas-mex.unam.mx/redepid.html>
7. Ortega D, Zambrano J. Frecuencia de infección por Histoplasma Capsulatum y factores de riesgo asociados en personas que viven con el virus del VIH/SIDA en las Unidades de atención integral del Hospital General Dr. Enrique Garcés y del Hospital de Especialidades Dr. Eugenio Espejo del año 2003 al 2012. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Facultad de Medicina. Tesis de grado. 2013
8. Iriart X et al. A complementary tool for management of disseminated Histoplasma capsulatum var. capsulatum infections in AIDS patients. Int J Med Microbiol. 2014 Nov;304(8):1062-5. doi: 10.1016/j.ijmm.2014.07.016. Epub 2014 Aug 7.

9. Akpek G, Lee SM, Gagnon DR, Cooley TP, Wright DG. Bone marrow aspiration, biopsy, and culture in the evaluation of HIV-infected patients for invasive mycobacteria and histoplasma infections. *Am J Hematol*. 2001 Jun;67(2):100-6.
10. Kumar, P. (2011). Sexually transmitted disease: Acquired immune deficiency syndrome: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* , 1 (5), 35-43.
11. Autran, B. (2014). *Infección por VIH y SIDA: nuevos datos, nuevas esperanzas* . SCOR Global Risk Center , París.
12. Universidad Nacional Autónoma de México. (11 de Aug de 2013). *Departamento de Microbiología y Parasitología*. Recuperado el 21 de Feb de 2014, de Virus de la inmunodeficiencia humana: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/sida-vih.html>
13. Chu KM, M. G. (2010). AIDS-associated Kaposi's sarcoma is linked to advanced disease and high mortality in a primary care HIV programme in South Africa. *J Int AIDS Soc* , 13 (23), 11-16.
14. Alcaldía de Guayaquil. M.I Municipalidad de Guayaquil. (2013). *Ciudad-Geografía de Guayaquil*. Recuperado el 20 de Aug de 2014, de <http://www.guayaquil.gob.ec/la-ciudad/geografia>
15. Moreno, E. Mejoramiento de la capacidad de atención de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña” de la ciudad de Guayaquil, año 2012. Universidad Técnica Particular de Loja. Maestría en Gerencia Integral de Salud para el desarrollo local. Tesis de grado. Guayaquil. 2012.
16. Harrison, Principios de Medicina Interna.-17ª edición 2009.
17. 2. Kauffman, C.: Histoplasmosis. In: Dismukes W, Pappas P.C., Sobel J.D. *Medical Mycology*. Oxford University Press. 2003. .198- 285.

18. Kaufman, C.: Endemic Mycoses: Blastomycosis, Histoplasmosis and Sporotrichosis. *Infect. Dis Clin North. Amer* 2006; 3: 645-62.
19. Kwon-Chung K.J., Bennett J.E.: Histoplasmosis. In: Kwong-Chung K.J., Bennett J.E. (eds). *Medical Mycology*. Lea & Febiger. Philadelphia. 1992, pp. 464-513.
20. Negroni, R.: Histoplasmoze. Em: Cimerman S, Cimerman B. *Conduatas em Infectologia*. Atheneu, Sao Paulo. 2004; pp. 376-83.
21. Lacaz C da S., Porta E., Costa Martins E., Heins-Vaccari E., Takashio de Melo, N.: Histoplasmoze Clõssica. Em: Lacaz C. da S. et al. (Ed.) *Tratado de Micologõsa Mřdica*. Ed. Sarvier. Sao Paulo. 2002; pp. 594-617.
22. Rippon J.W.: Histoplasmosis. En: Rippon J.W. (Ed.). *Micologõsa Mřdica*. Editorial Interamericana Mc Graw-Hill 1988; pp. 410-66.
23. Muniz M.M., Pizzini C.V., Peralta J.M., Reiss E., Zancopř-Oliveira RM. Genetic diversity of *Histoplasma capsulatum* strains isolated from soil, animals and clinical especimen s in Rio de Janeiro State, Brazil, by a PCR-Based random amplified polymorphic DNA assay. *JClin Microbiool* 2001; 39: 4487-94.
24. Perrotta D., Abrantes R., Canteros C., Rodero L., Davel G: Caracterizaciũn molecular d e cepas autũctonas de *Histoplasma capsulatum* por medio de RAPD-PCR. *Rev Argent Microbiol* 2001; 33: 160-166.
25. Negroni R.: Histoplasmosis. En: Cecchini E, Gonzalez Ayala S.E. *Infectologõsa y Enfermedades Infecciosas*. Ediciones Journal. Buenos Aires. 2008; pp. 472-6.
26. Alsip S., Dismukes W.E.: Approach to the patient with suspected histoplasmosis . In: Remington J.S., Swart M.N. (Eds). *Current Clinical topics in infectious diseases*. New York. Mc Graw Hill. 1986; pp. 254-96.

27. Wheat L.J., Kauffman C.: Histoplasmosis. In: Walsh T., Rex J (Ed.): Fungal Infections, Part II. Recent advances in Diagnosis, Treatment and Prevention of Endemic and Cutaneous Mycoses. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17: 1-19.
28. Taylor ML, Granados J, Toriello C. (1996) Biological and sociocultural approaches of histoplasmin in the state of Guerrero, Mexico. *Mycoses*, 39: 375-379.
29. Hajjeh RA. (1995) Disseminated histoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.*, 21 (suppl. 1): 108-110.
30. Kwon-Chung K, Weeks RJ, Larsh HW. (1974) Studies on *Emmonsia capsulata* (*Histoplasma capsulatum*). II. Distribution of the two mating types in 13 endemic states of the United States. *Am. J. Epidemiol.*, 99: 44-49.
31. Darling ST. A protozoan general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necrosis in the liver, spleen and lymph nodes. *J Amer Med Ass.* 1906;46:1283-5.
32. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:115-32.
33. Colombo AL, Tobún A, Restrepo A, Queiroz-Tellez F, Nucci M. Epidemiology of systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol.* 2011. Early online 1-14. doi: 10.3109/13693786.2011.577821
34. Wheat LJ, Connolly-Springfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:361-74.

35. Fernõndez Andreu CM, Corral Varona C, Mart´snez Mach´s n G, Rodr´squez Barre ras ME, Ruiz P'rez A. Histoplasmosis diseminada progresiva en pacientes con si da. *Rev Cubana Med Trop.* 1996;48:163-6.
36. Fernõndez Andreu CM. Epidemiolog´s a de la histoplasmosis en Cuba. *Rev VITA E Acad Biomed Dig.* 2001;9. Disponible en: <http://www.caibco.ucv.ve/vitae/VitaeNueve/Articulos/Micologia/Histoplasmosis/ArchivosHTML/Introduccion.htm>
37. Mora DJ, Barbosa dos Santos CT, Silva Vergara ML. Disseminated histoplasmo sis in acquired immunodeficiency s´ndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. *M ycoses.* 2007;51:136-40.
38. Fernõndez Llanes R, Fernõndez Andreu CM, Fuentes Gonzõlez O. Riesgo biol´ gico asociado con trabajos de campo: informe de dos casos de histoplasmosis. *R ev Cubana Med Trop.* 1987;39:61-7.
39. Lenhart SW, Schafer MP, Singal M, Hajjeh RA. Histoplasmosis: Protecting wor kers at risk. DHHS (NIOSH) Publication No. 2005-109; 2004.
40. Fernõndez Andreu CM, Mart´snez Mach´s n G, Illnait Zaragoz´s MT, Perurena Lan cha MR, Gonzõlez L. Brotes de histoplasmosis ocupacional en la provincia La H abana. *Rev Cubana Med Trop.* 2010;62:68-72.
41. Ashbee HR, Evans EGV, Viviani MA, Dupont B, Chryssanthou E, Surmont I, et al. Histoplasmosis in Europe: report on an epidemiological survey from the Eur opean Confederation of Medical Mycology Working Group. *Med Mycol.* 2008;4 6:57-65.
42. Sõnchez-Alemõn MA. Histoplasmosis, la micosis del viajero. *Enf Inf Microbiol.* 2009;29:111-6.
43. Buitrago MJ, Bernal-Mart´snez L, Castelli MV, Rodr´squez-Tudela JL, Cuenca-E strella M. Histoplasmosis and paracoccidioidomycosis in a non-endemic õrea: a review of cases and diagnosis. *J Travel Med.* 2011;8:26-33.

44. Reyes-Montes MR, Rodríguez-Arellanes G, Pérez-Torres A, Rosas-Rosas AG, Paros-García A, Juan-Sallés C, et al. Identification of the source of histoplasmosis infection in two captive maras (*Dolichotis patagonum*) from the same colony by using molecular and immunologic assays. *Rev Arg Microbiol.* 2009;41:102-4.
45. Fernández Andreu CM, Martínez Machón G, Illnait Zaragoza MT, Perurena Lancha MR. Histoplasmosis animal: Una actualización. *CubaZoo Rev Parque Zoo Nac.* 2009;20:45-54.
46. Mavropoulou A, Grandi G, Calvi L, Passeri B, Volta A, Kramer LH, et al. Disseminated histoplasmosis in a cat in Europe. *J Small Anim Prac.* 2010;51:176-80.
47. Odds FC, Arai T, DiSalvo AF, Evans EGV, Hay RJ, Randhawa HS *et al.* Nomenclature of fungal diseases: a report and recommendations from a Subcommittee of the International Society for Human and Animal Mycology. *J Med Vet Mycol* 1992;30:1-10.
48. Kwon Chung KJ. Sexual stage of *Histoplasma capsulatum*. *Scienc.* 1972;475:325.
49. Peterson SW, Sigler L. Molecular genetic variation in *Emmonsia crescens* and *Emmonsia parva*, etiologic agents of adiaspiromycosis, and their phylogenetic relationship to *Blastomyces dermatitidis* (*Ajellomyces dermatitidis*) and other systemic fungal pathogens. *J Clin Microbiol.* 1998;36:2918-25.
50. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of Clinical Fungi. Baarn/Reus: Centraalbureau voor Schimmelcultures/Universitat Rovira i Virgili; 2009.
51. Rippon JW. Micología Médica. Hongos y actinomicetos patógenos. México DF: Ed. Interamericana McGraw; 1990. p. 411-56.
52. Fernández Andreu CM. Histoplasmosis en Cuba: Contribución a su diagnóstico, prevención y control [Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias de la Salud]. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", Ciudad de La Habana; 2004.

53. Hearn VM. Structure and function of the fungal cell wall. En: Jacobs PH, Nall L, editors. Fungal Diseases. Biology, immunology, and diagnosis. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1997. p. 27-60.
54. Domer JE, Moser SA. Histoplasmosis. A review. Rev Med Vet Mycol. 1980;15:159-82.
55. Taylor ML, Reyes Montes MR, Martínez Rivera MA, Rodríguez Arellanes G, Duarte Escalante E, Flores Estrada JJ. Histoplasmosis en México Aportaciones inmunológicas y moleculares sobre su epidemiología. Ciencia y Desarrollo. 1997;136:59-63.
56. Romero-Martínez R, Canteros C, Taylor ML. Variabilidad cromosómica intraspecífica en hongos patógenos de humanos, especialmente en *Histoplasma capsulatum*. Rev Iberoam Micol. 2004;21:168-76.
57. Taylor JW, Geisser DM, Burt A, Koufopanou V. The evolutionary biology and population genetics underlying fungal strain typing. Clin Microbiol Rev. 1999;12:126-46.
58. Reyes-Montes MR, Taylor ML, Curiel-Quesada E, Mesa-Arango AC. Estado actual de la tipificación del hongo patógeno *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*: una revisión de los hallazgos. Rev Iberoam Micol. 2000;17:121-6.
59. Kasuga T, White TJ, Koenig G, McEwen J, Restrepo A, Castaneda E, et al. Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. Mol Ecol. 2003;12:3383-401.
60. Woods JP. Knocking on the right door and making a comfortable home: *Histoplasma capsulatum* intracellular pathogenesis. Curr Opin Microbiol. 2003;6:327-31.
61. López CE. Dimorfismo y patogenia de *Histoplasma capsulatum*. Rev Arg Microbiol. 2006;38:235-42.

62. Retallack DM, Woods JP. Molecular epidemiology, pathogenesis, and genetics of the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum*. *Microb Infect*. 1999;1:817-25.
63. Nosanchuk JD, Gúmez BL, Youngchim S, Diez S, Aisen P, Zancopř-Oliveira R M, et al. *Histoplasma capsulatum* synthesizes melanin-like pigments *in vitro* and during mammalian infection. *Infect Immun*. 2002;70:5124-31.
64. Deepe GS, Wzthrich M, Klein BS. Progress in vaccination for histoplasmosis and blastomycosis: coping with cellular immunity. *Med Mycol*. 2005;43:381-9.
65. Segal E, Elad D. Fungal vaccines and immunotherapy. *J Mřd Mycol*. 2006;16:134-51.
66. Vail GM, Mocherlas S, Wheat LJ, Goldberg J, Camp A, Brizendine E, et al. Cellular immune response in HIV-infected patients with histoplasmosis. *J Acquir Immun Defic Syndr*. 2002;29:49-53.
67. Thompson GR, LaValle CE, Everett ED. Unusual manifestations of histoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;50:33-41.
68. Pasqualotto AC, Oliveira FM, Severo LC. *Histoplasma capsulatum* recovery from the urine and a short review of genitourinary histoplasmosis. *Mycopathologia*. 2009;167:315-23.
69. Alves MD, Pinheiro L, Manica D, Fogliatto LM, Fraga C, Goldani LZ. *Histoplasma capsulatum* sinusitis: case report and review. *Mycopathologia*. 2011;171:57-9.
70. Kauffman CA. Histoplasmosis. *Clin Chest Med*. 2009;30:217-25.
71. Wheat LJ, Stein L, Corya BC, Wass JL, Norton JA, Grider KRN, et al. Pericarditis as a manifestation of histoplasmosis during two large urban outbreaks. *Medicine (Baltimore)*. 1983;62:110-9.

72. Loyd JE, Tillman BF, Atkinson JB, Des Prez RM. Mediastinal fibrosis complicating histoplasmosis. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67:295-310.
73. Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:421-5.
74. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Bladdley JN, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45:807-25.
75. Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. 2ª ed. México DF: Méndez Editores, S.A. de C.V.; 2000. p. 257-73.
76. Salomon J, Flament Saillour M, De Truchis P, Bougnoux ME, Dromer F, Dupont B, et al. An outbreak of acute pulmonary histoplasmosis in members of a trekking trip in Martinique, French West Indies. *J Travel Med*. 2003;10:87-93.
77. Ferreira MS, Borges AS. Histoplasmosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42:192-8.
78. Ajello L, Kuttin ES, Beemer AM, Kaplan W, Padhye A. Occurrence of *Histoplasma capsulatum* Darling, 1906 in Israel, with a review of the current status of histoplasmosis in the Middle East. *Am J Trop Med Hyg*. 1977;26:140-7.
79. O'Sullivan MVN, Whitby M, Chahoud C, Miller SM. Histoplasmosis in Australia: a report of a case with a review of the literature. *Aust Dental J*. 2004;49:94-7.
80. Chakrabarti A, Slavin MA. Endemic fungal infections in the Asia-Pacific region. *Med Mycol*. 2011;49:337-44.
81. Erkens K, Lademann M, Tintelnot M, Kaben U, Reisinger EC. Histoplasmosis group disease in bat researchers returning from Cuba. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127:21-5.

82. Kurowski R, Ostapchuk M. Overview of histoplasmosis. *Am Fam Physician*. 2002;66:2247-52.
83. Negroni R. Inmunología de las micosis. En: Margni RA, editor. *Inmunología e Inmunología Clínica*. La Habana: Ed. Científico-Técnica; 1982. p. 340-62.
84. Lamps LW, Molina CP, West AB, Haggitt RC, Scott MA. The pathologic spectrum of gastrointestinal and hepatic histoplasmosis. *Am J Clin Pathol*. 2000;113:64-72.
85. Wong SY, Allen DM. Transmission of disseminated histoplasmosis via cadaveric renal transplantation: case report. *Clin Infect Dis*. 1992;14:232-4.
86. Limaye AP, Connolly PA, Sagar M, Fritsche TR, Cookson BT, Wheat LJ, et al. Transmission of *Histoplasma capsulatum* by organ transplantation. *N Engl J Med*. 2000;343:1163-6.
87. Lyon GM, Bravo AV, Espino A, Lindsley MD, Gutiérrez RE, Rodríguez I, et al. Histoplasmosis associated with exploring a bat-inhabited cave in Costa Rica, 1998-1999. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:438-42.
88. Huhn GD, Austin C, Carr M, Heyer D, Boudreau P, Gilbert G, et al. Two outbreaks of occupational acquired histoplasmosis: more than workers at risk. *Environ Health Perspect*. 2005;113:585-9.
89. Taylor ML, Chóvez-Tapia CB, Rojas-Martínez A, Reyes-Montes ML, Bobadilla del Valle M, Zúñiga G. Geographical distribution of genetic polymorphism of the pathogen *Histoplasma capsulatum* isolated from infected bats, captured in a central zone of Mexico. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2005;45:451-8.
90. Jzlg B, Elias J, Zahn A, Kuppen S, Becker-Gaab C, Bogner JR. Bat-associated histoplasmosis can be transmitted at entrances of bat caves and not only inside the caves. *J Travel Med*. 2008;15:133-6.

91. Muñoz B, Martínez MA, Palma G, Ramírez A, Frias MG, Reyes MR, et al. Molecular characterization of *Histoplasma capsulatum* isolated in treasure hunters. BMC Infect Dis. 2010;10:264. doi:10.1186/1471-2334-10-264
92. Yravedra J, Robledo AG, Renedo G, Aguirre M. Histoplasmosis. Un caso autóctono por inhalación de esporas en el laboratorio. Rev Esp Microbiol Clin. 1989;4:310-3.
93. Negroni R, Durí R, Ortiz Nareto A, Arechavala AI, Maiolo EI, Santiso GM, et al. Brote de histoplasmosis en la Escuela de Cadetes de la Base Aérea de Morón, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. Rev Arg Microbiol. 2010;42:254-60.
94. Wheat LJ. Improvements in diagnosis of histoplasmosis. Expert Opin Biol Ther. 2006;6:1207-21.
95. Sanguily J, Fernández Ferrer O, Leún Blanco F. Histoplasmosis en Cuba. Reporte de un caso con breve revisión de la literatura. Arch Soc Est Clin Hab. 1951;44:1-44.
96. Barquet Chediak A, Chediak M, Magriūat G. Histoplasmosis: resumen de la enfermedad. Presentación de un caso diagnosticado por punción ganglionar. Rev Kuba. 1951;7:143-53.
97. Nocado Pous B, Prince Barú A, Ferrerons Acevedo F. Contribución al estudio de la epidemiología de la histoplasmosis en Cuba. Rev Cubana Med. 1965;4:143-78.
98. Negroni R.: Micosis asociadas al SIDA. En: Benetucci J. SIDA y enfermedades asociadas. 3ª Edición. FUNDAI. Buenos Aires. 2008; pp. 325-51.
99. Wheat L.J.: *Histoplasma capsulatum*. In: Yu V, Weber R., Raoult D (Ed.). Antimicrobial Therapy and Vaccine. Apple Tree Productions L.L.C. New York. 2nd Edition. 2002; 1069-79.

100. Corti M., Cendoya C.A., Soto I., Esquivel P., Trione N., Villafañe MF., Corbera K. M., Helou S., Negroni R.: Disseminated histoplasmosis and AIDS: clinical aspects and diagnostic methods for early detection. *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14: 149-54.
101. Negroni R.: Manifestaciones cutáneas mucosas de la histoplasmosis diseminada (histoplasmosis clásica o histoplasmosis capsulati). *Dermatol Argent* 2008; 14: 104-10.
102. La Rocco MT, Burgert M. Fungal infections in the transplant recipient and laboratory methods for diagnosis. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 143-6.
103. Bracca A, Tosello ME, Girardini JE, Amigot SL, Gomez C, Serra E. Molecular detection of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* in human clinical samples. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1753-5.
104. Arechavala AI, Robles AM, Negroni R, Bianchi M, Taborda A. Valor de los métodos directos e indirectos de diagnóstico en las micosis sistémicas asociadas al sida. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1993, 35: 163-9.
105. Restrepo A. Histoplasmosis. En: Restrepo A, Robledo J, Leiderman E, Restrepo M, Botero D, Vedoya VI. *Enfermedades Infecciosas, 6ª Edición*, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín Colombia, 2003, p. 316-26.
106. Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negroni R. The usefulness of blood culture in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method. *Med Mycol* 2000; 38: 77-80.
107. Baddley JW, Sankara IR, Rodríguez JM, Pappas PG, Many WJ Jr. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a Southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62:151-56.

108. Huber F, Nacher M, Aznar C, Pierre-Demar M, ElGuedi M, Vaz T, et al . AIDS-related *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infection: 26 years experience of French
109. Negroni R, Robles AM, Arechavala AI, Iovannitti C, Helou S, Kaufman L. Chronic meningoencephalitis due to *Histoplasma capsulatum*. Usefulness of serodiagnostic procedures in diagnosis. *Serodiagn Immunother Infect Dis* 1995; 7 : 84-8.
110. Zancopé-Oliveira RM, Bragg SL, Reiss E, Wanke B, Peralta JM. Effects of histoplasmin M antigen chemical and enzymatic deglycosylation on cross-reactivity in enzyme-linked immunoelectrotransfer blot method. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1: 390-3.
111. Pizzini C, Zancopé-Oliveira RM, Reiss E, Hajjeh R, Kaufman L, Peralta JM. Evaluation of a Western blot test in an outbreak of acute pulmonary histoplasmosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999, 6: 20-3.
112. Wheat LJ, Witt J, Dirkin M, Connolly P. Reduction in false antigenemia in the second generation *Histoplasma* antigen assay. *Med Mycol* 2007; 45: 169-71.
113. Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 421-5.
114. Lindsley MD, Holland HL, Bragg SL, Hurst SF, Wannemuehler KA, Morrison CJ. Production and evaluation of reagents for detection of *Histoplasma capsulatum* antigenuria by enzyme immunoassay. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 700.
115. Gomez BL, Figueroa JI, Hamilton AJ, Diez S, Rojas M, Tobon AM, et al . Detection of the 70-kilodalton *Histoplasma capsulatum* antigen in serum of histoplasmosis patients: correlation between antigenemia and therapy during follow-up. *J Clin Microbiol* 1999, 37:675-80.

116. Egan L, Connolly P, Wheat J, Fuller D, Davis TE, Knox K, Hage CA. Histoplasmosis as a cause for a positive Fungitell™ (1,3)-D-glucan

ANEXOS

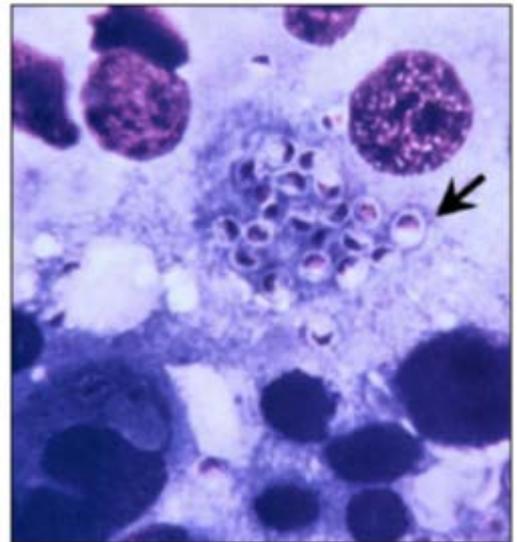
BASE DE DATOS EN RELACION CON LOS MESES DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2014

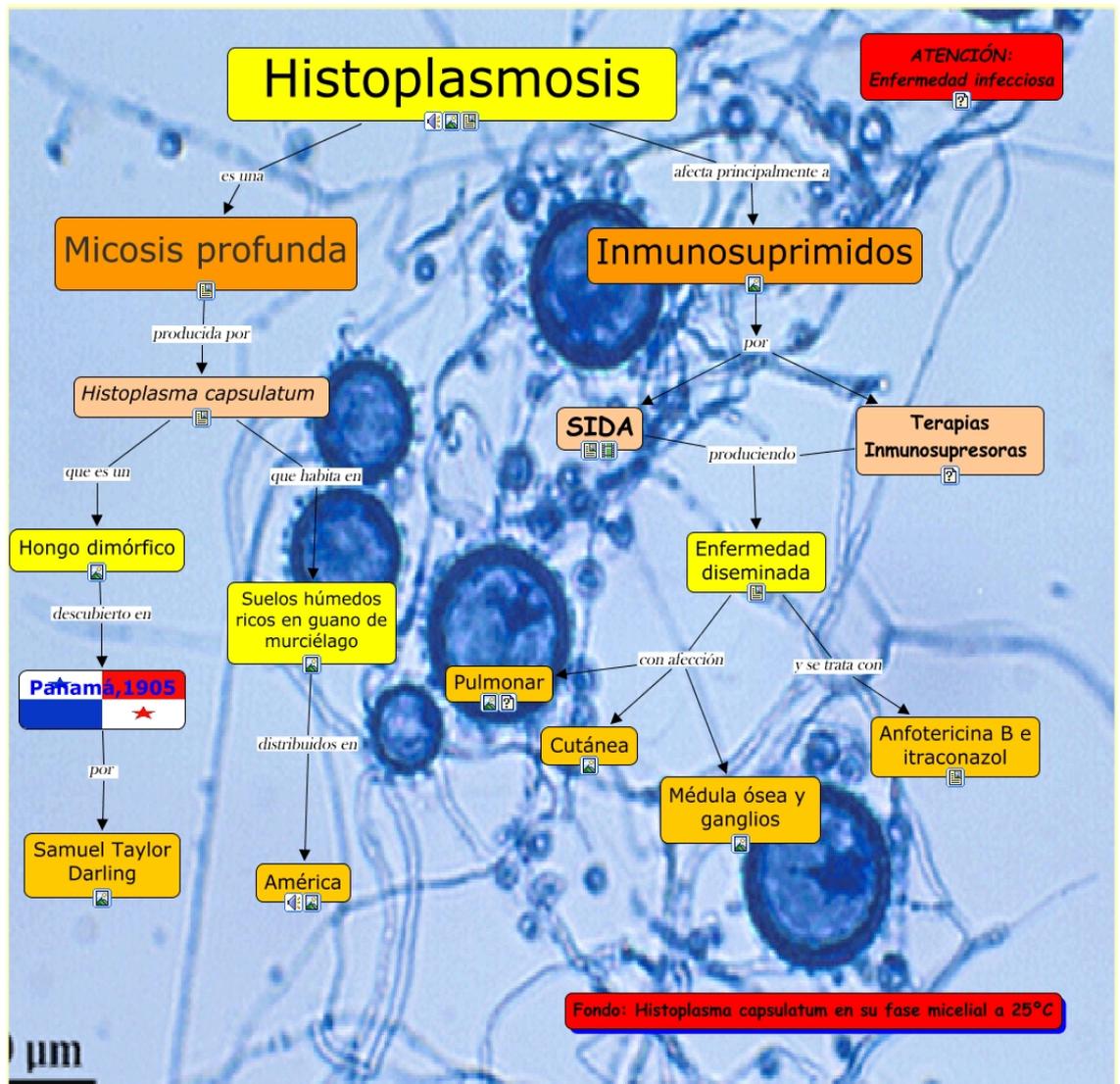
Código	Microorganismo	Código	Tipo de	Servicio	Número	(%)	Número	Ene	Feb	Mar	Abr	Mayo	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
hc a	Hcva r c	sa	Sangre	UCI	1	4	1											1	
hc a	Hc.v ar c	sa	Sangre	ER	1	4	1								1				
hc a	Hc.v ar. c	pi	Piel	HID	1	4	1										1		
hc a	Hc.v ar. c	ot	Otros	UCI	1	4	1	1											
hc a	Hcva r. c	M O	M O	V-2	9	32	9		2		1			1	1	1	1	1	1
hc a	Hc var.C	M O	M O	UCI	5	18	5	1	1			1				1		1	
hc a	Hcva r. c	M O	M O	SM	3	11	3	2			1								
hc a	Hc var c	M O	M. O	HID	1	4	1							1					
hc a	Hc var C	li	G.L	CEX	1	4	1		1										
hc a	Hc varC	br	B	UCI	2	7	2			1						1			
hc a	Hcva r.c	ab	L.A	UCI	1	4	1										1		
hi s	Hist. sp.	m o	MO	V-1	1	4	1						1						
hi s	Hist. sp.	br	B.	UCI	1	4	1						1						

BASE DE DATOS DE PACEINTES EN RELACION AL SEXO, EDAD, TIPO DE MUESTRA DE HISTOPLASMOSIS DISEMINADA

Apellido	Nombre	Sexo	Edad	Servicio	Fecha de muestra	Tipo de muestra	Microorg anismo
MACHADO PARRALES	JORGE	m		UCI	10/01/2014	ot	hca
MACHADO PARRALES	JORGE	m		UCI	10/01/2014	mo	hca
ALMENDARIS GOMEZ	KERLY	f	36	SM	17/01/2014	mo	hca
MORAN REYEZ	JANETH	f	35	SM	20/01/2014	mo	hca
CEPEDA MUÑOZ	JULIO	m	30	V-2	04/02/2014	mo	hca
ZUÑIGA CARPIO	ANDREA	f	27	UCI	11/02/2014	mo	hca
SOSA LOPEZ	ENRIQUE	m	23	CEX	21/02/2014	li	hca
BAJAÑA PINELA	ARMANDO	m	48	V-2	28/02/2014	mo	hca
SUAREZ SARMIENTO	JAZMANY	m	31	UCI	14/03/2014	br	hca
MURILLO CARCELEN	CARLOS	m	23	V-2	22/04/2014	mo	hca
ARIAS PARRAGA	LALY	f	35	SM	30/04/2014	mo	hca
TORRES ORTIZ	JAVIER	m	45	UCI	30/05/2014	mo	hca
GLORIA DIANA	CONTRERAS DE LA ROSA	f	29	UCI	18/06/2014	br	his
MAGNO	FRANCO MARRIOT	m	49	V-1	25/06/2014	mo	his
CORTÉZ PALMA	JOSÉ	m	46	V-2	04/07/2014	mo	hca
POVEDA GAVILANEZ	DIEGO	f		HID	09/07/2014	mo	hca
MARCILLO LOPEZ	CARLOS	m	28	V-2	13/08/2014	mo	hca
MERA VERA	TOMÁS	m	43	UCI	04/09/2014	mo	hca
VELIZ ALVARADO	LEIDY MARJORIE	f	28	ER	15/09/2014	sa	hca
GUERRERO CANDELARIO	GUSTAVO	m	34	V-2	19/09/2014	mo	hca
VELIZ ALVARADO	LADY	f	28	UCI	20/09/2014	br	hca
SOLANO VERA	JHONY	m	27	HID	27/10/2014	pi	hca
GUTIERREZ BARZALLO	PEDRO GUSTAVO	m	44	UCI	29/10/2014	ab	hca

MERA VERA	TOMÁS	m	4 3	UCI	04/09/ 2014	mo		hca	f
GUERRERO CANDELARIO	GUSTAVO	m	3 4	V-2	19/09/ 2014	mo		hca	f
LEDDA LOPEZ	MIGUEL	m	2 3	V-2	30/10/ 2014	mo		hca	f
BAZURTO BAZURTO	OSWALD O	m	2 8	UCI	20/11/ 2014	mo		hca	f
MORA CRUZ	WALTER	m	3 0	V-2	25/11/ 2014	mo		hca	f
SAMANIEGO CALLE	BYRON	m		V-2	19/12/ 2014	mo		hca	f





Harvesting of Iliac Bone Graft

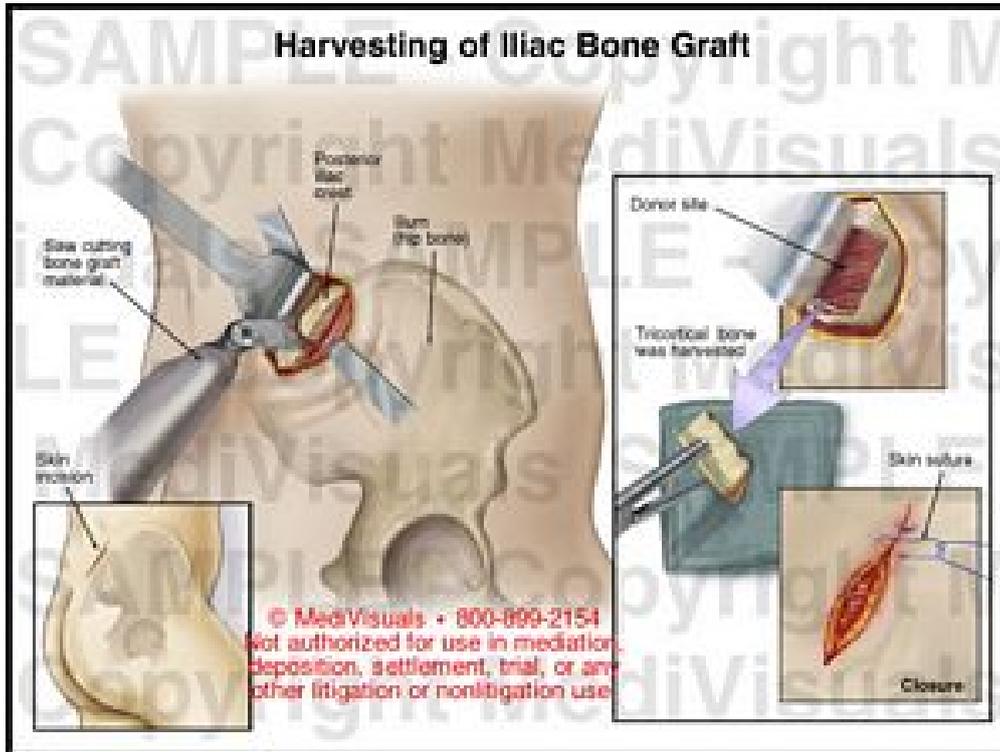


Exhibit 200107_05X

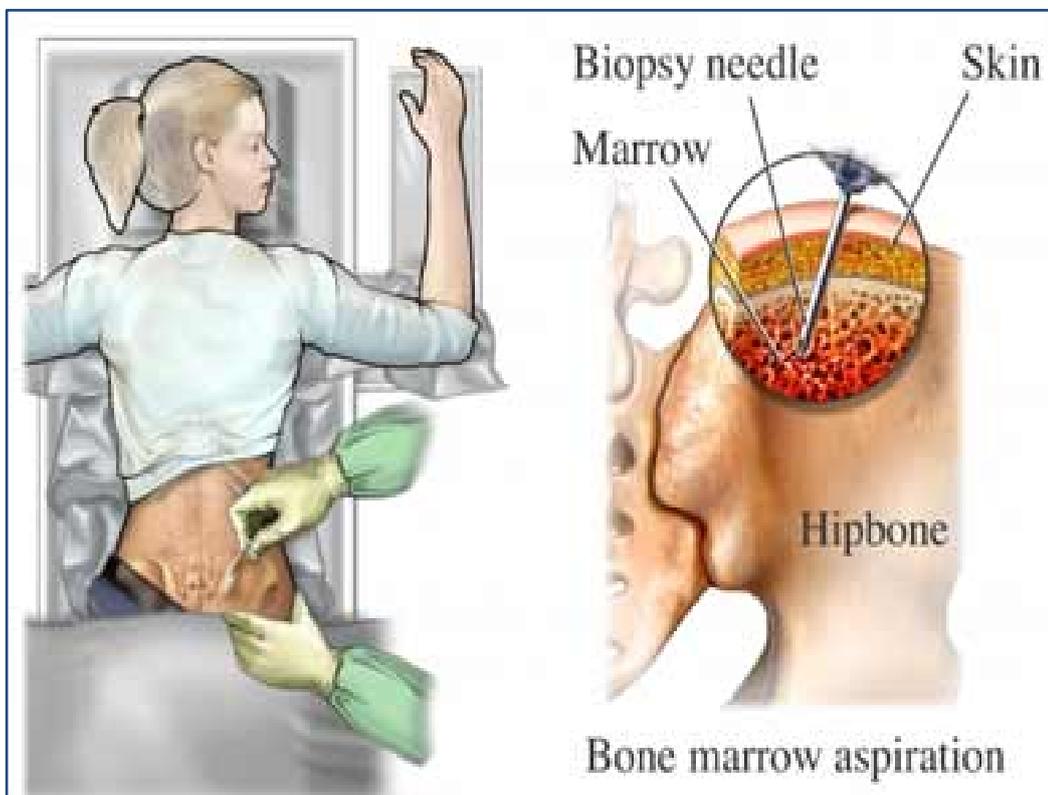


TABLA I	
FORMAS CLÍNICAS	
1. Histoplasmosis en huésped inmunocompetente:	1.1 Infección primaria asintomática 1.2 Infección pulmonar aguda
2. Histoplasmosis en pacientes con Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:	2.1 Histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica
3. Histoplasmosis en huésped inmunocomprometido:	3.1 Forma diseminada crónica 3.2 Forma diseminada aguda 3.3 Forma diseminada subaguda
4. Formas mediadas inmunológicamente:	Fibrosis mediastinal, Histoplasmomas y Corioretinitis.

Fuente: Negroni R. *Clinical spectrum and treatment of classic histoplasmosis. Rev Iberoamericana Micolog 2000; 159-167.*

Tabla 4. Análisis bivariado. Principales variables clínicas y de laboratorio asociadas con mortalidad en pacientes con histoplasmosis y sida, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, 1998-2004.

Factores asociados	Mortalidad en expuestos (%)	Mortalidad en no expuestos (%)	RR	IC 95%
Formas diseminadas	10/24 (41,7)	0/20 (0)	--	--
Formas mucocutáneas	5/19 (26,3)	5/25 (20,0)	1,3	0,4 – 3,9
Presencia de disnea	9/18 (50)	1/26 (3,8)	13,0	1,8 – 93,8
Presencia de hipotensión	6/11 (54,5)	4/33 (12,1)	4,5	1,6 – 13,1
Presencia de visceromegalias	5/18 (27,8)	5/26 (19,2)	1,4	0,5 – 4,3
Presencia de adenomegalias	1/15 (6,7)	9/29 (31,0)	0,2	0,02 – 1,5
DHL \geq 2 veces	5/10 (50,0)	2/21 (9,5)	5,2	1,2 – 22,5
Tratamiento con Anfotericina B	5/34 (14,7)	5/10 (50,0)	0,3	0,1 – 0,8

RR: Riesgo relativo. DHL: Deshidrogenasa láctica

Tabla 2. Resultados de laboratorio y procedimientos para confirmar microbiológicamente la micosis en 44 pacientes con histoplasmosis y sida, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, 1998-2004.

Tipo de estudio	
Hemoglobina, g/dL (n=42), promedio \pm DE	9,3 \pm 2,1
Linfocitos totales/mm ³ (n=17), mediana (RIQ)	666 (303 – 1162)
Plaquetas/mm ³ (n=42), mediana (RIQ)	146.500 (86.750 – 273.500)
Velocidad de eritrosedimentación, mm/h (n=40), mediana (RIQ)	94 (43 – 120)
Proteína C reactiva, mg/dL (n=25), mediana (RIQ)	10,1 (3,5 – 16,6)
Fosfatasas alcalinas, U/L (n=10), promedio \pm DE	338 \pm 256
DHL, U/L (n=31), mediana (RIQ)	356 (188 – 2.047)
Ferritina, μ g/L (n=12), mediana (RIQ)	2119 (656 – 28.634)
Confirmación microbiológica	Número de positivos (%)
Examen directo (n=34)	21 (61,8)
Histopatología (n=30)	28 (93,3)
Cultivo (n=28)	25 (89,3)
Títulos de anticuerpos por inmunodifusión y fijación de complemento (n=13)	9 (69,2)

DE: Desviación estándar. RIQ: Rango intercuartílico

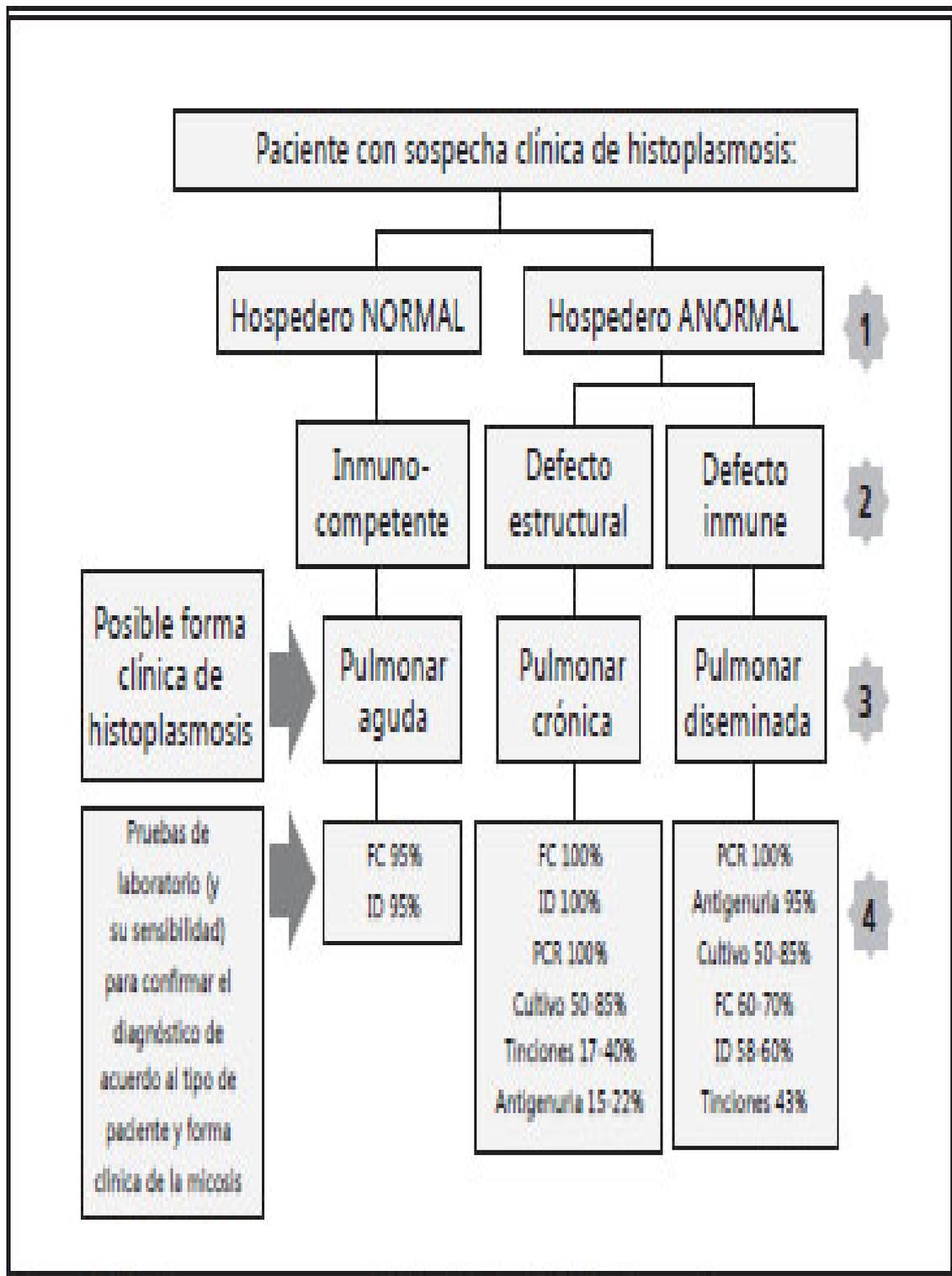


Figura 2. Algoritmo propuesto para el diagnóstico de la histoplasmosis.

TIPO CLÍNICO	SIGNOS Y SÍNTOMAS
Histoplasmosis pulmonar aguda	Fiebre Escalofríos Tos Dolor torácico al inspirar
Histoplasmosis pulmonar crónica	Tos Dificultad respiratoria Dolor torácico Sudoración Fiebres similares a las de la tuberculosis pulmonar Hemoptisis
Histoplasmosis diseminada	Fiebre Endocarditis y pericarditis Artralgias y artritis Mediastinitis Anemia Leucopenia Trombocitopenia Enfermedad de Addison Meningitis Úlceras bucales y esofágicas
Otros síntomas	Uveítis y coroiditis Prostatitis Úlceras en genitales