

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

UNAN-Managua.

Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca

HEALF.



Histoplasmosis en personas con VIH en el Hospital Antonio Lenin Fonseca de diciembre 2016 a diciembre 2018. Vigilancia Centinela.

Autor:

Dr. Mario José Monjarrez Vega.

Médico Residente de Medicina Interna.

Tutor:

Dra. Hortencia E Peralta Lara.

Internista/ Infectóloga.

Asesor Metodológico:

Ing. Heber Dávila

Análisis estadístico

Tema:

Histoplasmosis en personas con VIH en el Hospital Antonio Lenin Fonseca de diciembre 2016 a diciembre 2018. Vigilancia Centinela.

Dedicatoria

Dedico este trabajo a DIOS, por haberme dado la vida, cuidarme, ser la luz en este mundo tan lleno de caos, ser la fuente del conocimiento y permitirme el haber llagado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mi hijo Diego Mathias Monjarrez Contreras, fuente de inspiración, y la razón para luchar sin descanso ante las adversidades.

De igual forma dedico esta tesis a mis padres: María Magdalena Vega Morales y José del Carmen Monjarrez Aguilar, que han sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores lo cual me ha ayudado a salir adelante en los momentos más difíciles.

A mi compañera de vida Verónica Guadalupe Contreras Ayerdis por su comprensión, soporte y apoyo incondicional en los momentos más difíciles y complicados que cada día se presentan.

A mi familia en general por brindarme su apoyo incondicional.

Mario José Monjarrez Vega.

Agradecimientos

Agradezco a DIOS, por haberme dado la vida, cuidarme, ser la luz en este mundo tan lleno de caos, ser la fuente del conocimiento y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

Agradezco a mi tutora Dra. Hortencia E. Peralta Lara, por tomarse su tiempo en ayudarme y haberme apoyado en este trabajo de mi formación profesional, ya que sin su apoyo no hubiese sido posible la realización de este estudio.

A mis pacientes, ya que gracias a ellos coloque en práctica todos los conocimientos adquiridos, además de ser fuente de inspiración y aprendizaje continuo en el quehacer cotidiano.

A todo el equipo multidisciplinario de la CAI en donde se brinda atención de calidad y calidez a los pacientes, con valoración integral desde el punto de vista médico, psicológico, nutricional y donde se da seguimiento a los pacientes con VIH, permitiendo identificar infecciones oportunistas y brindar el tratamiento adecuado de forma precoz.

Agradezco a URC como agente implementador de PEPFAR/ CDC en Nicaragua por todo el apoyo brindado durante el tiempo que se desarrolló el proyecto en nuestro país.

Agradezco al ingeniero Heber Dávila por el apoyo brindado en asesoría metodológica y uso de herramientas estadísticas aplicadas en nuestro estudio que fueron fundamentales para concluir dicho trabajo.

Mario José Monjarrez Vega.

OPINION DEL TUTOR.

La infección por VIH continúa siendo diagnosticada de forma tardía en nuestro país, a pesar de los múltiples esfuerzos que el Ministerio de Salud, las asociaciones de personas con VIH y la cooperación externa hacen para poner en marcha estrategias de captación, vinculación y retención, las infecciones oportunistas continúan siendo causa de morbilidad y mortalidad importantes dentro de las PVIH, aún en la era pos TAR y con acceso gratuito a estos en las diferentes CAI de Nicaragua.

Es necesario que los prestadores de salud tomen en cuenta que otras infecciones oportunistas además de la tuberculosis, son causa de morbilidad y mortalidad en este segmento de población y que en este punto garantizar el mantenimiento de la vigilancia activa, con reactivos, definiciones epidemiológicas, entrenamiento del personal clínico y de laboratorio, puede lograr tener un impacto positivo en las personas con VIH y en la epidemia en general en el país.

Tener clínicas de atención integral con equipos multidisciplinarios fortalecidos, capacitados y sensibilizados como el de la CAI HEALF y que pueden reproducir sus experiencias y servir como centro pasantía para otras CAI es muy importante, pues se busca lo que se sabe, se sabe lo que se estudia y se estudia lo que se desea.

Agradezco a URC como agente implementador de PEPFAR/CDC en Nicaragua por el apoyo que nos brindó durante el tiempo que se desarrolló el proyecto, las capacidades trasladadas y el espíritu de superación que siempre generaron en los equipos multidisciplinarios que capacitaron.

Felicito al Dr. Mario José Monjarrez por su trabajo sobre la vigilancia centinela de Histoplasmosis en personas con VIH, que ha significado un esfuerzo a nivel operativo, recolección y sistematización de la información, pero que será de mucha utilidad a la CAI del HEALF y al MINSA para brindar evidencias del trabajo hecho con el antígeno urinario para *Histoplasma capsulatum* en PVIH y la necesidad de sostenibilidad del mismo.

Gracias y Felicidades.

Dra. Hortencia Esther Peralta Lara
Internista/infectóloga
Con MINSA 13053
Consultor nacional VIH TB Hepatitis y RAM
OPS Guatemala

Resumen:

El presente estudio es de tipo analítico, observacional, prospectivo, de corte longitudinal, realizado en el Hospital Antonio Lenin Fonseca que se designó como sitio de vigilancia centinela para implementar la utilización de antígeno urinario para *Histoplasma capsulatum* en personas con VIH con el apoyo de URC como agente implementador PEPFAR/CDC. Se incluye la información de 171 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de diciembre 2016 a diciembre 2018.

El objetivo general fue determinar la carga de Histoplasmosis dentro de personas con VIH, los objetivos específicos describir las características generales, los factores de riesgo asociados en esta población, relacionar las manifestaciones clínicas y la positividad del antígeno urinario de HC y la relación entre los valores de CD4 y esta misma positividad, así como el porcentaje de letalidad de la histoplasmosis. Para poder relacionar dos variables se usó análisis estadístico Phi con una Chi cuadrado o una V de Cramer según fuese el caso.

Se encontró dentro de la población sometida a vigilancia el principal rango de edad de los pacientes se encontraba entre 21 a 35 años población joven económicamente activa, con escolaridad predominantemente los alfabetizados, de procedencia urbana, predominando el sexo masculino, de los cuales 134 pacientes presentaron algún factor de riesgo para desarrollar Histoplasmosis, siendo las principales comorbilidades asociadas la diabetes y la tuberculosis. La población en general sometida a la vigilancia en su mayoría se encontraba en estadio C del CDC lo que es reflejo del diagnóstico tardío de la infección por VIH.

Hubo una positividad del antígeno urinario para *Histoplasma capsulatum* en 45 pacientes para un porcentaje de 26% de carga de Histoplasmosis. Las principales formas de presentación de la Histoplasmosis son; la infección diseminada, la infección pulmonar aguda, infección pulmonar crónica y la histoplasmosis no especificada. El cuadro clínico que mejor predice la positividad del antígeno urinario de *Histoplasma capsulatum* es la asociación de tos, fiebre, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia con asociación estadísticamente significativa.

Se evidencio una relación estadísticamente significativa entre la positividad del antígeno urinario para *Histoplasma capsulatum* y los valores menores a 100 de CD 4 Los principales tratamientos recibidos por los pacientes fueron Fluconazol, Itraconazol y la anfotericina B deoxicolato. El porcentaje de letalidad para la histoplasmosis diseminada es de 26.6% y de letalidad global de 20%.

Se hacen recomendaciones al MINSA de mantener la vigilancia centinela de Histoplasmosis y ampliarla a otros centros regionales, garantizando la distribución de reactivos y educando a los prestadores de servicios de salud con pasantías clínicas y actualización de las guías de tratamiento y atención de PVIH. A la CAI mantener el trabajo en equipo y disseminar sus logros incluyendo al laboratorio. A las asociaciones de sociedad civil apoyar estrategias de búsqueda temprana y vinculación de personas a la atención.

Lista de Acrónimos

Ag: antígeno

APD: Agar de patata y dextrosa

BHI: Infusión de Cerebro y corazón.

CDC: Centers for Disease Control.

CAI: Clínica de Atención Integral

CITMA: Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente

CO₂: Dióxido de carbono

CMI: Concentración mínima inhibitoria

DNA: Ácido desoxirribonucleico

E.E.U.U: Estados Unidos

ELISA: Ensayo de Inmunoabsorción Ligada a Enzima.

G-CSF: Factor estimulador de colonias de granulocitos

GM-CSF: Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos

HPA: Histoplasmosis pulmonar aguda.

HPC: Histoplasmosis Pulmonar crónica.

HPD: Histoplasmosis progresiva Diseminada

I.V: Intravenosamente

kg: Kilogramo

m³: Metro cúbico

ml: Mililitro

P.O: Por vía oral

PVIH: paciente con VIH.

RNA: Ácido ribonucleico

SIDA: Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

SNC: Sistema nervioso central

TAR: Tratamiento Antirretroviral.

µg: Microgramo

µl: Microlitro

VIH.: Virus de Inmunodeficiencia Humana

Índice

Introducción.....	9
Antecedentes.....	10
Justificación.....	13
Planteamiento del problema.....	14
Objetivos generales y específicos.....	15
Marco teórico.....	16
Diseño metodológico.....	38
Operacionalización de variables.....	40
Plan de tabulación y análisis.....	44
Análisis y Discusión de los resultados.....	47
Conclusiones.....	59
Recomendaciones.....	60
Referencias bibliográficas.....	61
Tablas y gráficos.....	67
Anexos.....	108
Técnica del procedimiento.....	110
Instrumento de recolección de datos.....	113

Introducción:

La pandemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) representa una de las crisis de salud más graves del mundo actual. El SIDA ha matado a más de 25 millones de personas desde 1981 y unas 33.2 millones de personas están infectadas con el VIH. (Santana, 2017).

En Nicaragua no existen datos de vigilancia de Histoplasmosis, pues no han existido medios diagnósticos de laboratorio dentro del sistema de salud, que ayuden al tamizaje y a la confirmación microbiológica de la misma, y el diagnóstico ha sido en base a clínica y respuesta al tratamiento, siendo la misma una causa de fallecimiento dentro de pacientes con VIH.

El VIH/SIDA se presenta en las diferentes zonas geográficas y afectas a distintos subgrupos de la población de manera diferente en distintos momentos, esto agrega complejidad a las actividades de seguimiento del curso de la epidemia, de prevención de la dispersión del VIH y de planificación para reducir su impacto. (Velásquez G- Rueda 2010).

En consecuencia, para comprender completamente la epidemia del VIH y la infección por *Histoplasma spp*, es necesario contar con información sobre las personas que tienen mayor riesgo en el país y cuáles son los comportamientos que contribuyen a él.

Datos fiables sobre el comportamiento servirán para determinar qué grupos de población están en riesgo y permitirán destinar los recursos de la vigilancia para obtener la mejor información sobre esta enfermedad, es por ello que se ha establecido un sitio centinela de vigilancia de Micosis en Nicaragua; incluyendo Histoplasmosis y Criptococosis en PVIH, lo que nos permitirá conocer elementos referentes a la morbilidad, mortalidad, vías de transmisión más frecuentes, necesidad de recursos humanos y materiales, y los fundamentos que promuevan el éxito o no de las intervenciones de salud, y sus resultados.

En este trabajo se describen y analizan los datos generados por la vigilancia de la Histoplasmosis en PVIH en Nicaragua, en el sitio centinela que se designó, que fue el Hospital de referencia nacional Antonio Lenin Fonseca (HEALF), lo que inició desde diciembre 2016 con el apoyo de URC como agente implementador de PEPFAR CDC que permitió la introducción del antígeno urinario para *Histoplasma capsulatum* y el entrenamiento a personas dentro del ministerio de salud y cuyos resultados aportaran información importante para el programa nacional y el país.

Las pruebas para detectar antígeno en sangre y orina son altamente sensibles y específicas por lo que se consideran de gran utilidad para un diagnóstico rápido de las formas diseminadas en SIDA. Una prueba en orina negativa prácticamente excluye una histoplasmosis diseminada aguda.

Antecedentes:

La Histoplasmosis, especialmente en su forma diseminada, era una enfermedad rara, limitada a ciertas regiones endémicas hasta la aparición del VIH-SIDA, desde entonces es una complicación frecuente y grave en pacientes infectados con VIH. Afecta entre el 2 – 8 % de los pacientes con SIDA, y entre todos los pacientes diagnosticados con ambas enfermedades es la entidad definitoria del SIDA en el 50 a 75% de ellos.

La histoplasmosis suele aparecer en estadios avanzados de la infección por VIH, asociada a recuentos inferiores a 100 linfocitos CD4/ UL de acuerdo con un estudio de cohorte realizado en Medellín, Colombia. (Velásquez G- Rueda 2010).

Antecedentes a nivel Mundial:

El estudio de Moreno-Cuerda, M. Morales Conejo y R. Rubio en España señala que la principal causa de ingreso hospitalario no programado entre los pacientes con infección por VIH son los procesos asociados con afecciones pulmonares relacionadas con hongos principalmente histoplasmosis y que la principal causa de fallecimiento son las complicaciones relacionadas con la cirrosis hepática por virus de hepatitis C. (J. Moreno- Cuerda, 2006).

Según el estudio de López de Munain, el diagnóstico tardío de histoplasmosis diseminada en pacientes con VIH se relaciona con la edad (más en mayores de 50 años) y también con el sexo (más en hombres que en mujeres). (López de Munain J, 2011).

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en Medellín Colombia en un programa especializado en la atención de los pacientes con VIH, se encontró que la histoplasmosis afectó al 6.2% de estos pacientes; el 54.5% presentó enfermedad diseminada y el 61.3% compromiso pulmonar, presentando una mortalidad de 22.7% siendo mayor, en los pacientes con formas diseminadas asociadas a disnea, hipotensión y DHL alta, asociándose a mayor sobrevida los pacientes que recibieron tratamiento con anfotericina B. (Velásquez- Uribe Gloria, 2011).

En un estudio descriptivo, retrospectivo sobre las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Histoplasmosis que asistieron a la clínica de atención integral del Hospital Regional de Zacapa, Guatemala abril 2013, se encontró que el 51% era del sexo masculino, 64% con estudios de primaria. Dentro de los hallazgos encontrados la fiebre se presentó en el 77%, la presencia de alteraciones radiológicas en un 85% siendo las más frecuentes encontradas el patrón micronodular, dentro de los hallazgos de laboratorio las alteraciones en la biometría hemática se presentaron en un 56%, así como en las pruebas hepáticas con elevación de la fosfatasa alcalina en un 54% y con valores de

linfocitos CD4 por debajo de 200 células en el 100% de los pacientes. Siendo tratados el 56% de los casos con Anfotericina B. (Rodriguez & Arathoon, 2013)

En un estudio retrospectivo “Caracterización de la Histoplasmosis en pacientes adultos realizado en el Hospital Roosevelt, Guatemala periodo 2006 a 2012, se encontró que el 97% de los pacientes con Histoplasmosis tenían VIH/SIDA, la forma de presentación más común en estos pacientes fue la histoplasmosis diseminada, presentándose con síntomas inespecíficos como fiebre, diarrea, pérdida de peso y hepatomegalia. El tiempo medio de estancia hospitalaria de los pacientes con histoplasmosis fue de 15.7 días, siendo la tasa global de letalidad del 58%. (Mejia Villatoro, 2013).

En un estudio retrospectivo observacional realizado en pacientes con histoplasmosis en la unidad de micología del Hospital F. Muñiz. Argentina, entre enero 2012 a diciembre 2014, se encontró que la prevalencia de pacientes con SIDA e Histoplasmosis sin manifestaciones tegumentarias fue de 38.75%, siendo el rango de edades más afectadas entre 18 a 60 años, la fiebre fue el síntoma más frecuente presente en un 96.7%, con compromiso pulmonar en un 70.9%. Los pacientes con recuento de linfocitos CD4+ menor a 50cell/mm³, albumina menor a 2.5g/dl y pancitopenia presentaron un pronóstico desfavorable. (Messina, 2014).

En el 2017 en Estados Unidos la incidencia global era de 0.4-1.3 casos por cada 100.000 habitantes. En cuanto a Antigenemia positiva de Histoplasmosis en zonas del centro-oeste de EE. UU se ha estimado en 27% en aquellos pacientes con menos de 100 CD4. En cuanto a la tasa de letalidad en esta región, ha sido establecida en un 12%. (Negroni, 2017)

Camarena Karen, realizó un estudio descriptivo sobre la relación del conteo disminuido de linfocitos CD4+ con la aparición de infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el instituto conmemorativo Gorgas de estudios de la salud, de enero 2013 a diciembre 2014. Los resultados obtenidos demuestran que las infecciones oportunistas se presentaron con mayor frecuencia en hombres, el grupo etario que más presento infecciones oportunistas fue el rango entre 31-40 años (2013), y de 21-30 años (2014), siendo las infecciones oportunistas más frecuentes la tuberculosis y la histoplasmosis. El 82% de las infecciones oportunistas se encontraban en un rango de < 200 células CD4+/ uL. (Camarena Karen & Pascale, 2017).

Antecedentes en Nicaragua:

En nuestro país no se habían realizado estudios sobre micosis confirmados microbiológicamente en personas con VIH hasta la introducción de la vigilancia centinela , previo a esto, de la base de datos de la CAI al 2016 se obtiene una

casuística de 45 pacientes distribuidos de la siguiente manera: 10 pacientes con diagnóstico de Criptococosis cerebral, 10 pacientes con diagnóstico de Histoplasmosis diseminada, 25 pacientes con diagnóstico de procesos pulmonares diferentes de Tuberculosis pulmonar.

En el 2017 se reportan los datos de la vigilancia en el Hospital Antonio Lenin Fonseca, sobre la carga de criptococosis en personas con VIH, encontrando que el porcentaje de positividad del ALF en LCR es de 8.64% con una incidencia de criptococosis meníngea estimada en al menos 0.11 casos por cada 100 pacientes con VIH y una letalidad de 29 %, además que la positividad del antígeno en sangre guarda menos relación con los CD4 por debajo de 200 que la positividad en LCR. Se encontró que los casos tratados con Antifúngicos, la terapia fue exitosa con Fluconazol en 44.4% de los casos y de 55.6% con Anfotericina. (Velásquez M. 2017).

En años anteriores al 2017 los diagnósticos de infecciones fúngicas referidos en los estudios, se basan en pesquisas clínicas y tratamientos empíricos, García Torres en el Hospital Antonio Lenin Fonseca realizó el primer estudio de la cohorte de VIH luego de la descentralización de la atención de los pacientes entre 2008 y 2009, aquí encontró que la mayoría de los pacientes atendidos eran hombres, tenían una escolaridad baja, diagnosticados en fase de SIDA, con infecciones oportunistas en la mayoría de los casos siendo las más frecuentes la neuroinfección de etiología no precisada y las afectaciones pulmonares, se mencionan las infecciones fúngicas entre las causas de morbilidad. (García-Torres 2010).

Valdés en un estudio retrospectivo en PVIH realizado en Hospital Militar encontró que la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio eran masculinos, con un promedio de edad de 29.8 años, los cuales iniciaron más tempranamente su vida sexual en comparación con las femeninas, con una incidencia de VIH/SIDA del 3.7%, siendo las principales infecciones oportunistas dentro de estos pacientes la tuberculosis y la histoplasmosis no confirmada microbiológicamente. (Valdés-Pastora, 2011.).

En un estudio realizado en el Hospital Lenin Fonseca por Valladares se concluyó que los pacientes con recién diagnóstico de VIH tenían alteración funcional cognitiva en un 80%, aun siendo pacientes jóvenes, sin percibir alteración subjetiva, y que se asociaban a infecciones oportunistas siendo la histoplasmosis no confirmada microbiológicamente y la neuroinfección unas de las más frecuentes. Esto no se relacionó con la baja escolaridad, el único hallazgo relevante fue la atrofia subcortical. (Valladares, 2014.)

Justificación:

El VIH-SIDA, constituye uno de los principales problemas de salud pública, con muchas repercusiones para las personas que padecen esta enfermedad tanto en el ámbito social, laboral, psicológico y económico. En nuestro país dicha epidemia se encuentra concentrada, lo cual brinda la oportunidad de diseñar intervenciones de prevención, diagnóstico y tratamiento que nos permitan alcanzar las metas de eliminación de la epidemia hacia los objetivos del 2030.

En este marco y conociendo que aún el diagnóstico de la enfermedad es tardío y que es importante identificar las infecciones oportunistas de las personas con VIH, ya que constituyen las principales causas de fallecimiento dentro de los que no reciben diagnóstico y tratamiento oportuno, a pesar de los esfuerzos realizados hasta la fecha, no se disponía de datos de las infecciones fúngicas por *Histoplasma spp.*

La introducción del antígeno urinario para *Histoplasma capsulatum* nos da la oportunidad de diagnosticar, tratar y conocer su utilidad en las personas con VIH de nuestro país, ya que el Hospital Antonio Lenin Fonseca se designa por el Ministerio de Salud (MINSA) como sitio centinela para la vigilancia de esta patología.

De este conocimiento se desarrollarán estrategias que permitan mantener una vigilancia activa, cuantificación de tratamientos y necesidades de insumos y el fortalecimiento de las decisiones del programa de VIH nacional.

Esto refleja el interés nacional por mejorar las oportunidades de diagnóstico en las personas con VIH y puede además contribuir con información nacional para la elaboración de recomendaciones de manejo en personas con VIH, como es el objetivo de la OPS/OMS con reuniones próximas a nivel internacional para la elaboración de guías y recomendaciones que sirvan para diferentes países de la región de las Américas.

Planteamiento del problema

En esta intervención no hay hipótesis experimental a prueba.

La carga real de *Histoplasma* en pacientes con VIH en Nicaragua es desconocida en estos momentos, se inicia vigilancia centinela de muestras de diversos lugares del país en el HEALF, planteándonos las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Cuál es la carga de Histoplasmosis en pacientes con VIH que enfrenta el país y qué se enviará al Hospital Antonio Lenin Fonseca?,
- ¿Cuáles son las características principales de los casos identificados (procedencia, sexo, edad, factores de riesgo)?
- ¿Existe relación entre la positividad de la prueba de antígeno de *Histoplasma capsulatum* en orina y las manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes?
- ¿Existe relación entre el valor de CD4 al momento del diagnóstico de la infección por VIH y la positividad de la prueba de antígeno de *Histoplasma capsulatum* en orina?

Objetivo General:

Determinar la carga de Histoplasmosis en personas con VIH en el Hospital Antonio Lenin Fonseca diciembre 2016 a diciembre 2018.

Objetivos Específicos:

1. Describir las características socio demográficas y factores de riesgo asociados de los pacientes estudiados.
2. Relacionar las manifestaciones clínicas, anormalidades de laboratorio y en imágenes de los pacientes para encontrar un cuadro clínico asociado con la positividad del antígeno urinario.
3. Relacionar los niveles de CD4 con la positividad del antígeno urinario.
4. Describir la evolución de los pacientes con histoplasmosis en el estudio.
5. Conocer el porcentaje de letalidad de la histoplasmosis en los pacientes en estudio.

Marco Teórico:

El Virus de Inmunodeficiencia humano (VIH), desde su descubrimiento en 1981, se ha convertido en una de las principales causas de morbi mortalidad en la actualidad. Siendo una enfermedad prevenible de transmisión sexual, sin ser esta su única forma de transmisión. No discrimina en cuanto a sexo, raza, edad, condición social o sexual, estado inmunológico, credo u otra condición humana; alcanzando a todas las esferas de la sociedad y cobrando más de 25 millones de vidas a nivel mundial. (Deepe, 2010)

La inmunodeficiencia es un resultado directo de los efectos del VIH en las células inmunes. Se observan un espectro de infecciones y neoplasias, como en otros estados de inmunodeficiencia congénitos o adquiridos, una de las infecciones oportunistas frecuentemente encontradas es la histoplasmosis, la cual constituye una micosis sistémica causada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*); esta enfermedad se ha reportado en todo el mundo, pero es más frecuente en países del continente americano y en algunas regiones de Asia y África. Con el término histoplasmosis diseminada progresiva (HDP) se designa a una de las formas de presentación clínica de esta entidad, caracterizada por la incapacidad del sistema inmune del hospedero para controlar el progreso de las lesiones producidas por el hongo, luego de su ingreso por vía respiratoria. (Wheat, 2008)

Uno de los problemas más importantes con esta micosis es que puede manifestarse como reactivación de la infección primaria, producto del contacto previo con el agente etiológico o como infección reciente. Desde 1987, se ha observado que más del 90% de los casos reportados de HDP ocurren en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), lo cual llevó al Centers for Disease Control and Prevention a reconocer esta enfermedad como marcadora de SIDA (Disease, 2007).

A pesar del gran desarrollo en el tratamiento de la infección por el VIH, aún son comunes los informes donde se reportan altas tasas de incidencia y mortalidad en este grupo de pacientes, aspectos atribuidos a este agente infeccioso. (Baddley & Sankara, 2008) (Corti & Negroni, 2004).

Por ello, se considera la Histoplasmosis como un problema importante de salud pública, sobre todo en países en desarrollo de Centroamérica y Suramérica, ya que la población frecuentemente afectada es aquella con acceso limitado a servicios de salud públicos o privados, y con limitaciones importantes para acceder a los métodos de laboratorio necesarios para el diagnóstico de esta micosis. (Colombo A L, 2011)

Agente etiológico y ecología

El primer reporte publicado de histoplasmosis lo hizo en 1906 el médico estadounidense Samuel T. Darling. Este primer caso, identificado en la zona del canal de Panamá, se caracterizó por ser la forma diseminada de una enfermedad con desenlace fatal, erróneamente diagnosticada en su momento como una leishmaniasis. (Darling S T , 2009).

Posterior a este primer reporte, pasaron varias décadas para probar que la enfermedad era causada por el hongo dimórfico, *H. capsulatum*.

La ubicación Taxonómica es la siguiente:

Reino: Fungi, **División:** *Ascomycota*, **Clase:** *Eucomycetes*, **Orden:** *Onygenales*, **Familia:** *Onygenaceae*, **Genero:** *Ajellomyces*, *Histoplasma*, **Especie:** *capsulatum*.

Este microorganismo ha sido aislado en suelos, principalmente en aquellos contaminados con guano de murciélago y excretas de aves. La infección se adquiere por inhalación de las microconidias encontradas en suelos húmedos, que a nivel pulmonar se transforman en elementos levaduriformes intracelulares, y luego pueden diseminarse por vía sistémica. (Santana, 2017). (Gill D, Dean, 2017).

Histoplasma capsulatum no crece en suelos con pH < 5 o > 10, y en ambientes con temperaturas superiores a 40 °C. (Emos C W, 2009). (Wheat Biesecker J L, 2001).

Inicialmente, se tenían descritas tres variedades para este hongo, *var. capsulatum*, patógeno para humanos en América; *var. Duboisii*, patógeno para humanos en África y *var. Farcimosum*, patógeno para equinos.

Actualmente, por medio del uso de técnicas moleculares se conoce que el agente causal se clasifica filogenéticamente en 8 clados distribuidos de la siguiente manera: Norteamérica clases 1 y 2 (clados I y II), Latinoamérica grupos A y B (clados III y IV), clado australiano (clado V), clado Países Bajos (¿Indonesia?) (Clado VI), clado euroasiático (clado VII) y clado africano (clado VIII). (Kasuga T, White T J , 2003)

Epidemiología

La histoplasmosis es una enfermedad cosmopolita. (Arenas G R, 2003). (Bonifaz , 2000).

Si bien esta enfermedad ocurre con mayor frecuencia en las Américas, desde los Estados Unidos hasta la República Argentina, en donde se han identificado regiones endémicas. (Knox K S , 2010)

Se han reportado brotes epidémicos de la enfermedad, pero la mejor caracterización de estos se ha hecho en Norteamérica, principalmente en los valles de los ríos Ohio y Misisipi, brotes que han estado asociados sobre todo a proyectos de construcción y actividades de demolición de edificios viejos. (Colombo A L, 2011).

Entre las actividades de riesgo para desarrollar histoplasmosis se cuentan tareas de limpieza de corrales para crianza de aves, áticos y graneros, exploración de cavernas, actividades de remoción de suelos, limpieza de puentes, locales abandonados, tala de árboles, construcciones, espeleoturismo, antropología, arqueología, maniobras militares, minería. (Reyes M, Arenas L , 2003). (Knox K S , 2010).

Esta enfermedad es cuatro veces más frecuente en el hombre que en la mujer, es más común en el género masculino quizás por el aspecto ocupacional y el ecoturismo. En las mujeres parece corresponder a factores hormonales poco estudiados. La raza blanca es más propensa a padecer la enfermedad. (Negróni R, Helon SH, 2004)

Patogénesis:

La infección es adquirida cuando el hospedero entra en contacto con las partículas infectantes del hongo (microconidios, restos miceliares), las cuales se encuentran en el ambiente y son vehiculizadas como aerosoles resultantes de la incursión del hombre en el medio ambiente del microorganismo, ya sea por actividades laborales o recreativas. (Cano M V, Haijeh, 2001).

Las microconidios de *H. capsulatum* penetran al tracto respiratorio por inhalación y, gracias a su pequeño tamaño, logran alcanzar los alvéolos del hospedero, donde a 37 °C, se convierten en levaduras. Bajo esta forma, logran sobrevivir en el interior de los macrófagos, que las transportan a todos los órganos por vía hemática y linfática. Después de varias semanas, se desarrolla la inmunidad específica mediada por células T, y se activan los macrófagos logrando así dar muerte al microorganismo. (Cano M V, Haijeh, 2001)

Una vez hecho el contacto con el hongo, se da inicio en el hospedero a una infección pulmonar primaria, se disemina a otros órganos ricos en células fagocíticas mononucleares, razón por la cual todas las infecciones primarias pueden ser consideradas diseminadas. En el 95% de los hospederos con integridad de su sistema inmune, la infección se resuelve espontáneamente, y aunque la inmunidad celular suele controlar la infección primaria, el foco primario no queda completamente libre de levaduras, y algunas pueden permanecer

viables por muchos años en un estado latente y con la capacidad de reactivarse posteriormente. (Kauffman C A, 2007).

Manifestaciones Clínicas:

Las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis dependerán de diversos factores como son la cantidad de microorganismos inhalados con el inóculo, la integridad del órgano primario (pulmón) y las alteraciones estructurales o inmunológicas presentes en el paciente en el momento de la infección.

La primoinfección suele ser asintomática y autorresolutiva. Algunos pacientes desarrollan una enfermedad grave con compromiso respiratorio agudo o crónico. Los pacientes inmunosuprimidos, principalmente aquellos con alteración de la inmunidad celular, pueden presentar una enfermedad diseminada con compromiso mucocutáneo y manifestaciones dermatológicas muy variadas pudiendo presentarse lesiones de tipo papular eritematoso, proteiforme, nodular necrótico o hiperqueratosico, nodular eritemato-violáceo, gomas, foliculitis, pústulas, úlceras acneiformes o chancriformes, placas vegetantes y úlceras crónicas de fondo granulomatoso. (Santana, 2017). (Sacor MF, 2017)

Las manifestaciones dermatológicas de la histoplasmosis diseminada representan 17% de los casos, casi siempre asociadas con algún grado de inmunodeficiencia en el hospedero. (Deepe, 2010)

Estas dermatosis se clasifican en dos grupos, independiente de si los pacientes tienen o no infección por VIH. Un primer grupo incluye las causadas por la presencia del hongo en la piel y el segundo se caracteriza por las reacciones cutáneas atribuibles a la infección micótica sistémica. (Wheat, 2008)

La diversidad de las lesiones dermatológicas ocasionadas por el género *Histoplasma* no es patognomónica, ni permiten establecer un diagnóstico de certeza.

Las formas clínicas más frecuentes de histoplasmosis son las siguientes:

Histoplasmosis pulmonar aguda:

El resultado usual de la exposición a *H. capsulatum* por un hospedero sano resulta en una infección autolimitada usualmente asintomática o con síntomas leves, tipo gripal. Por el contrario, si el inóculo contenía un número elevado de conidios, la exposición resultará en enfermedad respiratoria aguda, aun en una persona inmunocompetente. Esta forma está caracterizada por tos seca, fiebre, escalofríos, dolor torácico y fatiga, desarrollo de eritema nodoso y artralgias. Estos casos requieren tratamiento, pues, usualmente, no se autolimita y puede conducir a falla respiratoria aguda. Su diagnóstico se establece primordialmente por hallazgos clínicos y epidemiológicos, ya que los exámenes de laboratorio suelen ser negativos en etapas tempranas de la primoinfección.

Histoplasmosis pulmonar crónica:

Se trata de un proceso crónico que se presenta regularmente en pacientes con enfermedad pulmonar de base y que se manifiesta por fatiga, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, empeoramiento de los síntomas respiratorios previos, con disnea, tos con producción de esputo y, algunas veces, hemoptisis. Radiológicamente, se caracteriza por la formación de cavernas y fibrosis progresiva asentada en lóbulos superiores, cuadro que semeja tuberculosis, enfermedad con la que se la confunde de forma regular. Las pruebas de laboratorio (coloraciones tipos Wright, cultivos y serologías) son casi siempre positivas, y por lo tanto, resultan efectivas en el establecimiento del diagnóstico. (Goodwin R, Loyd J E, 2015).

Histoplasmosis diseminada progresiva:

El término HDP se refiere al crecimiento incontrolable del microorganismo en múltiples órganos diferentes al pulmón resultante de la reactivación de un foco latente producto de contacto previo o por una nueva infección. Esta forma clínica es más frecuente en pacientes con edades ubicadas en los extremos de la vida, aquellos que reciben terapias inmunosupresoras (corticosteroides, antineoplásicos y antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa), receptores de órganos sólidos, pero principalmente en individuos coinfectados con el VIH y cuyo recuento de linfocitos T CD4 sea inferior a 150 células por μl . (Goodwin R, Loyd J E, 2015)

La HDP puede manifestarse bajo 3 formas de presentación clínica, como sigue:

Histoplasmosis diseminada progresiva aguda

Cuadro clínico de menos de 15 días de evolución, caracterizado por choque séptico. Inicialmente, fue reportado en niños debido a la inmadurez de la respuesta inmune de tipo celular, pero en la actualidad es más frecuente en pacientes con sida.

Se caracteriza por presentar un síndrome febril de inicio abrupto y malestar general, seguido por pérdida de peso, tos y diarrea; este suele acompañarse de hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, anormalidades pulmonares auscultatorias como crépitos, ictericia y alteraciones hematológicas, tales como anemia en el 90% y trombocitopenia y leucopenia en el 80% de los pacientes, que ocasionalmente pueden resultar en coagulopatía.

En este grupo de pacientes, se observan con frecuencia lesiones en piel, principalmente en pacientes residentes en Suramérica. La mortalidad de los pacientes con esta forma clínica puede llegar a ser del 100% sin tratamiento, y con tratamiento, la sobrevida puede llegar al 80%. (Goodwin R, Loyd J E, 2015).

Histoplasmosis diseminada progresiva subaguda

Se caracteriza por la evolución más prolongada de los síntomas, 1 a 3 meses, con la presencia de úlceras en orofaringe y genitales.

Las alteraciones hematológicas son menos frecuentes y severas que en la forma aguda, la anemia se presenta en el 40%, hay leucopenia y trombocitopenia en el 20% de los pacientes.

Una característica de este estadio clínico es la presencia de úlceras en el tracto gastrointestinal, principalmente en colon y región ileocecal, compromiso que ha sido reportado hasta en el 70% de autopsias de pacientes con VIH que fallecieron por HDP.

El compromiso neurológico puede presentarse ocasionalmente. El síndrome de Addison es poco habitual (menos del 10%), pero, análisis histopatológicos post mórtem de glándulas suprarrenales reportan la presencia de blastoconidas de *H. capsulatum* hasta en el 70% de los pacientes analizados, dato que se correlaciona con ligero un aumento en el tamaño de las glándulas adrenales al utilizar tomografía axial computarizada. (Goodwin R, Loyd J E, 2015). (Deepe G S , 2010).

Histoplasmosis diseminada progresiva crónica

Generalmente, la sintomatología es más leve y prolongada, entre 3 y 6 meses. La adinamia y la letargia son los síntomas más frecuentes, acompañados de fiebre y en menor frecuencia por úlceras en mucosas y labios. Un tercio de estos pacientes presenta hepatoesplenomegalia con hepatitis granulomatosa. Es poco frecuente el compromiso hematológico y de otros órganos (sistema nervioso central, corazón y glándulas adrenales). Los pacientes con esta forma clínica son de difícil diagnóstico, y pueden progresar a la muerte si no se instaura oportunamente un tratamiento. (Deepe G S , 2010).

Diagnóstico:

El diagnóstico por el laboratorio de la Histoplasmosis se realiza tradicionalmente por medio de diversas técnicas microbiológicas convencionales, entre las que se pueden incluir: la observación directa del agente etiológico al utilizar coloraciones especiales, biopsias, el cultivo del hongo en medios especiales, también se hace el diagnóstico por métodos inmunológicos que detectan la presencia de anticuerpos y antígenos específicos.

A pesar del aumento significativo en el número de individuos infectados con el VIH, lo que ha incrementado la incidencia de muchas enfermedades infecciosas, entre ellas la histoplasmosis, en nuestro medio se siguen utilizando herramientas convencionales para el diagnóstico de esta micosis. Dichas técnicas, además de hacer arduo y demorado el diagnóstico, presentan valores de sensibilidad y especificidad muy variables, lo que dificulta aún más el dictamen.

En el caso de los pacientes con HDP y coinfección por el VIH se hace necesario elegir y combinar de la mejor forma estas herramientas diagnósticas. (Wheat L J , Current, 2003). (Muñoz C, Cano LE , Gonzalez A , 2010).

Recientemente, la biología molecular ha permitido implementar herramientas moleculares que detectan el ácido desoxirribonucleico que han sido de gran utilidad para el estudio e identificación de diversos hongos patógenos. (Taylor M L, Chavez Tapia C B, 2016). (Taylor M Z, Ruiz Palacios R, 2005)

En la actualidad, estas técnicas moleculares hacen posible el diagnóstico de muchas enfermedades infecciosas con altos niveles de sensibilidad y especificidad. (Jeven M, Goo Ssnens H, 2011).

Además estas metodologías han permitido realizar estudios de diversidad genética, análisis evolutivos, y un sin número de estudios epidemiológicos que han arrojado información valiosa sobre la gran variabilidad genética que presenta *H. capsulatum*. (Kasuga T. White T J. Koenig G., 2013). (Muniz M, Pizzini C, Peralta, 2011).

Detección e identificación de *H. capsulatum* utilizando técnicas convencionales:

Estas técnicas pueden ser clasificadas en: métodos directos o microbiológicos, en los cuales se visualiza o se aísla directamente el microorganismo, y los métodos indirectos o moléculas derivadas del microorganismo. (Wheat L J, 2003). (Wheat J, Improvements, 2016). (Guimaraes A J, 2006).

Métodos microbiológicos o directos:

1. Exámenes en fresco y coloraciones especiales:

En el caso de la histoplasmosis, el examen en fresco (observación de la muestra directamente entre la lámina y la laminilla con o sin KOH) o examen directo a partir de muestras clínicas, no tiene mucho valor debido a que el microorganismo se encuentra a nivel intracelular y es de un tamaño muy pequeño (2-4 um), lo que dificulta su observación al microscopio. (Restrepo A, Botero D, Bedoya V, 2013).

El examen microscópico directo de las muestras con hidróxido de potasio casi siempre es negativo, no obstante, las coloraciones especiales tales como Wright, Giemsa, el ácido peryodico de Schiff (PAS) y la metenamina o Grocott, realizadas a partir de muestras respiratorias [lavados broncoalveolares y esputos inducidos], biopsias de tejido, raspado de lesiones en piel y extendidos de medula ósea, se usan con frecuencia para el diagnóstico de esta micosis.

La observación microscópica de estas tinciones permite visualizar las levaduras intracelulares, localizadas en el citoplasma de macrófagos y células fagocíticas del sistema inmune. Con coloraciones hematológicas (Wright o Giemsa) se tiñen de manera parcial y aparecen rodeadas de un halo claro (falsa capsula), con tinciones específicas para hongos como Grocott se observan levaduras

pequeñas de color marrón oscuro por la precipitación de los iones de plata. (Wheat L J, 2003).

Estos métodos basados en tinciones presentan una sensibilidad inferior al 50 % y una amplia variabilidad que depende de la forma clínica de la micosis y de la experiencia del observador. Adicionalmente, las levaduras de *H. capsulatum* son potencialmente confundidas y erróneamente identificadas con otros microorganismos, entre ellos se incluyen *Cándida spp*, *Penicillium marneffeii*, *Leishmania spp*, *Pneumocystis jirovecii*, *Criptococcus neoformans*, *Blatomyces dermatitidis* y *Leishmania spp*, además de artefactos. (Ordonóñez A, Tobon A, 2009).

Por ello las coloraciones especiales no deben ser utilizadas como la única herramienta para el diagnóstico de esta micosis debido a la probabilidad de un diagnóstico erróneo ocasionado por el alto número de falsos positivo o negativo; por esto, generalmente, se recomienda que las coloraciones se acompañen del cultivo. (Guimaraes A J, 2006). (Coupie P, Aznar C, 2006).

2. Cultivos para el aislamiento del *H. capsulatum*:

El cultivo es el criterio diagnóstico absoluto. Las muestras se siembran y se incuban a 25 °C durante 6 a 12 semanas. Se pueden utilizar medios como el agar Sabouraud dextrosa, agar sangre y agar chocolate (37 °C de incubación).

El estudio de *H. capsulatum* en muestras clínicas resulta dificultoso, debido a las medidas de bioseguridad a cumplir para trabajar patógenos dimórficos. (Taylor M L, 2016).

El CITMA (Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente) en su resolución 42/99 declara al *H. capsulatum* de riesgo.

La identificación de este microorganismo se realiza en laboratorios de referencia, los cuales deben contar con gabinetes de bioseguridad para su correcta manipulación.

Para realizar este tipo de pruebas, el laboratorio clínico debe estar equipado con cámaras de bioseguridad nivel II –III y el personal de laboratorio capacitado en la manipulación del hongo, debido a que los cultivos del *H. capsulatum*, en su fase miceliar, permite la generación de microconidias (partículas naturalmente infectantes).

Los medios de cultivo usualmente utilizados en los laboratorios de micología para aislar este hongo son: el agar de infusión de cerebro y corazón (BHI del inglés “brain heart infusión”) con una fuente de sangre (generalmente de carnero), más antibióticos y ciclohexamida, y el Sabouraud dextrosa agar más ciclohexamida y cloranfenicol (Mycosel, BBI). En estos medios, la ciclohexamida inhibe el

crecimiento de hongos saprofitos contaminantes mientras que los antibióticos frenan el desarrollo de bacterias. (Reyes M, Arenas L , 2003). (Restrepo A, Botero D, Bedoya V, 2013).

La identificación del hongo se hace con base en las características macro y microscópicas de las colonias. Los cultivos deben inocularse en tubos con tapón de seguridad.

A temperatura ambiente puede haber colonias blancas (tipo A, albinos) o de color marrón (tipo B, Brown).

Por debajo de 24°C *H. capsulatum* se comporta como un moho de crecimiento lento, de apariencia algodonosa, color blanco o beige, algunas colonias pueden ser granulares o pulvulentas; al microscopio se observan hifas septadas, delgadas, hialinas; la esporulación se basa en la producción de microconidias y macroconidias tuberculadas; las primeras miden de 3 a 5 micras, las segundas son muy características y son la base de identificación de género y especie. (Taylor M L, Chavez Tapia C B, 2016).

Al principio las colonias son lisas, algodonosas, cerebriiformes, blanquecinas o parduzcas y vellosas.

La transformación de la fase filamentosa a la levaduriforme depende de requerimientos nutricionales especiales y condiciones adecuadas de temperatura. Sean las colonias blancas o marrones, al principio aparece micelio o pseudomicelio, y posteriormente se vuelven lisas. (Megan L , Woods J P, 2007).

La técnica de exoantígenos permite la identificación de cepas en un medio de cultivo determinado. Esta prueba ha demostrado ser altamente específica y confirmatoria para la identificación del *H. capsulatum*. (Colombo A L, Tob A).

Los cultivos también presentan valores de sensibilidad variable que depende de la forma clínica de la micosis y pueden alcanzar hasta un 85% de sensibilidad en los casos de histoplasmosis pulmonar crónica y diseminada. (Kauffman C A, 2007). (Coupie P, Aznar C, 2006).

Estos cultivos tienen varias limitaciones entre las que se cuentan resultados falsos negativos en el 20% de los casos de histoplasmosis diseminada y hasta del 50% de los casos en histoplasmosis pulmonar crónica, (Wheat L J, 2013), la sensibilidad es más baja en pacientes con formas agudas y leves de la micosis. (Wheat L J, 2013).

Además, este microorganismo es de crecimiento lento, pues requiere entre 3 y 6 semanas para su aislamiento en los medios de cultivo antes descritos. (Guimaraes A J, 2006). (Weydert J A, 2007).

Hemocultivo por lisis centrifugación: en los últimos años se ha venido desarrollando un método para el aislamiento e identificación de *H. capsulatum* a partir de muestras de sangre, denominado método de lisis- centrifugación, en el cual la sangre extraída se pone en contacto con sustancias líticas, como la saponina, que destruyen los eritrocitos y los leucocitos y liberan en el medio las levaduras intracelulares.

Actualmente es considerado como el método de elección para el aislamiento de este hongo. Sin embargo, aunque ha mostrado resultados promisorios para el diagnóstico de esta micosis, son aún pocos los laboratorios que lo han implementado como prueba de uso regular debido a que es laboriosa y difícil de estandarizar. (Coupie P, Aznar C, 2006). (Axel R S, Hernandez B, Rodriguez M, 2014)

Tabla 1. Porcentajes de sensibilidad de las pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico convencional de la histoplasmosis de acuerdo con la forma clínica de la micosis.

Pruebas de laboratorio	HPA	HPC	HPD
Coloraciones especiales*	10	17-40	43
Cultivos	15	50-85	50-85
Serología**	95	90-100	70-80
ELISA (detección de Ag)	25-75	15-22	92

HPA: Histoplasmosis pulmonar aguda, HPC: Histoplasmosis pulmonar crónica, HPD: Histoplasmosis progresiva diseminada; Ag: Antígeno

* Wright, Giemsa, Plata metenamina.

** Inmunodifusión y fijación del complemento

Métodos Indirectos o técnicas inmunológicas:

Muchas de estas técnicas se basan en la detección de anticuerpos (Acs) contra el hongo producido por el hospedero o de antígenos específicos del microorganismo, y su análisis puede ser cuantitativo o cualitativo. Entre las principales pruebas inmunológicas encontramos:

Fijación de complemento e inmunodifusión en gel-agar:

Por muchas décadas las pruebas serológicas más ampliamente utilizadas para la detección de anticuerpos contra *H.capsulatum* ha sido la fijación del complemento (FC), y la inmunodifusión en gel-agar (ID). La primera es una prueba inmunológica que busca detectar y medir la presencia de anticuerpos

fijadores de complemento específicos, contra el hongo, presentes en el suero o en el LCR de los individuos infectados. Para realizar esta prueba se utilizan antígenos obtenidos tanto de la forma de micelio (histoplasmina), como de la levadura (completa). Los títulos de Acs entre 1: 8 y 1: 16 son considerados sugestivos de un posible contacto con el hongo; mientras que títulos de Acs mayores a 1: 32 se consideran indicativos de una histoplasmosis activa. (Guimaraes A J, 2006)

Por su parte, la prueba de ID en gel-agar permite identificar dos bandas de precipitado, denominadas H y M, que corresponden al reconocimiento de Acs específicos contra tales antígenos presentes en el suero de pacientes con histoplasmosis. Los antígenos H y M son glicoproteínas que suelen ser liberadas en cultivos de ambas formas, miceliar y levaduriforme. El antígeno H tiene homología con una B-glucosidasa y; se detecta hasta en el 10% de los casos y cuando está presente indica una infección activa. El antígeno M tiene homología con una catalasa y se identifica en el suero de aproximadamente 80 % de los paciente; sin embargo, la ID no permite diferenciar una infección reciente de una pasada, dado que los Acs contra este antígeno pueden persistir por meses y, hasta años, después de la primo-infección. (Kauffman C A, 2007). (Wheat L J , Current, 2003).

La sensibilidad y especificidad de ambas pruebas en la determinación de Acs contra *H. capsulatum* dependen de la forma clínica de la micosis. (Restrepo A, Botero D, Bedoya V, 2013).

Es así como se ha reportado que la FC y la ID son positivas aproximadamente entre el 90 a 100% de los pacientes con histoplasmosis pulmonar crónica, y entre 70 a 80% de los pacientes con histoplasmosis diseminada. (Kuuffman C A, 2009). (Wheat L J, Mc Kinsey D, 2010).

Aunque la prueba de FC presenta una sensibilidad más alta en comparación con la ID, esta última es mucho más específica independientemente de la forma clínica de la histoplasmosis.

Comparación de la sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas utilizadas para el diagnóstico de la Histoplasmosis.

Pruebas	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Fijación de complemento		
- Antígeno fase levadura	94,3	70-80
- Antígeno fase micelio	72,8	70-80
Inmunodifusión:		
- Banda M	76	95
- Banda H	23	95

No obstante, ambas técnicas presentan algunas limitaciones, entre las que se mencionan:

Requerimiento de 2 a 6 semanas para que un individuo produzca Acs después de haber estado expuesto al hongo.

En pacientes inmunosuprimidos, especialmente aquellos con SIDA, se presentan niveles de sensibilidad muy bajos debido a la disminución en la producción de Acs que caracteriza a este síndrome.

Algunos resultados positivos pueden deberse a infecciones anteriores y sugerir incorrectamente una histoplasmosis activa en pacientes con otra infección (los Acs anti-precipitina M se mantienen hasta por 2 años).

Pueden ocurrir reacciones cruzadas en el 40 % de los pacientes con otras micosis tales como paracoccidioidomicosis, blastomicosis y aspergilosis. (Guimaraes A J, 2006). (Coupie P, Aznar C, 2006).

ELISA directa e indirecta para la detección de anticuerpos:

Los métodos inmuno-enzimáticos para la detección de Acs contra *H.capsulatum* han sido poco utilizados debido a la dificultad para su estandarización y a su difícil interpretación; además presentan alta reacción cruzada cuando se utiliza suero de pacientes con otras enfermedades micóticas tales como blastomicosis, aspergilosis, candidiasis, y coccidioidomicosis, lo que afecta a su sensibilidad y especificidad. En un ensayo realizado por Guimaraes y cols, en el que utilizaron como antígeno la histoplasmina deglicosilada, con el cual se obtuvieron altos valores de sensibilidad (92%), especificidad (96%), y eficiencia (95%).

Detección de Antígenos:

El uso de las técnicas de radioinmunoensayo (RIA) y ELISA y el empleo de Acs policlonales han permitido detectar, en pacientes con histoplasmosis, la presencia de antígenos de tipo polisacáridos en muestras de fluidos corporales Como orina, suero, lavados broncoalveolares y LCR. (Gomez B L, Figueroa J I, Hamilton A J, 2008).

Estas técnicas son una herramienta importante no solo para el diagnóstico de la histoplasmosis sino para el seguimiento de pacientes y la determinación de su respuesta al tratamiento. De igual forma, son fundamentales para el diagnóstico de la micosis en pacientes con algún grado de inmunosupresión, principalmente

en pacientes con SIDA, debido a que en ellos la producción de Acs se encuentra disminuida. (Gomez B L, Figueroa J I, Hamilton A J, 2008).

En los casos de histoplasmosis diseminada, la detección de antígenos permite realizar un diagnóstico temprano, incluso antes de que el microorganismo se aisle en cultivo. Además esta prueba suele dar positiva mucho antes de la aparición de Acs, como es el caso de la histoplasmosis pulmonar aguda, lo que la convierte en una herramienta relevante para el diagnóstico de esta micosis. (Wheat L J, Mc Kinsey D, 2010), (Coupie P, Aznar C, 2006).

Aunque la sensibilidad de la ELISA en la detección de antígenos presenta valores altos (hasta del 90 % en las diferentes formas clínicas de la histoplasmosis), esta depende en gran parte del tipo de muestra utilizada. Se sabe que muestras como la orina son más sensibles que el suero o el plasma. (Wheat L J , 2006).

La prueba llevada a cabo en orina (antigenuria) es de gran utilidad, en las formas crónicas y diseminadas progresivas de la enfermedad, principalmente en pacientes con SIDA, quienes tienen altas cargas del hongo y en los cuales, la prueba alcanza sensibilidades del 90%.

En pacientes con formas pulmonares crónicas severas, la sensibilidad es del 75%, pero solo alcanza un 10-20% en las formas leves y durante la primoinfección.

En el sistema nervioso central, la detección del antígeno es menos sensible que la de anticuerpos. La medición de antígenos también puede ser usada para controlar la evolución del tratamiento y que los niveles disminuyen con la terapia y persisten elevados cuando se presentan fallas en el tratamiento. Incrementos mayores de 4 unidades indican una recaída de la enfermedad, además de presentar reacción cruzada con otras entidades tales como la paracoccidiodomicosis, blastomicosis, y peniciliosis, la detección del antígeno tanto en orina (antigenuria), como en suero (Antigenemia) pueden presentar falsos positivos debido a diversos factores como la presencia Acs Ig G humanos inespecíficos y el factor reumatoide.

También puede mostrarse resultados falsos negativos debido a una carga fúngica baja al momento de la toma de la muestra o al uso de antifúngicos. (Kuuffman C A, 2009). (Kricka L J , 2009).

Histoplasmosis progresiva diseminada: porcentaje de sensibilidad de las pruebas serológicas y detección de antígenos en muestra de pacientes inmunocompetentes, con el SIDA u otro tipo de alteración inmunológica.

Adicionalmente, se han desarrollado otras técnicas de ELISA que utilizan Acs monoclonales para la detección de antígenos circulantes específicos del hongo, y tienen una alta sensibilidad y especificidad por lo cual permiten además el

Prueba	Estado inmune de los pacientes		
	Inmunocompetente	Sida	Otra*
Serología			
ID	71-100	58-60	57-77
FC	85-97	60-70	60-79
Detección de Ag			
Antigenuria	80	95	82
Antigenemia	67	86	60

Ag: Antígeno; ID: Inmunodifusión; FC: Fijación del complemento

*Pacientes con cáncer u otras malignidades hematológicas, transplantados de órganos sólidos o que reciben terapias inmunosupresoras.

Reproducción con autorización de Trends in Microbiology ¹²⁹¹.

seguimiento de los pacientes antes y durante el tratamiento.

Igualmente son varios los reportes sobre estandarización de nuevas pruebas del tipo ELISA que buscan mejorar la sensibilidad y especificidad; infortunadamente no están disponibles aun en nuestro medio. (Gomez B L, Figueroa J I, Hamilton A J, 2008). (Wheat L , Non culture, 2007).

La prueba basada en RIA para detectar antígeno en suero y orina de individuos infectados presenta una alta sensibilidad y especificidad (61); sin embargo, requiere de un equipo sofisticado y está disponible solo en laboratorios de tercer y cuarto nivel de complejidad.

Recientemente se desarrolló una técnica de ELISA de captura que al utilizar Acs policlonales permite la detección de antígenos de *H. capsulatum* en muestras de orina de pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada progresiva, con una sensibilidad y especificidad del 81 % y de 96%, respectivamente. Lo más importante de esta técnica es que se trata de una prueba de laboratorio sencilla que puede ser fácilmente implementada en laboratorios con recursos limitados. (Scheel C M, Samoya B, Herrera A., 2009).

Técnicas Moleculares para el diagnóstico de *H. capsulatum*:

En los últimos años, la biología molecular ha ofrecido potentes herramientas para el diagnóstico de muchas infecciones ocasionadas no solo por hongos

patógenos sino por otras clases de microorganismos, tales como bacterias, virus y parásitos. (Flori P, Bellete B., 2014).

Estas técnicas moleculares, basadas en su mayoría, en la PCR o en modificaciones de esta, incluyen: la amplificación aleatoria de polimorfismos de ADN (RAPD- del inglés "Random Amplification of Polymorphic DNA"), la determinación de polimorfismos en la longitud de fragmentos de restricción (RFLP- del inglés Restricción Fragment Length Polymorphism), la reacción en cadena de polimerasa en tiempo (qRT-PCR) y la PCR anidada (nested - PCR). Estos métodos ofrecen una importante alternativa para el diagnóstico rápido de las afecciones ocasionadas por diferentes tipos de microorganismos. (Sanchez G, Coronado X, Zalamtay, 2005).

Son varios los informes sobre la utilización de herramientas moleculares para el diagnóstico de la histoplasmosis, los cuales están basados en la amplificación de una variedad de genes blanco del microorganismo, cuyos valores de sensibilidad y especificidad son variables (69 a 100% y 77 a 100% respectivamente) y que también depende de los oligonucleótidos utilizados para la amplificación.

En el 2001, Bialek y cols (66) reportaron el desarrollo de una nueva prueba de PCR anidada que amplifica la subunidad pequeña del RNA ribosomal (rRNA) aplicada al diagnóstico en un modelo experimental de histoplasmosis. Se demostró que en comparación con los cultivos, esta prueba era estadísticamente más sensible para detectar el microorganismo, y positiva en presencia de tan solo 5 levaduras en la muestra procesada, adicionalmente era mucho más rápida que los cultivos (1 vs 21 días aproximadamente), se evaluó posteriormente dos pruebas de PCR anidada para la detección de DNA de *H. capsulatum* en muestras de tejido humano utilizando un nuevo gen blanco denominado Hc100 que amplificaba una secuencia del gen que codifica para una proteína de 100 kDa, única y específica para *H. capsulatum* en muestras de tejido humano fijado y embebido en parafina con límites de detección similares; sin embargo, la especificidad para la Hc100-PCR fue del 100%, en contraste con la presencia de falsos positivos revelados por la PCR dirigida a amplificar la secuencia 18S del rRNA (77%); además esta prueba de Hc100-PCR fue útil para el diagnóstico de histoplasmosis diseminada en un paciente con SIDA. (Eiler A, Bertilssons S., 2008).

Trabajos recientemente realizados han permitido validar e implementar la Hc100-PCR para la identificación de *H. capsulatum* en diversas muestras clínicas que incluyeron especímenes respiratorios, biopsias y fluidos corporales. Esta prueba molecular presentó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92.4% con respecto a controles negativos y del 95.2% cuando se utilizaron

muestras positivas para otras micosis. (Muñoz C, Gomez B L, Tobon A.Arango K, 2010).

Entre otros estudios se han empleado como genes blanco aquellos que codifican para los antígenos H y M, y los espaciadores de transcritos internos (ITS del inglés "Internal Transcribed Spacer ") de los genes que codifican para el RNA ribosomal. Estas pruebas fueron altamente sensibles y específicos para el diagnóstico de la histoplasmosis al compararlas con la técnica tradicional.

Esto sugiere que el diagnóstico molecular, utilizando como blanco los genes anteriormente mencionados, sería de gran ayuda para detectar la infección por *H.capsulatum* de manera rápida y eficaz. (Matus Guedes H L, Guimarae J, 2013). (Ueda Y, Sano A , 2013).

Así mismo Buitrago y cols, realizaron estudios de reproducibilidad, sensibilidad y especificidad de una qRT-PCR que amplificaba una secuencia ITS de los genes del rRNA de *H. capsulatum*. La técnica se validó con 22 muestras provenientes de 14 pacientes con histoplasmosis previamente confirmada por cultivo, examen histológico o serología positiva, incluyendo el cuadro clínico y los antecedentes epidemiológicos. Se encontró un coeficiente de variación del 3%, en las concentraciones mayores del DNA empleado (10ng y 200fg), y del 35% en las concentraciones más bajas (10 fg a 1 fg). La sensibilidad y especificidad de la QRT PCR fueron del 78.3% y del 100% respectivamente. (Buitrago M J , Gomez Lopez, 2017.).

En los últimos 5 años, se encuentran en la literatura varios reportes que buscan mejorar la sensibilidad, especificidad, eficiencia y eficacia de las pruebas moleculares para el diagnóstico de la histoplasmosis en diferentes muestras clínicas, principalmente especímenes respiratorios, biopsias y líquidos corporales (LCR, sangre total, orina); y también se han utilizado cultivos del hongo para la obtención del DNA. La mayoría de las pruebas que se vienen desarrollando y estandarizando incluyen las de PCR anidada y PCR en tiempo real, que alcanza valores de sensibilidad y especificidad que oscilan entre el 90 y 100% respectivamente. (Muñoz C, Gomez B L, Tobon A.Arango K, 2010). (Simon S, Veron, 2010).

Valores de sensibilidad de los métodos de laboratorio disponibles para el diagnóstico de la HDP en pacientes VIH positivos:

Tabla 1 Sensibilidad de los métodos diagnósticos en pacientes con histoplasmosis diseminada progresiva y coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana

Prueba	Sensibilidad (%)
Examen directo	41-63
Cultivo	85-95
Detección de anticuerpos*	67-70
Detección de antígeno en suero [‡]	86
Detección de antígeno en orina [§]	95
Pruebas moleculares	69-100

*Inmunodifusión y fijación del complemento, [‡]Antigenemia, [§]Antigenuria.

Fuentes: Wheat et al. *TRENDS in Microbiology*. 2003;11:488-94. Muñoz et al. *Infectio*. 2010;14:S145-58.

Aplicación de los métodos moleculares en la epidemiología de la histoplasmosis:

Adicionalmente con el advenimiento de las técnicas moleculares ha surgido la epidemiología molecular, la cual ha permitido avances importantes tanto en la localización de nuevas zonas endémicas como en el conocimiento de la relación paciente- fuente de infección. La aplicación de las técnicas moleculares ha posibilitado la identificación de distintas fuentes de infección y la determinación de una relación genotípica entre aislamientos clínicos de pacientes procedentes de las diferentes regiones, lo que ha contribuido al reconocimiento de áreas endémicas. (Muniz M, Pizzini C, Peralta, 2011). (Carter D A, Taylor J, Dechairo R, 2011).

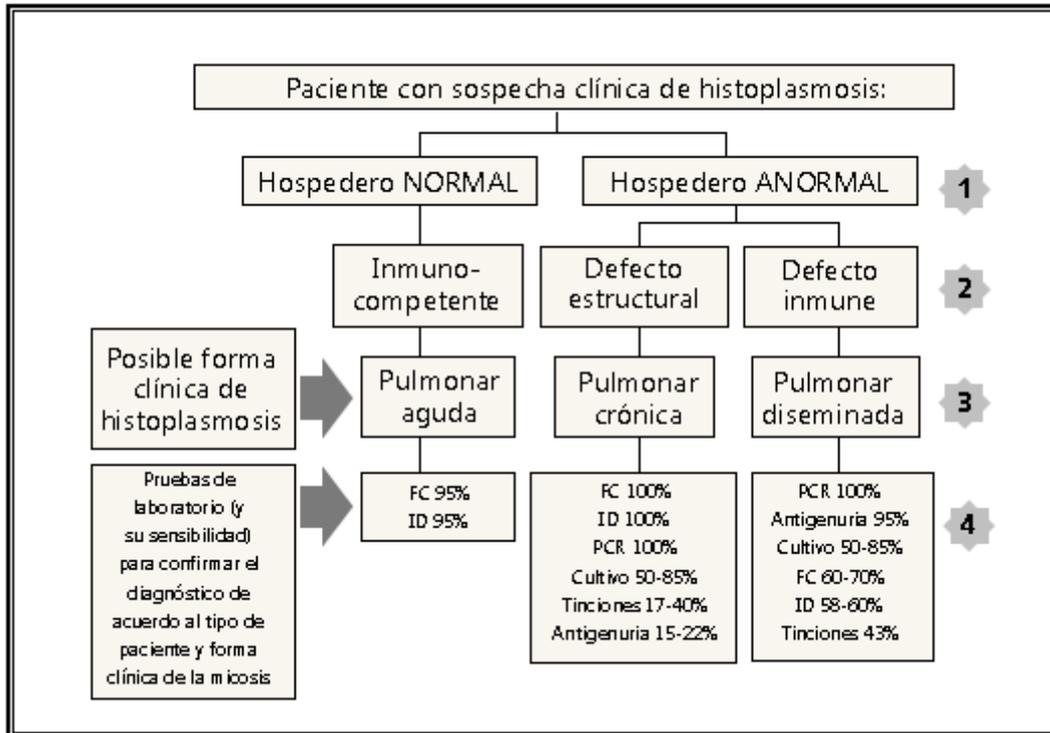
Por estas técnicas se ha demostrado que *H. capsulatum* posee de 4 a 7 cromosomas, y que el tamaño del genoma varía entre 23 y 32 Mb. (Muniz M, Pizzini C, Peralta, 2011).

Por otro lado el análisis por RFLP del DNA mitocondrial y ribosomal, así como del gen que codifica para una proteína específica de la fase levadura (*yps-3*), había agrupado inicialmente a *H. capsulatum* en seis clases que se correlacionaban con la distribución geográfica y la virulencia del hongo, interesantemente aislamientos provenientes de regiones específicas de América del Sur se caracterizaba por producir lesiones en la piel. (Carter D A, Taylor J, Dechairo R, 2011).

Adicionalmente se han descrito 3 marcadores multialelicos con la característica de ser hipervariables, altamente polimórficos y contener secuencias altamente repetitivas, además de ser conservadas (microsatelites), los que han resultados

útiles para tipificar y determinar niveles de variación genética de diferentes aislamientos.

Algoritmo propuesto para el diagnóstico de la Histoplasmosis:



Imagenología:

Los rayos X de tórax suelen mostrar infiltrados alveolares por neumonitis en uno o más lóbulos, adenopatías mediastinales e hiliares en las formas leves de histoplasmosis pulmonar agudas, e infiltrados reticulonodulares difusos en las formas severas. La histoplasmosis pulmonar crónica produce cavitaciones en los lóbulos superiores del pulmón y fibrosis progresiva de los lóbulos inferiores. En la histoplasmosis diseminada, la radiografía de tórax muestra infiltrado miliar que puede evolucionar hasta compromiso difuso característico del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Recomendaciones para la prevención y tratamiento de la infección por *Histoplasma capsulatum*.

(Guías clínicas para la prevención y tratamiento de las infecciones oportunistas en adultos y adolescentes con VIH.info SIDA , 2018)

Previendo el 1er episodio de infección por *Histoplasma capsulatum* (profilaxis primaria).

Indicaciones para el inicio de la profilaxis primaria:

- Recuento de CD4 <150 células / mm³ y en alto riesgo debido a la exposición ocupacional o al vivir en una comunidad con una tasa hiperendémica de histoplasmosis (> 10 casos / 100 pacientes-año) (BI).

Terapia preferida:

- Itraconazol 200 mg PO una vez al día (BI)

Descontinuar la profilaxis primaria:

- Si se usa, puede interrumpirse si el recuento de CD4 ≥150 cel / mm³ durante 6 meses en TAR (BIII).

Indicación para reiniciar la profilaxis primaria:

- Recuento de CD4 <150 células / mm³
(BIII)

Tratamiento de enfermedades de diseminación moderadamente severas a severas

Terapia de inducción

Terapia preferida:

- Anfotericina B liposomal a 3 mg / kg por vía intravenosa (AI) al día

Terapia alternativa:

- Anfotericina B complejo lipídico o anfotericina B complejo de colesterol sulfato 3 mg / kg IV diariamente (AIII).

Duración:

- Durante al menos 2 semanas o hasta que mejore clínicamente.

Terapia de mantenimiento:

Terapia preferida:

- Itraconazol 200 mg PO TID durante 3 días, luego BID durante al menos 12 meses (AII), con ajuste de dosis basado en las interacciones con ARV y la concentración sérica de itraconazol.

Tratamiento de enfermedades diseminadas menos severas:

Terapia de inducción y mantenimiento

Terapia preferida:

- Itraconazol 200 mg PO TID durante 3 días, luego 200 mg PO BID durante ≥ 12 meses (AII), con ajuste de dosis basado en las interacciones con ARV y concentración sérica de itraconazol.

Terapia alternativa:

Estas recomendaciones se basan en datos clínicos limitados para pacientes intolerantes a itraconazol que están solo moderadamente enfermos.

- Posaconazol 400 mg PO BID (BIII)
- Voriconazol 400 mg PO BID durante 1 día, luego 200 mg PO BID (BIII)
- Fluconazol 800 mg PO diario (CII).

Tratamiento de la meningitis por *Histoplasma*.

Terapia de inducción (4-6 semanas):

- Anfotericina B liposomal: 5 mg / kg IV diaria (AIII)

Terapia de mantenimiento:

- Itraconazol 200 mg PO BID (TID durante al menos 12 meses y hasta la resolución de hallazgos anormales del LCR) con ajuste de dosis basado en las interacciones con ARV y la concentración sérica de itraconazol (AIII).

Terapia de supresión a largo plazo (profilaxis secundaria)

Indicaciones:

- Para pacientes con infección grave diseminada o del SNC después de completar al menos 12 meses de tratamiento (AIII)
- En pacientes que recayeron a pesar de la terapia inicial apropiada (BIII)

Terapia preferida:

- Itraconazol 200 mg PO diario (AIII)

Terapia alternativa:

- Fluconazol 400 mg PO diario (BIII).

Criterios para discontinuar la terapia de supresión a largo plazo (IA):

- Recibió tratamiento con azoles durante > 1 año
- Hemocultivos negativos,
- Antígeno *Histoplasma* sérico < 2 ng / ml.
- Recuento de CD4 > 150 células / mm³ por ≥ 6 meses en respuesta a TAR.

Indicación para reiniciar la profilaxis secundaria:

- Recuento de CD4 <150 células / mm³ (BIII).

Otras Consideraciones:

- Las concentraciones séricas de itraconazol deben realizarse en todos los pacientes para asegurar una absorción adecuada y evaluar los cambios en Metabolismo hepático por interacciones farmacológicas (AIII).

Las concentraciones séricas aleatorias (itraconazol + hidroxitraconazol) deben ser > 1 µg / mL.

- La solución oral de itraconazol se prefiere sobre la cápsula debido a una mejor absorción, pero es menos tolerada. Sin embargo, esta formulación puede no ser necesaria si la concentración de itraconazol aumenta con el uso concomitante de un inhibidor de CYP3A4 como IP potenciados con ritonavir.
- Histoplasmosis pulmonar aguda en pacientes infectados por VIH con recuentos de CD4 > 300 células / mm³ debe ser manejado igual que para pacientes no inmunocomprometidos (AIII)
- Todos los antimicóticos de triazol tienen el potencial de interactuar con ciertos agentes ARV y otros agentes antiinfecciosos.

Estas interacciones son complejas y pueden ser bidireccionales

Mortalidad por histoplasmosis diseminada progresiva y coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana:

A pesar del desarrollo de la terapia antirretroviral altamente efectiva, aún se reportan altas tasas de incidencia y mortalidad debidas a la histoplasmosis en pacientes coinfectados con el VIH.

Diferentes estudios realizados en países del continente americano en cohortes de pacientes con SIDA e histoplasmosis han reportado tasas de mortalidad variables, entre el 12 y el 48%.

Las tasas de mortalidad más altas son reportadas en países en vías de desarrollo o en regiones con dificultad para acceder a servicios médicos. Diferentes trabajos de investigación han demostrado el papel protector del uso previo de la terapia antirretroviral altamente efectiva en la reducción de la mortalidad en este grupo de pacientes. (Velasquez Uribe G, Rueda Z V, 2010).(Tobon A M & Agudelo C A, 2015).

Factores pronósticos clínicos y de laboratorio en pacientes con sida e histoplasmosis:

Autor (referencia N.º)	Factor asociado	OR	IC 95%	p
Wheat LJ ²⁷	Creatinina > 2,1 mg/dL	9,5	1,70-5,20	ND
	Albumina < 3,5 g/dL	4,8	1,00-22,00	ND
	Uso previo de zidovudina*	0,2	0,10-0,60	ND
Couppie P ¹¹	Disnea	18,7	4,00-97,00	< 0,001
	Recuento de plaquetas < 100.000	18,9	4,40-88,40	< 0,001
	Concentración de LDH al doble del límite normal	24,3	3,00-531,00	< 0,001
De Francesco E ³⁸	Hemoglobina < 8 g/dL	3,8	1,40-10,50	0,008
	AST 2,5 veces aumentada del límite normal	1	1,001-10,005	0,007
	Falla renal aguda	2,96	1,24-7,06	0,015
	Insuficiencia respiratoria	12,2	4,40-33,30	0,01

Diego H. Cáceres, Beatriz L. Histoplasmosis y sida: factores de riesgo clínico y de laboratorio asociados al pronóstico de la enfermedad. Unidad de Micología Médica y Experimental. Bogotá, Colombia, 2012.

DISEÑO METODOLOGICO:

Tipo de estudio: Analítico.

Características: Analítico, observacional, prospectivo, longitudinal.

Unidad de análisis:

Pacientes con VIH presuntivo con síntomas sugestivos de infección por *Histoplasma spp* o asintomáticos con menos de 100 CD4.

Definición del universo y muestra de trabajo.

El universo lo constituyen todos los pacientes VIH con síntomas sugestivos de infección por *Histoplasma spp* o con Cd4 menor de 100 y asintomáticos que estén hospitalizados y a los atendidos o referidos a CAI-HEALF de los distintos Hospitales nacionales Privados y Públicos del sistema nacional de salud.

La muestra incluida en el estudio corresponde al total de los pacientes en los que se sospechó o se tamizó según los criterios de inclusión del estudio.

Área de estudio:

Hospital Antonio Lenin Fonseca, Clínica de Atención Integral a pacientes VIH, y área de hospitalizados de medicina interna de varones o mujeres y los centros de atención de personas con VIH de donde haya sido referido muestra para su estudio o paciente para su análisis.

Tipo de muestreo:

No probabilístico, definido por los criterios de inclusión.

Fuente de Información:

Mixta. Primaria, mediante la aplicación de los instrumentos anexos
Secundaria; revisión de bases electrónicas de la clínica y CNDR (resultados electrónicos y base de CV y CD4)

Lista de variables:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Escolaridad.
4. Procedencia.
5. Exposición a excretas de aves.

6. Exposición al guano de murciélago.
7. Remoción de tierra.
8. Trabajo en demolición de cuevas.
9. Visita a cuevas.
10. Viajes previos.
11. Comorbilidades.
12. Enfermedad inmunosupresora.
13. Sintomático respiratorio.
14. Sintomático gastrointestinal.
15. Sintomático cutáneo.
16. Sintomático neurológico.
17. Exámenes de Laboratorio.
18. Recuento de Cd4 al ingreso o captación.
19. Carga viral al ingreso o captación.
20. Infecciones oportunistas.
21. Infecciones previas con micosis.
22. Antifúngico como tratamiento.
23. Antígeno Urinario.
24. Radiografía de tórax.
25. Ultrasonido Abdominal.
26. Situación al momento del diagnóstico.
- 27: Respuesta Terapéutica.
- 28: Condición de egreso.

Criterios de Inclusión:

1. Muestra de orina acompañada de ficha de laboratorio y ficha clínica enviada con un contacto procedente de otra unidad de atención de personas con VIH.
2. Caso nuevo de VIH presuntivo que asista a la unidad hospitalaria por si solo o referido de otra unidad con síntomas sugestivos de Histoplasmosis diseminada, independiente de los valores de CD4.
3. Caso previamente diagnosticado con VIH con < 100 CD4+ que se encuentre asintomático.

Criterios de Exclusión:

Se excluyeron los datos captados de pacientes cuyo llenado de la ficha fue insatisfactorio. Determinado por:

1. Letra inteligible.

2. Ausencia de llenado de al menos el 50% de los datos en acápite de exámenes de laboratorio solicitados.

3. Muestra repetida de antígeno urinario enviada a los pacientes con VIH.

4. Ausencia de registro de pacientes por limitante de archivo al no encontrar expedientes, luego de un resultado positivo o que no fuese posible contactar al médico que llenó la ficha.

Instrumento:

Ficha de registro para casos sospechosos o confirmados para Histoplasmosis o Criptococosis y la Ficha de Registro de resultados de laboratorio para el diagnóstico de Histoplasmosis y Criptococosis.

Delimitación en tiempo y espacio:

Implementado en el servicio de Infectología del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca para la detección y manejo de Histoplasmosis en pacientes con VIH diciembre 2016 a diciembre 2018.

Operacionalización de las variables.

Objetivo	Variable	Descripción	Indicador	Medida
Describir las características sociodemográficas y factores de riesgo asociados de los pacientes estudiados.	Edad	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del contacto medico a estudio.	Edad registrada en el expediente clínico.	15-20 -21-35 -36-45 >45 años
	Sexo.	Características Fenotípicas de la persona objeto de estudio.	Sexo registrado en el expediente clínico.	Femenino Masculino
	Escolaridad	Nivel académico alcanzado al momento del estudio por las personas que formaron parte este.	Escolaridad registrada en el expediente clínico.	Analfabeta Primaria Incompleta Primaria completa Secundaria Técnico Universitario.
	Procedencia	Lugar de habitación del individuo en estudio.	Procedencia registrada en el expediente clínico.	Rural Urbana.
	Comorbilidades actuales de			-Diabetes Hipertensión

	enfermedades crónicas no transmisibles.	Enfermedades diagnosticadas previamente de tipo no transmisible	Enfermedades descritas en ficha.	-Epilepsia -Cáncer -Otro
	Factor de Riesgo.	Circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de enfermarse o contraer cualquier otro problema de salud.	Presencia o no del factor de riesgo	Presente Ausente
Relacionar las manifestaciones clínicas, anormalidades de laboratorio y en imágenes de los pacientes para encontrar un cuadro clínico asociado con la positividad del antígeno urinario.	Manifestaciones clínicas para infección fúngica.	Síntomas dominantes referidos por el paciente en distintos órganos y sistemas que constituyan el motivo o queja principal.	Sintomatología registrada en ficha clínica.	Fiebre Tos Pérdida de Peso Diarrea Hepatomegalia
	Categoría clínica	De acuerdo a clasificación de OMS 1994.		-A -B -C
	Comorbilidades actuales de tipo infeccioso	Infecciones documentadas durante el proceso de estudio.		Bacterianas no TB -Bacterias TB -Virales -Parasitarias
	Exploración radiológica	Hallazgos encontrados en estudios imagenológicos descritos en el expediente clínico de los pacientes estudiados.	Patrón radiográfico descrito en ficha.	Infiltrados alveolares Infiltrados Reticulo nodulares difusos Patrón Miliar
	Exámenes de laboratorio.	Estudios de laboratorio realizados a los pacientes estudiados.		Resultados Normales. Resultados Anormales.
	Antígeno Urinario.	Resultado del test de antígeno urinario para Histoplasma.	Antigenemia	Positivo. Negativo.

Relacionar los niveles de CD4 con la positividad del antígeno urinario.	CD4+	Subpoblación de linfocitos, cuya principal función es la inmunidad mediada por células y la cooperación con los linfocitos B en la síntesis de anticuerpos dirigidos específicamente contra antígenos timodependientes.	CD4+ registrados en el expediente clínico.	>500 cel./mm ³ 100 – 499 cel./mm ³ <100 cel./mm ³ Incompleto
	Antígeno Urinario.	Resultado del test de antígeno urinario para Histoplasma.	Antigenemia	Positivo. Negativo.
Describir la evolución de los pacientes con histoplasmosis en el estudio.	Hospitalización	Periodo de tiempo que una persona enferma o herida pasa en un hospital hasta obtener el alta médica.		Hospitalizado No Hospitalizado.
	Presentación Clínica de la Histoplasmosis	Forma de manifestación clínica en la que la histoplasmosis se presentó.	Forma de presentación Clínica según lo registrado en el expediente clínico.	Infección Diseminada. Infección pulmonar aguda. Infección pulmonar crónica.
	Tratamiento recibido	Esquemas terapéuticos empleados posterior al diagnóstico de infección fúngica	Tratamiento recibido por el paciente según registro del Expediente clínico.	-Fluconazol -Itraconazol -Anfotericina B deoxicolato.
	Respuesta terapéutica	Condición clínica determinada posterior a la implementación de antifúngicos.		Mejoría clínica Falla terapéutica.

Conocer el porcentaje de letalidad de la histoplasmosis en los pacientes en estudio.	Condición de Egreso.	Estado del paciente al momento de su salida de la unidad hospitalaria.	Condición de Egreso registrada en el expediente clínico.	Vivo Fallecido
--	----------------------	--	--	-------------------

Técnica y Procedimiento de Recolección de la información

Método de recolección de datos:

Inicialmente cualquier paciente con diagnóstico presuntivo de VIH con síntomas sugestivos de infección por *Histoplasma spp* o con Cd4 menor de 100 asintomáticos en que se cumplieran los criterios de inclusión se le ofreció la prueba de antígeno urinario para Histoplasmosis.

El método utilizado en nuestro país para el diagnóstico de la Histoplasmosis está basado en la detección de antígenos mediante métodos de inmunoensayos ligados a enzimas (ELISA). Esta prueba usada en Nicaragua permite la detección de antígeno galactomanano de *Histoplasma*, de la casa comercial **IMMY®**, el cual es una ELISA tipo sándwich que utiliza anticuerpos monoclonales, para la detección de éste antígeno, presentando alta sensibilidad y acceso rápido a resultados. (Ver Anexos).

Se llenó una ficha previamente elaborada para este fin y se envió la muestra urinaria en un vaso estéril, con identificación y embalaje de seguridad, al laboratorio del Hospital, si es procedente de otra unidad debe ir adecuadamente refrigerada.

La muestra se entregaba al recurso de laboratorio en bacteriología junto con la ficha, esta información básica correspondiente a código y procedencia se registró en un libro dispuesto para este fin, luego se envió la muestra al CNDR.

Para los pacientes hospitalizados, únicamente la obtención de la muestra fue en la cama del individuo y la muestra llevada al laboratorio por personal de salud.

Cuando el resultado estaba disponible, estos se enviaron al correo vihh56-mga@minsa.com.ni de forma agrupadas cada 10 – 20 resultados, ya que no existe posibilidad de enviarlos de forma individual, pues por el tipo de procedimiento se necesitaban 10 o más muestras para proceder a realizar las pruebas, el responsable de la clínica de atención integral se encargó de enviar

los resultados al remitente que envió la muestra. En los casos del hospital se entregó reporte escrito, en los casos extrahospitalarios se entregó reporte electrónico/telefónico de los resultados.

Al momento de entregar el resultado se verificaron los datos de la ficha de recolección. La ficha de recolección de la información se verificó por el investigador y de encontrar vacíos o dudas se procedió a comunicarse con el médico que la llenó.

Se revisó la base de datos de la clínica de atención integral para corroborar datos disponibles en la misma, como valores de CD4 y CV que son obtenidos posterior al ingreso del paciente al registro formal de atención, también se consultó base nacional de CV y CD4 en caso que no estuviera en el registro de la CAI. Estos datos se registraron en el instrumento de recolección.

Para fines de estudio cada muestra posee una ficha, la información de la ficha se trasladó posteriormente a una hoja de cálculo de Excel para llevar el registro y calidad de dato, procesándose la información en SPSS para la realización de este estudio.

Plan de Tabulación y Análisis:

Los datos han sido validados por medios estadísticos gracias a la colaboración de Ing. Heber Dávila Rivera bajo uso de programa SPSS V. 22.

Haciendo uso de estadísticas descriptivas para los objetivos 1 y 5, y haciendo uso de análisis estadístico en Excel y SPSS se procedió a dar salida a los objetivos 2, 3 y 4, respectivamente. Para ello se utilizaron estadísticos Chi cuadrado, Phi o V de Cramer según la tipificación de variables en cada caso.

Se realizó mediante tablas y gráficos:

Objetivo 1. Caracterizar a los pacientes que formaron parte del estudio. Edad de los pacientes, sexo, procedencia, sea este rural o urbano, escolaridad, factores de riesgo, existencia de comorbilidades y/o de otras infecciones oportunistas al momento del estudio.

Se realizaron cálculos de estadísticos descriptivos para las variables demográficas, así como para las demás variables consideradas en el estudio, en algunos casos se hicieron segmentados según el tipo de infección por *Histoplasma spp*

Objetivo 2. Para establecer si existía relación entre un cuadro clínico y la positividad del antígeno en orina inicialmente se describen las diferentes manifestaciones clínicas, anormalidades de laboratorio y de imágenes que se presentan en los pacientes para conocerlos posteriormente con técnicas de Excel avanzado y datos de la literatura se identifica el marco clínico que permite

sospechar histoplasmosis a partir de lo observado en la estadística descriptiva, obteniendo así las mayores probabilidades de presentar un determinado marcador, sometiendo las variables a un estudio analítico para determinar el cuadro clínico óptimo para histoplasmosis diseminada .

A partir del proceso en Excel se crea la variable cumple marcadores clínicos la cual se utilizó para el análisis de la correlación con el antígeno urinario positivo en orina.

Considerando las variables prueba de antígeno en orina y la variable “cumple marcadores clínicos de sospecha de histoplasmosis diseminada: tos, fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia”, se sometió un estadístico Phi, dicho estadístico es una medida de asociación entre variables dicotómicas basada en el estadístico chi cuadrado de Pearson, a partir del cual si este tiene una significancia menor a 0.05, nos permite rechazar la hipótesis nula de independencia de variables y por tanto se establece asociación entre las variables en cuestión.

Objetivo 3. Considerando la variable CD4, dichos valores fueron agrupados en la variable “Posee valores menores a 100 CD4”, la cual tiene como posibles resultados Si y No, siendo una variable del tipo binario. Según los datos recolectados, y su relación con la variable prueba de antígeno urinario positivo, se procedió a utilizar el estadístico Phi.

El estadístico Phi, al igual que la prueba de Chi cuadrada se contribuye a partir de las diferencias entre las frecuencias observadas y esperadas, sólo que Phi toma valores entre 0 y 1. Valores de Phi próximos a 0 indican no asociación entre las variables y valores próximos a 1, indican fuerte asociación. Asimismo, si el nivel de significancia de Phi es menor a 0.05 se rechaza la Hipótesis de independencia entre variables.

Objetivo 4. En lo que respecta a la evolución, el tratamiento suscrito para pacientes con Histoplasmosis se procedió a realizar pruebas de correlación entre el tratamiento y el estado de egreso (vivo o muerto); esto segmentado por tipo de Histoplasmosis, utilizando un estadístico V de Cramer, en el cual se establece una hipótesis nula de asociatividad entre variables.

En el caso de la significancia de dicho estadístico sea menor de 0.05 se rechaza la hipótesis de asociatividad por tanto se establece que existe independencia entre las variables

Objetivo 5. Considerando el resultado tras la terapia antifungica se evaluó los pacientes que tuvieron un resultado desfavorable, calculando porcentaje de letalidad para la Histoplasmosis diseminada y de manera global.

Aspectos éticos y administrativos.

La dirección de la institución y el equipo multidisciplinario de atención a pacientes VIH de esta, han apoyado el proyecto de vigilancia antes de poner en marcha el estudio.

El estudio fue autorizado por el comité científico del servicio de medicina interna y docencia.

Se utilizó la información sólo para fines de investigación, y bajo resguardo la identidad de los pacientes a través de código MINSa y siguiendo los contenidos de la ley 820 “ley de promoción y protección de los derechos de las PVIH” de la República de Nicaragua.

A los pacientes se les informó de la disponibilidad de la prueba, las implicaciones que tendría un diagnóstico positivo o negativo según el algoritmo y la necesidad de abordaje y tratamiento según fuese el caso.

ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS:

Habiendo recolectado información se presentan y discuten los resultados de acuerdo con los objetivos específicos.

Objetivo 1: Describir las características socio demográficas y factores de riesgo asociados de los pacientes estudiados.

El total de pacientes incluidos en este objetivo son 171 pacientes todos con resultados VIH positivo y que cumplieron criterios de inclusión y exclusión en estos los rangos de edad encontrados fueron de 15-20 años 9 pacientes que constituían el 5.3% de la población total; de 21- 35 años eran 77 pacientes (45%); en el rango comprendido entre 36-45 años constituían 50 pacientes que representan el 29.2%; y los que eran mayores de 45 años constituían el 20.5% que corresponde a 35 pacientes. (Tabla 1).

En relación a la escolaridad 19 de ellos eran analfabetos constituyendo el 11.1%; 21.6% representaban a los pacientes que habían sido alfabetizados (37 pacientes) aquellos que concluyeron la primaria representaban el 10.5% (18 pacientes) y los que tenían incompleta la primaria correspondían a 14 pacientes que representa el 8.2% ; los pacientes que no concluyeron la secundaria constituyen el 12.9% (22 pacientes) en igual porcentaje lo constituyen aquellos pacientes que lograron bachillerarse con un 12.9% ; 25 pacientes presentaron el nivel técnicos (14.6%) y los que alcanzaron el nivel universitario representaban el 7.6% correspondiente a 13 pacientes. (Tabla 2).

Cien de ellos procedían de área urbana y 71 del área rural; constituyendo el 58.5% y 41.5% respectivamente. (Tabla 3).

El rango de edad predominante que constituye el 45% de la población estudiada está dentro de población joven; predominando los pacientes que habían sido alfabetizados en un 21.6%, de procedencia urbana (58.5%). Existen mayor número de casos en el área urbana lo cual está relacionado con la distribución de los casos a nivel nacional; siendo la capital el que concentra alrededor de 50% de los casos positivos de VIH y por consiguiente el mayor número de prueba para evaluar la histoplasmosis; esto puede deberse a la accesibilidad de la prueba rápida u otros factores propios de cada individuo como la discriminación y el estigma social.

Esta estrategia del antígeno urinario permite recibir muestra procedente de otras unidades de salud y la evaluación de pacientes originarios de lugares alejados acercando un poco de salud a la población que necesita de ellos; esto nos ayudara a mejorar la vigilancia a nivel nacional incluyendo casos nuevos de diversos municipios lo cual incrementaría el número de pacientes que obtuviesen

este beneficio; esto nos permitirá la implementación de protocolo nacional del manejo de dicha infección oportunista.

Se encontró 130 pacientes del sexo masculino siendo el 76.0% de la población estudiada y 41 del sexo femenino que representaba el 24%. (Tabla 4). El sexo masculino fue el que predominó en un 76% de los pacientes; resultados similares se obtuvieron en el estudio de Valdés en Hospital Militar donde el sexo predominante fue el masculino, con un promedio de edad de 29.8 años procedentes del área urbana los cuales iniciaron tempranamente su vida sexual con mayores números de parejas a lo largo de su vida.

Similares resultados fueron obtenidos en el estudio realizado por Rodríguez y Arathoon en el Hospital Zacapa de la Guatemala en el 2013 donde se encontró que el 51% era del sexo masculino y 64% con estudios de primaria que concuerda con el estudio de Camarena realizado en el 2017 en Panamá en donde se encontró que las principales infecciones oportunistas eran la tuberculosis y la Histoplasmosis afectando en mayor proporción al sexo masculino y en rango de edades entre 21-30 años.

Se observa que continúa siendo una infección de predominio en los hombres ; a pesar que ha habido feminización de la epidemia que no se encuentra relacionada al nivel cultural ya que hay predominio del área urbana y pacientes con algún grado de escolaridad siendo analfabetas únicamente un 11.1% ; evidenciándose que son los jóvenes los que se infectan con mayor frecuencia a pesar de la masiva difusión de información, que es transmitida a través de los diferentes medios que buscan como reducir la diseminación de dicha patología ; esto tiene influencia negativa en el desarrollo socioeconómico y cultural del país ya que es precisamente el rango de edades jóvenes los que constituyen la mayor fuerza laboral y productiva representando evidentemente no solo un problema individual si no también familiar y social.

La implementación de medios diagnósticos para la detección de la Histoplasmosis nos ayudaran a identificar de manera precoz a las personas afectadas por esta patología que puede influir al instaurar un tratamiento específico, pero que también aporta información de gran utilidad para el país , un tratamiento adecuado puede mejorar las cifras de muerte que se mencionan más adelante y de esta manera reducir el impacto negativo que tiene dicha enfermedad sobre la población joven económicamente activa, mejorando el rendimiento laboral e individual, reduciendo el ausentismo laboral mejorando de esta forma la economía, además al ser detectada de manera oportuna se disminuyen las estancias hospitalarias prolongadas que de igual forma tienen una influencia negativa sobre la nación. La estrategia de diagnosticar las morbilidades y tratarlas debe ir de la mano con el inicio de antiretrovirales para

la infección por VIH pues los niveles de curación pueden asociarse con la reconstitución inmunológica posterior al TAR.

En cuanto a la existencia de factores de riesgos en la población en estudio se encontró que 78.4% de ellos tenían algún factor asociado; mientras que el 21.6% no presentaba ningún factor de riesgo (37 pacientes). (Tabla 5).

Se encontró que el 78% de los pacientes estudiados presentaban algún factor de riesgo para desarrollar histoplasmosis siendo los principales la remoción de tierra; exposición excretas de aves y en menor porcentaje la visita a cuevas .En cuanto a las comorbilidades presentes en la población estudiada las de mayor frecuencia fueron la presencia de tuberculosis; en cualquiera de sus presentaciones ;EPOC y diabetes mellitus con un 21.1%,19.9% y 14.6% respectivamente; estas condicionan la adquisición de histoplasmosis en un paciente inmunosupreso por VIH ; la diferenciación clínica entre tuberculosis e histoplasmosis es muy difícil y la coinfección muy probable por lo que la introducción del antígeno urinario para *Histoplasma* te permite caracterizar mejor los casos.

Se encontraron diversas comorbilidades asociadas en los pacientes estudiados siendo la que se presentó con mayor frecuencia la tuberculosis representando el 21.1% que correspondía a 36 pacientes ; seguido del EPOC con un 19.9% que corresponde a 34 pacientes ;la diabetes mellitus por su parte ocupa el 14.6% (25 pacientes) ; por su parte los valores más bajos encontrados lo constituyen la presencia de cáncer y el uso de esteroides con un 1.8% (3 pacientes) y 1.2% (2 pacientes) respectivamente ; en otras comorbilidades como hepatopatías o nefropatías constituyen el 5.8% ; sin embargo en el 35.7% de los casos estudiados no se encontró ninguna comorbilidad asociada representando a un total de 61 pacientes . (Tabla 6).

Muchas comorbilidades de etiología infecciosa estuvieron presentes en los pacientes estudiados ; siendo las más frecuentes en orden de frecuencia las infecciones fúngicas en el 35.7% (61 pacientes) seguido de las micobacterias en el 21.1 % (36 pacientes) ; y las de etiología viral en un 12.9% (22 pacientes) ; las infecciones parasitarias y bacterianas se presentaron en un 11.7% (20 pacientes) y 7.6% (13 pacientes) respectivamente ; sin embargo no hubo ninguna comorbilidad infecciosa asociada en el 12.3% correspondiente a 21 pacientes.(Tabla 21).

Se obtuvo resultado de carga viral encontrándose que 43 pacientes tenían $\geq 100,000$ siendo el 25.1% del total; 36.3% presentaban carga viral entre 10,000 y 99,000 copias que corresponden a 62 pacientes; y un 38.6% presentaban carga viral $< 10,000$ que corresponden a 66 pacientes del total. (Tabla 8).

El 71.9% de los pacientes que se evaluaron estaban en categoría **C** según la clasificación de Atlanta que corresponde a 123 pacientes; 26.9% se encontraban

en categoría **B** (46 pacientes) y únicamente 2 pacientes se hallaban clasificados como categoría **A** representando el 1.2% de total. (Tabla 9).

Esto nos evidencia que la gran mayoría de pacientes son diagnosticados en etapas tardías de la infección por VIH, con altas cargas virales y más posibilidades de transmitir la enfermedad, lo que nos obliga a búsqueda para diagnósticos más tempranos, el autotesteo, la notificación de parejas, estrategias avaladas por OPS/OMS que son de fácil implementación con la rectoría y el apoyo de la gobernanza del ministerio de salud, el entrenamiento de los prestadores de servicios en la descentralización de la atención que permitirá más búsqueda de positivos en diferentes tipos de unidades de salud, otras estrategias importantes deben ir dirigidas a la vinculación de los pacientes positivos a la atención en salud.

En la evaluación de infecciones previa por hongos el mayor porcentaje lo constituye la candidiasis con un 35.1% (60 pacientes); la histoplasmosis y la criptococosis previas representan el 12.3% (21 pacientes) cada una; otras infecciones fúngicas se encontraron en 44 pacientes que representan el 25.7%; sin embargo, en el 14.6% (25 pacientes) no se encontró evidencia de afectación previa por hongos. (Tabla 10).

Es importante mencionar que estos diagnósticos fúngicos previos fueron de reporte clínico no confirmado por laboratorio y de la responsabilidad de llenado del solicitante de la prueba de antígeno de orina.

Objetivo 2: Relacionar las manifestaciones clínicas, anormalidades de laboratorio y en imágenes de los pacientes para encontrar un cuadro clínico asociado con la positividad del antígeno urinario.

De los 171 pacientes se describen las manifestaciones clínicas presentes para poder crear las variables de presentación clínica, de esta manera se encontró que:

Dentro de las principales manifestaciones generales encontradas la fiebre se constituyó en 11.7%(20 pacientes) la pérdida de peso se logró documentar en un 12.9% (22 paciente) y la cefalea en un 14.6% (25 pacientes); todos estos síntomas generales se presentaron en un 46.2% que corresponde a 79 pacientes en total; el síndrome de desgaste se presentó únicamente en 25 pacientes que constituyen el 14.6%.(Tabla 13).

En el 25.7% del total de pacientes no se presentó ninguna sintomatología respiratoria (44 pacientes); la presencia de tos estuvo presente en el 39.2% (67 pacientes); así como la disnea en un 10.5% (18 pacientes); la expectoración se logró documentar en el 4.1% que corresponden a 7 pacientes; sin embargo, todos los síntomas mencionados estuvieron presentes en el 20.5% que corresponde a 35 pacientes del total. (Tabla 14).

En cuanto a las manifestaciones gastrointestinales; el 32.2% del total de pacientes no presentaron ninguna sintomatología correspondiendo a 55 pacientes; en el 27.5% de los casos presentaron como síntoma predominante la diarrea correspondiendo a 47 pacientes; los vómitos estuvieron presentes en el 20.5% (35 pacientes); y el dolor abdominal se encontró presente en un 14% (24 pacientes). (Tabla 15).

El 39.2% del total correspondiente a 7 pacientes presentaron lesiones en la mucosa oral y/o en otras mucosas; las úlceras como manifestación clínica cutánea se presentó en 18.1% (31 paciente); en el 14.6% (25 pacientes) se presentaron otras lesiones cutáneas como pápulas, vesículas, costras; sin embargo, un 28.1% correspondiente a 48 pacientes no presentaron ningún tipo de lesión ni otra manifestación clínica dermatológica. (Tabla 16).

Dentro de los principales manifestaciones desde el punto de vista Neurológico se encuentran la alteración en la agudeza visual en un 12.9% (22 pacientes); así como la presencia de convulsiones y el estado mental alterado que estuvieron presente en un 11.7% correspondiendo a 20 pacientes cada uno; únicamente 1 paciente presento alteración en los pares craneales (0.6%); la gran mayoría de los casos estudiados no presentaron ninguna alteración constituyéndose esta en un 63.2% (108 pacientes). (Tabla 17).

Una de las principales formas clínicas de respuesta ante la infección es el desarrollo de adenopatías , las cuales se distribuyen de acuerdo al porcentaje de las localizaciones más frecuente siendo la región axilar la que constituye un 12.9 % (22 pacientes) ; las adenopatías inguinales presentes en un 8.8% (15 pacientes) ; otras localizaciones como región cervical representan el 53.8% (92 pacientes) ; en un 24.6% (42 pacientes) no se determinó la presencia de adenopatías durante su exploración. (Tabla 18).

En relación a los resultados de laboratorio realizados a los pacientes en estudio se encontró que el 19.9% (34 pacientes) presentaron únicamente trastornos en los estudios hematológicos; el 8.8% (15 pacientes) presentaron como única alteración en las pruebas hepáticas; las pruebas de función renal se encontraron alteradas en un 4.7% (8pacientes) y las pruebas de función respiratorias presentaron trastornos en el 5.3%(9 pacientes) ; sin embargo el 36.3% correspondiente a 62 pacientes presentaron más de un trastorno en la función de órganos vitales ; el 25.1%(43 pacientes) no presento ningún estudio de laboratorio alterados.(Tabla 19).

En relación con el estudio de punción lumbar esta fue realizada a 71 pacientes correspondientes al 41.6%; de los cuales el 32.2% (55 pacientes) tuvieron un resultado normal; y 9.4% (16 pacientes) presentaron un resultado alterado; el estudio no fue realizado en el 58.5%correspondiendo a (100 paciente). (Tabla 20). Se considera que la realización del estudio de punción lumbar más que relacionado con la infección por *Histoplasma spp*, haya estado relacionado con

pacientes muy enfermos con linfocitos CD4 muy bajos, en los que el estudio de LCR haya sido enviado para otros estudios de laboratorio dentro de la vigilancia de las infecciones fúngicas como es el antígeno lateral de flujo de *Criptococo spp.*

Luego de observar la distribución de las diferentes manifestaciones clínicas incluyendo anormalidades de laboratorio se observa que las mismas se pueden agrupar desde manifestaciones locales a sistémicas en pacientes inmunocomprometidos como los PVIH. De estas con técnicas de Excel avanzado se identifica el marco clínico que permite sospechar histoplasmosis a partir de lo observado en la estadística descriptiva, como se verá posteriormente, obteniendo así las mayores probabilidades de presentar un determinado marcador, sometiendo las variables a un estudio analítico para determinar el cuadro clínico óptimo para histoplasmosis diseminada.

El antígeno urinario de Histoplasma se encontró positivo en un 26.3% correspondiendo a 45 pacientes del total de estudiados y el 73.7% (126 pacientes) tuvieron un resultado negativo. (Tabla 22).

De los 45 pacientes en quienes resultó positivo el antígeno urinario la forma de presentación clínica de la histoplasmosis se encontró que el 17.5% (30 pacientes) presentaron infección diseminada; un 4.7% (8 pacientes) se encontraron como una infección pulmonar aguda; y el 1.8% (3 paciente) constituían la forma pulmonar crónica de presentación; sin embargo, la histoplasmosis no especificada estuvo presente en el 2.3%(4 pacientes) del total de pacientes.

El resultado negativo del antígeno urinario es 73.7% correspondiendo a 126 pacientes. (Tabla 23).

En relación a las principales manifestaciones clínicas presentadas en los pacientes con histoplasmosis con positividad del antígeno urinario se encontró que la fiebre, tos, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia constituía los principales marcadores de sospechas en los pacientes, encontrándose que 53.3% de los pacientes presentaban dicho cuadro clínico y un 46.7% de los pacientes con antigenuria positiva no tenían dicha manifestaciones; esto se debe muy probablemente a que el cuadro clínico se presenta de forma inespecífica y muchas veces puede pasar desapercibida sobre todo si se trata de síntomas leves o bien asociados a otra condición médica; esto concuerda con el estudio de Villatoro en 2013 en donde los síntomas predominantes fueron fiebre, diarrea, pérdida de peso y hepatomegalia los cuales se presentaron de manera inespecífica; contrastando con el estudio de Messina 2014 en donde se encontró que la fiebre estaba presente en un 96.7%.

De igual forma al analizar los datos de aquellos pacientes que no presentaron dicho cuadro clínico y con resultado negativo de antígeno urinario se encontró que el 81% de ellos había cursado sin esta forma de presentación , y considerando los estadísticos descriptivos mediante un muestreo de fórmulas aninadas se determinó que existe asociación fuerte por tanto el tener la sintomatología clínica nos haría pensar como probabilidad diagnóstica la presencia de Histoplasmosis considerando otros diferenciales.

Uno de los medios de apoyo diagnóstico al abordar las diversas patologías infecciosas son los estudios imagenológicos tanto la radiografía como ultrasonografía, sobre todo al abordar la Histoplasmosis y otras infecciones oportunistas relacionadas con el VIH, en nuestro estudio los principales hallazgos radiológicos encontrados en los pacientes evaluados se determinaron distintos patrones siendo el patrón micronodular el que más se encontró con un 19.9% (34 pacientes) ; seguido de la presencia de infiltrados retículo nodulares difusos en un 16.4% (28 pacientes) ; la presencia de granulomas calcificados se encontró en un 14% (24 pacientes) ; imagen en vidrio deslustrado se evidenció en un 8.8% (15 pacientes) de igual forma en menor porcentaje se encontraron la presencia cavernas y atelectasias en un 4.7% (8 pacientes) y 4.1% (7 pacientes) encontraron resultados normales en la exploración radiológica que corresponde a 49 pacientes.(Tabla 11).

En relación a estudios ultrasonográficos se encontró que el 48.5% del total presentaban hepatoesplenomegalia que corresponde a 83 pacientes; la hepatomegalia sola estuvo presente en el 29.2% (50 pacientes); mientras que la esplenomegalia sola se encontró en el 9.4% que corresponde a 16 pacientes; un 12.9% que representa a 22 pacientes se encontró el estudio ultrasonográficos normal. (Tabla 12).

Estos hallazgos en los estudios complementarios tanto imagenológicos como de laboratorio, concuerdan con lo encontrado por Rodríguez y Arathoon en un estudio realizado en el Hospital Zacapa de Guatemala en el 2013, en donde las alteraciones radiológicas estuvieron presentes en el 85% de los pacientes siendo el patrón micronodular el más frecuente encontrado que coincide con el patrón radiológico más frecuente encontrado en nuestro estudio. Además, en dicho estudio realizado en Guatemala se encontró alteración en la biometría hemática en el 56%, así como trastornos en las pruebas de función hepática en un 54% siendo estos hallazgos similares a los encontrados en el presente estudio.

Los exámenes de laboratorio constituyen una herramienta de apoyo diagnóstico para el abordaje optimizado de los pacientes con Histoplasmosis, estos nos permiten evaluar cómo se encuentra el organismo en relación a su patología de base y de las infecciones oportunistas; las cuales en muchas ocasiones se encuentran alteradas por patologías no infecciosas

Como se resalta en los resultados los estudios de imágenes son de ayuda complementaria pero no logran el sustento estadístico para formar parte de la definición de caso de histoplasmosis diseminada que tiene la mayor mortalidad y complejidad dentro del manejo, en muchas ocasiones el médico puede detenerse en la sospecha sin darle suficiente peso a los datos clínicos, que en semiología médica siempre aportan entre el 85 a 90% de la integración de un diagnóstico presuntivo.

Considerando las variables prueba de antígeno en orina y marcadores clínicos de sospecha de Histoplasmosis (tos, fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia), se realizó un estadístico Phi, que es una medida de asociación entre variables dicotómicas basada en el estadístico chi cuadrado de Pearson, obteniendo un valor de 0.336 con una significancia de 0.000 menor a 0.052 por tanto se rechaza la hipótesis de independencia entre las variables por tanto se dice que hay dependencia entre las variables, es decir este es el cuadro clínico que está más relacionado con la positividad del antígeno urinario de *Histoplasma spp* en personas con VIH.(Ver tabla 28).

Al tener asociación estadística entre este cuadro clínico y la presencia de antígeno urinario positivo nos indica que es el cuadro más probable relacionado con histoplasmosis diseminada en pacientes con inmunosupresión por VIH y debe ser investigado en estos, teniendo presente la morbilidad y la mortalidad que tiene la falta de diagnóstico de la enfermedad. Esto tiene gran trascendencia en aquellos lugares alejados del país, en donde existe gran dificultad para acceder a los servicios básicos de la salud y en donde muchas veces dicha patología puede pasar desapercibida sino se tiene en consideración, un diagnóstico comienza con una presunción y es a estos pacientes que hay que enviar prueba de antígeno en orina e iniciar tratamientos empíricos, hasta tener la confirmación microbiológica. Hasta no tener disponible la prueba de forma universal en todas las CAI, el entrenamiento a prestadores de salud es muy importante para mejorar el abordaje de pacientes, la data y las estadísticas de país.

Objetivo 3: Relacionar los niveles de CD4 con la positividad del antígeno urinario.

En relación con los niveles de CD4, se encontró en nuestro estudio que el 47.3% de los pacientes presentó valores mayores a 500cel/mm³ (81 ptes), los que tenían menos de 100 CD4 constituyeron el 28.60% del total (49ptes) y aquellos con valores entre 100 a menos de 500 CD4+ correspondió al 23.90%.(41 ptes)(Tabla 7), sin embargo tomando en cuenta aquellos pacientes que tuvieron un resultado positivo del antígeno urinario relacionándolo con los niveles de CD4 se encontró que todos los pacientes con antigenuria positiva tenían valores de CD4 inferiores a 100 células, visto de otro modo del total de pacientes con menos

de 100 CD4 el 91.8% de ellos tuvieron un resultado positivo para el antígeno urinario.(Tabla 29).

Estos datos concuerdan con revisiones a nivel internacional como la realizada en Argentina 2014 por Messina en donde encontró que el 100% de los pacientes con Histoplasmosis presentaban recuentos de linfocitos CD4+ menor a 50 cell/mm³ presentando una evolución desfavorable, esto es similar a lo encontrado por Negroni en Estados Unidos 2017 en donde el 27% de los pacientes con Antigenemia positiva para Histoplasmosis presentaban recuentos de linfocitos CD4 menor a 100 células/mm³.

De igual manera Camarena Karen, demostró en un estudio descriptivo la relación del conteo disminuido de linfocitos CD4 <100 cell/mm³ con la aparición de infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos siendo la histoplasmosis dentro de las infecciones más frecuentes encontradas, en donde el 82% de los casos de histoplasmosis registrados se encontraban con < 100 CD4.

Otro estudio realizado en Guatemala por Rodríguez y Arathoon en pacientes con diagnóstico de Histoplasmosis en el Hospital regional de Zacapa encontró que el 100% de los pacientes presentaban valores de linfocitos CD4+ por debajo de 200 células.

Considerando los datos obtenidos en la presente muestra, se obtuvo un valor de Phi con una significancia de 0.00 lo cual es menor a 0.05 por tanto se rechaza la hipótesis de independencia entre las variables CD4 menores a 100 y Antígeno Urinario, es decir existe dependencia entre las variables estudiadas, luego la relación entre variables se considera fuerte, al obtener un valor de Phi cercano a 1 (0.943).

De esto se puede concluir que existe una fuerte asociación entre el encontrar niveles bajos de linfocitos CD4 menores a 100cell/mm³ y obtener un resultado positivo de antigenuria para *Histoplasma*, lo cual constituye una herramienta fundamental para el abordaje de dicha infección oportunista brindándonos una visión más amplia sobre la respuesta inmunológica del paciente ante dicha entidad y permitirnos el decidir un tratamiento Antifúngico de manera precoz en aquellos casos en los que se sospecha la Histoplasmosis, caso contrario el no tomar una decisión oportuna podría concluir en un desenlace fatal para los pacientes.

Uniendo la asociación entre el cuadro clínico que más se acerca en la positividad del antígeno urinario y los valores de CD4 menores a 100u/L , es el marco más cercano al diagnóstico de histoplasmosis diseminada (antígeno urinario para *Histoplasma capsulatum* positivo), tomando en cuenta que no es una asociación sumatoria sino independiente, la prueba debería ser enviada a pacientes con VIH con cualquiera de las dos condiciones y aún más si ambas están presentes(cuadro clínico y cd4 menos de 100)

Objetivo 4: Describir la evolución de los pacientes con histoplasmosis en el estudio.

En relación con la evolución de los pacientes en el estudio un 90.1% de los que se le realizó el antígeno urinario fue ingresado en la unidad hospitalaria correspondiendo esto a 154 pacientes, de estos el 69.6% (119 pacientes) de los casos estudiados ingresaron en sala general; y el 20.5% (35 pacientes) ingreso en el área de unidad de cuidados intensivos (UCI), únicamente el 9.9% (27 pacientes) no fueron hospitalizados en la unidad, sea esto porque no presentaban cuadro clínico con criterios para ser manejados hospitalariamente o porque las muestras de antigenuria procedían de otras unidades de salud. (Tabla 26).

Esto no está relacionado directamente como requisito para envío de la prueba, todo lo contrario, es el reflejo del avance de la enfermedad y que la mayoría de los pacientes están asistiendo en la categoría C como se menciona previamente, lo que revela los grandes costos al sistema de salud que representa el diagnóstico tardío de la enfermedad.

En relación al tratamiento que fue administrado a los pacientes estudiados se encontró que la **Anfotericina B Deoxicolato** fue administrada en un 24.6% correspondiendo a 42 pacientes; seguida del uso de **Fluconazol** el cual fue usado en el 19.3% (33 pacientes) ; el **Itraconazol** estuvo presente en el 15.8% (27 pacientes) de total; sin embargo un 29.2% (50 pacientes) recibieron otros tratamientos de acuerdo a sus patologías establecidas diferentes a la Histoplasmosis y solamente el 11.1% (19 pacientes) no recibieron ningún tratamiento ya que estos fueron manejados ambulatoriamente por entidades diferentes a la Histoplasmosis y algunos de ellos fueron muestreados mientras llegaban a sus consultas de seguimiento para retirar su terapia antirretroviral.(Tabla 24).

En lo que respecta a la evolución; el tratamiento para pacientes con histoplasmosis se procedió a realizar pruebas de correlación entre el tratamiento y el estado de egreso (vivo o muerto); y se obtuvo que considerando un estadístico V de Cramer, con un valor de 0.195 y una significancia de 0.710 la cual es mayor 0.05 no rechaza la hipótesis de relación entre las variables tratamiento y condición de egreso. Considerando aquellos pacientes diagnosticados con Histoplasmosis pulmonar aguda, (8 pacientes) el 100% de ellos había recibido tratamiento con algún antifúngico, de los cuales el 87.5% (7 ptes) habían logrado sobrevivir; de estos el 12.5% recibió Fluconazol (1 Pte.), el 25% recibió Itraconazol (2 ptes) y 50% recibió Anfotericina B deoxicolato (4ptes), únicamente el 12.5% de los pacientes dentro del grupo que recibió Anfotericina había fallecido.

En el caso de los pacientes diagnosticados con Histoplasmosis pulmonar crónica el 100% de los pacientes recibió tratamiento con Itraconazol de los cuales el

100% logro sobrevivir, esto corresponde a un total de 3 pacientes. De igual manera los pacientes diagnosticados como Histoplasmosis no especificada correspondiente a 4 pacientes, el 75% de ellos recibió tratamiento con Itraconazol y el 25% con Anfotericina B de los cuales el 100% logro sobrevivir y pudieron egresarse satisfactoriamente. (Tabla 30).

Para el grupo de pacientes con histoplasmosis diseminada ; se observa que aquellos pacientes tratados con anfotericina B el 71.4% (15 pacientes) había logrado curarse y egresar de la unidad hospitalaria y el 28.6% (6 pacientes) que recibieron anfotericina habían fallecido ; se observa que el 85.7% de los pacientes con histoplasmosis diseminada que recibió itraconazol sobrevivió, falleciendo únicamente el 14.28% en este grupo(1 Pte.); sin embargo el número de pacientes que lo recibió, fue menor al compararlo con el grupo de paciente al que se le administro anfotericina la cual presenta muchos efectos adversos relacionados con su uso principalmente a nivel de la función renal, estimándose que 6 de cada 10 paciente puede desarrollar falla renal secundaria al uso de anfotericina de acuerdo a las publicaciones de Leenders Ac ; donde comparaba anfotericina B liposomal con anfotericina deoxicolato asociándose estos a menor tolerancia y menos probabilidades de alcanzar el umbral terapéutico. Estos hallazgos son similares a los descritos en el estudio de Rodríguez y Arathoon en Guatemala en donde únicamente el 56% de los casos tratados con Anfotericina lograron egresar satisfactoriamente

Todos estos datos concuerdan con un estudio realizado en abril 2013 en New England Journal of Medicine en donde el 57.14% de los pacientes que habían recibido anfotericina fallecieron (44 pacientes fallecidos de un total de 77 que fueron tratado con anfotericina), sin embargo, estos estudios toman en cuenta la anfotericina liposomal que es menos tóxica y pudiese llevar a mejores resultados que los encontrados en nuestra revisión. Dicho estudio de NEJM reveló una muy discreta disminución de discapacidad o muerte a los 6 meses a favor de Anfotericina b más flucitosina que con Anfotericina sola (Hazard ratio 0.55 vs. Hazard ratio 0.56). (Derek, 2014).

Del total de casos estudiados el 94.2% (161pts) lograron sobrevivir; y solamente el 5.8%(10ptes) fallecieron durante su hospitalización. (Tabla 25).

El 93.6% (160 pacientes) presentaron mejoría clínica durante su terapia; el 5.8% tuvo falla del tratamiento correspondiendo a 10 pacientes; únicamente el 0.6% (1 paciente) tuvo abandono hospitalario. (Tabla 27).

Los datos generales de la evolución de todos los pacientes incluidos en el estudio señalan como las intervenciones médicas y la atención de calidad puede hacer la diferencia en el paciente inmunocomprometido por VIH, y esto debe ser tomado en cuenta en el entrenamiento en otras unidades asistenciales cuando formamos proveedores de salud dentro de los equipos multidisciplinarios de atención a PVIH.

Objetivo 5: Conocer el porcentaje de letalidad de la histoplasmosis diseminada de los pacientes en estudio.

Se realizaron cálculos estadísticos considerando todas las formas de presentación de la histoplasmosis descrita, encontrándose una mortalidad del 5.84%. En relación a las formas diseminadas de la histoplasmosis se encontró que el 73.3% tuvo como condición de egreso un resultado positivo es decir lograron salir vivos, en contraste con un 26.7% que resultaron fallecidos siendo el porcentaje de letalidad para la histoplasmosis diseminada de 26.6% y de letalidad global de 20%.

Dicha tasa es mucho menor a la registrada en el estudio de Mejía Villatoro realizado en Guatemala 2012 en donde se encontró que la tasa global de letalidad fue de 58%; sin embargo, en el estudio realizado por Negroni en los EE. UU. 2017 se encontró que la tasa global de letalidad fue mucho menor estableciéndose en un 12%.

Estas variaciones en cuanto a porcentajes de letalidad se ven influenciados por la falta de diagnósticos oportunos y tempranos tanto del VIH que es avanzado en la mayoría de los casos como de la infección fúngica per se, por lo que se considera necesario hacer más búsqueda activa, ampliar la vigilancia, usar la definición clínica de sospecha con el objetivo de que el personal de salud considere la posibilidad de hongos y no solamente tuberculosis en los pacientes con VIH, sobre todo influir positivamente para evitar diagnósticos tardíos y evoluciones desfavorables.

Conclusiones:

1. De un total de 171 pacientes se encontró un porcentaje de positividad del antígeno urinario de *Histoplasma capsulatum* en 45 pacientes para un porcentaje de 26% de carga de Histoplasmosis.
2. El cuadro clínico que mejor predice la positividad del antígeno urinario de *Histoplasma capsulatum* es la asociación de tos, fiebre, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia con asociación estadísticamente significativa.
3. Los pacientes con CD4 menor de 100 tienen una asociación estadísticamente significativa con la positividad del antígeno urinario de *Histoplasma capsulatum*.
4. En relación a todas las formas de presentación de la histoplasmosis descrita, se encontró una mortalidad del 5.84%, en las formas diseminadas de la histoplasmosis se encontró que el 73.3% egresaron vivos, en contraste con un 26.7% que resultaron fallecidos siendo el porcentaje de letalidad para la histoplasmosis diseminada de 26.6% y de letalidad global de 20%.

Recomendaciones:

Al Ministerio de Salud:

1. Mantener la vigilancia centinela en el Hospital Antonio Lenin Fonseca y ampliarla a otros centros regionales para mejorar la casuística y lograr abarcar mayor población.
2. Mantener la provisión de antígeno urinario para *Histoplasma capsulatum* a ser usado en aquellos pacientes con diagnóstico presuntivo de Histoplasmosis
3. Entrenar a los prestadores de servicios en las definiciones clínicas presuntivas de sospecha de Histoplasmosis y el uso de terapia anti fúngica precoz.
4. Garantizar la dotación de antifúngicos en los diferentes centros de atención donde se atienden personas con VIH tanto para el uso intravenoso como en el seguimiento ambulatorio.
5. Actualización de las guías de tratamiento y abordaje integral de PVIH con la inclusión de tratamiento de infecciones oportunistas más frecuentes como las infecciones fúngicas.
6. Capacitaciones a prestadores de servicios con rotaciones clínicas (pasantías) en la clínica de atención integral que cuenta con el personal humano (EMD) dispuesto a la socialización de experiencias y capacidades con los prestadores de salud.

A la Clínica de atención integral HEALF:

1. Mantener la vigilancia activa de los casos de Histoplasmosis y enriquecer la experiencia nacional, mediante la socialización de los resultados.
2. Integrar al laboratorio en la diseminación de los resultados de análisis de intervenciones de mejoría de los procesos operativos en la unidad.

A las asociaciones de personas con VIH:

1. Insistir en la utilización de técnicas innovadoras de búsqueda temprana de VIH que sean apoyadas por el Ministerio de Salud como el autotesteo, la notificación de parejas y apoyar la vinculación temprana de las personas diagnosticada con la enfermedad para evitar la aparición de infecciones oportunistas asociadas a la inmunosupresión, así como el inicio de TAR universal y rápido en los diagnosticados.

Referencias Bibliográficas:

Arenas GR. *Micología Médica Ilustrada*. Ciudad de México: Mc Graw - Hill Interamericana; 2003.

Axel Rs, Hernández B, Rodríguez M, Romero H. Comparación del método de hemocultivo convencional con el de lisis/centrifugación modificado para el diagnóstico de fungemias. *Rev. Iberoam Micol*. 2014; 21:198-201.

Baddley JW, Sankara IR, Rodríguez JM, Pappas PG, Manny 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; 62:151-6.

Bonifaz. *Micología Médica Básica*. Ciudad de México: Editorial Méndez Cervantes; 2000.

Buitrago MJ, Gomez-Lopez A, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Evaluación de una técnica de PCR cuantitativa para el diagnóstico clínico de la histoplasmosis importada. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2017; 25:16-22.

Camarena Karen, Pascale Juan Miguel. Relación del conteo disminuido de linfocitos CD4+ con la aparición de infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos, Panamá, 2017).

Cano MV, Hajjeh RA. The epidemiology of histoplasmosis: a review. *Semin Respir Infect*. 2001; 16:109-18.

Carter DA, Taylor JW, Dechairo B, Burt A, Koenig GL, White TJ, Amplified single-nucleotide polymorphisms an (GA), microsatellite marker reveal genetic differentiation between populations of *Histoplasma capsulatum* from the Americas. *Fungal Genet Biol*. 2011; 34: 37-48.

Centers for Disease Control (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2007; 36 Suppl 1:1S-15S.

Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol.* 2011; 49:785-98.

Colombo AL, Tob A, Tellez FQ, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America *Medical Mycology.* 2010.

Corti ME, Negroni R, Esquivel P, Villafañe MF. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA: análisis epidemiológico, clínico, microbiológico e inmunológico de 26 pacientes. *Enf Emerg.* 2004; 6:8-15.

Couppie P, Aznar C, Carme B, Nacher M. American histoplasmosis in developing countries with a special focus and patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2006; 19; 443-9.

Darling ST. The morphology of the parasite (*Histoplasma capsulatum*) and the lesions of histoplasmosis, a fatal disease of tropical America. *J Exp Med.* 2009; 11:515-31.

Deepe GS. *Histoplasma capsulatum*. En: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases.* 7.^a ed. United States: Elsevier; 2010. p. 3305-18.

Derek J Sloan. Victoria Parris. Tropical and infectious Disease Unit, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, epidemiology and therapeutic options. UK. Mayo 2014.

Eiler A, Bertilsson S. Detection and quantification of *Vibrio* populations using denaturant gradient gel electrophoresis. *J Microbiol Methods.* 2006; 67: 339-48

Emmons CW. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. *Public Health Rep.* 2009; 64:892-6

Flori P; Bellete B, Durand F, Raberin H, Cazorla C, Hafid J, et al. Comparison between real-time PCR, conventional PCR and different staining techniques for diagnosis *Pneumocystis jirovecii* pneumonia from bronchoalveolar lavage specimens' *Med Microbiol.* 2014; 53:603-7.

Guías clínicas para la prevención y tratamiento de las infecciones oportunistas en adultos y adolescentes con VIH.info SIDA 12 de Julio 2018.

Gill D, Dean R, Virk J, Lyons M, Hess M. Unusual presentation of disseminated histoplasmosis. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 66.

Gómez BL, Figueroa JI, Hamilton AJ, Ortiz BL, Robledo MA, Restrepo A, et al. Development of a novel antigen detection test for histoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2008; 35: 2618-22

Goodwin R, Loyd JE, DES Perez RM. Histoplasmosis in normal hosts. (Medicine Baltimore), 2005; 60:231-66.

Guimaraes AJ, Nosanchuk JD, Zancope-Oliveira MR, Diagnosis of Histoplasmosis. Brazilian J Microbiol. 2006; 37: 1-13.

Jeven M, Goosseens H. Relevance of nucleic acid amplification techniques for diagnosis of respiratory tract infections in the clinical laboratory: Clin Microbiology Rev. 2011; 10: 242-56.

Kasuga T, White TJ, Koenig G. M.C. Ewen J, Restrepo A, Castaneda E, et AL Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. Mol Ecol. 2013; 12(12): 3383-3401.

Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. Clin Microbiol Rev. 2007; 20:115-32. 17.

Kauffman CA. Histoplasmosis. Clin Chest Med. 2009; 30:217-225.

Knox KS, Hage CA. Histoplasmosis. Proc Am Thorac Soc. 2010; 7:169-72.

Kauffman CA. Treatment of the Midwestern endemic mycoses, blastomycosis and histoplasmosis. Curr Fungal Infect Rep 2017: 1-8.

Kricka LJ, Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. Clin Chem. 2009.

López CE. Dimorfismo y patogenia del *Histoplasma capsulatum*. Rev. Argent Microbiol. 2006; 38(4):235-42.

L.V.Gómez-Santana. A.C.Torrea .V.I.VolonteribB. Actas Dermo-Sifiliográficas, Available online 6 December 2017.

López de Munain. Incidencia de la infección por VIH en las comunidades autónomas de las sociedades española. Madrid-España, agosto 2006.

Matos-Guedes HL, Guimaraes AJ, Muñiz MM, Pizzini CV, Hamilton AJ, Peralta JM, et al. PCR assay for identification of *Histoplasma capsulatum* based on the nucleotide sequence of the M antigen Clin Microbiol. 2013; 41: 535-9.

Megan L, Woods JP. RNA interference-Mediated Silencing of the YPS3 Gene of *Histoplasma capsulatum* Reveals Virulence's Defects. Infect Immun, 2007; 75(6).

Mejía Villatoro Carlos, Mazariegos Joel, Caracterización de la Histoplasmosis en pacientes adultos realizado en el Hospital Roosevelt, Guatemala periodo 2006 a 2012.

Messina F. Histoplasmosis en pacientes con SIDA sin manifestaciones tegumentarias. Hospital F Muñiz, Facultad de medicina, Argentina 2014).

Moreno-Cuerda, M. Morales Conejo y R. Rubio. Caracterización de los pacientes hospitalizados en Hospital G Marañón, España 2006.

Muniz MM, Pizzini C, Peralta JM, Reiss E, Zancope-Oliveira RM, Genetic diversity of *Histoplasma capsulatum* strains isolated from soil, animals , and clinical specimens in Rio de Janeiro State, Brazil, by a PCR-based random amplified polymorphic DNA assay . *J Clin Microbiol.*2011; 39:4487-94.

Muñoz C, Cano LE, González A. Detection and identification of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*: from conventional to molecular methods. *Infection.* 2010; 14:S145-58.

Muñoz C, Gómez BL, Tobon A, Arango K, Restrepo A, Correa MM, et al. Validation and clinical application of *Histoplasma capsulatum* in human specimens in Colombia, South America. *Clin Vacc Immunol*, 2010; 17: 62-67.

Negrón R. A. Classical histoplasmosis in the immunosuppressive patient, United States, 2017.

Negrón R, Helon SH, López G, Robles AM, Arrechavala AI, Bianchi MH. Interrupción de la profilaxis secundaria anti fúngica en la histoplasmosis asociada a sida. *Rev. Iberoam Micol.* 2004; 21:75-8.

Ordoñez A, Tobon A, Arango M, Tabares A, De Bedout C, Gómez B. et al. Brotes de Histoplasmosis registrados en el área andina colombiana. *Biomédica* 2009; 17: 105.111.

Rebollo M J, Garrido SJ, Folgueira D, Palenque E, Díaz-Pedroche C, Lumbreras C, et al. Blood and urine samples as useful sources for the direct detection of tuberculosis by polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006; 56:141-6.

Restrepo A. Histoplasmosis. En: Restrepo A, Robledo J, Leiderman E, Restrepo M, Botero D, Bedoya VI, editors. *Enfermedades Infecciosas*. 6ª edición. Medellín: Fondo Editorial CIB; 2013. P316-26.

Reyes M, Arenas L, Pichardo P. Histoplasmosis cutánea y SIDA. *Gac Med Mex.* 2003; 139(3):270-5.

Rodríguez Erick, Arathoon Eduardo. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Histoplasmosis que asistieron a la clínica de atención integral del Hospital Regional de Zacapa, Guatemala abril 2013

Rodríguez G, Motta A, Ordóñez N. Estudio histopatológico de 19 biopsias cutáneas de pacientes con sida e histoplasmosis diseminada. *Biomédica* 2001; 21: 107-15.

Saco M F. Disseminated cutaneous histoplasmosis with laryngeal involvement in a setting of immune reconstitution inflammatory syndrome. *S Afr J HIV Med* 2017; 18: a693.

Sánchez G, Coronado X, Zulantay J, Apt W, Gajardo M, Solari S et al. Monitoring the efficacy of specific treatment in chronic chagas disease by polymerase chain reaction and flow cytometry analysis. *Parasite* 2005; 12:353-7

Scheel CM, Samayoa B, Herrera A, Lindsley MD, Benjamin L, Reed Y, et al. Development and evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay to detect *Histoplasma capsulatum* antigenuria in immunocompromised patients. *Clin Vacc Immunol*. 2009; 16:852-858.

Simon S, Veron V, Boukhari R, Blanchet D, Aznar C, Detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in human samples by real-time polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis*.2010; 66:268-273.

Taylor ML, Chavez-Tapia CB, Rojas-Martinez A, del Rocio Reyes-Montes M, del Valle MB, Zuniga G. Geographical distribution of genetic polymorphism of the pathogen *Histoplasma capsulatum*. 2016

Taylor MI, Ruiz-Palacios Gm, Reyes-Montes MR, Rodriguez-Arellanes G, Carreto –Binaghi –Carreto LE, Duarte-Escalante et al. Identification of the infectious source of an unusual outbreak of histoplasmosis in a hotel Acapulco, state of Guerrero, Mexico.*FEMS Immunol Med Microbiol*. 2005; 45:435-41.

Tobón AM, Agudelo CA, Rosero DS, Ochoa JE, De Bedout C, Zuluaga A, et al. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 73:576-82.

Ueda y, Sano A, Tamura M, Inomata T, Kamei K, Yakoyama K, et al. Diagnosis of histoplasmosis by detection of the internal transcribed spacer region of fungal rRNA gene from a paraffin-embedded skin sample from a dog in Japan. *Vet Microbiol* 2013; 94: 219-224.

Valladares G, Alteraciones neurocognitivo relacionadas con la infección por VIH, Managua 2011.

Velásquez M, Incidencia y evolución de la criptococosis en pacientes con VIH atendidos o referidos a la clínica de atención integral de personas con VIH del Hospital Antonio Lenin Fonseca, Managua, 2017.

Velásquez Uribe G, Rueda ZV, Vélez LA, Aguirre DC, Gómez Arias RD. Histoplasmosis en pacientes con sida: Un estudio de cohorte en Medellín, Colombia. *Infection*. 2010; 14:S99-106.

Wheat J Endemic mycoses in AIDS: a Clinical review. *Clin microbial Rev*2008. 8: 146-59.

Wheat JL Histoplasmosis a reviews for clinicians from non-endemic áreas.*Mycoses*.2006; 49:274-82.

Wheat LJ, Slama TG, Eitzen HE, Kohler RB, French ML, Biesecker JL. A large urban outbreak of histoplasmosis: clinical features. *Ann Intern Med.* 1981; 94:331-7.

Wheat L Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am.* 2003; 17: 1-19.

Wheat LJ, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, et al. Practice guidelines for the management of patients with Histoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 2010; 30:688-95.

Wheat LJ. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends in Microbiol.* 2003, 11: 488-94.

Wheat LJ, Improvements in diagnosis of histoplasmosis. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 6: 1207-21.

Weydert JA, Van Natta TL, DeYoung BR, Comparison of fungal culture versus surgical pathology examination in the detection of *Histoplasma* in surgically excised pulmonary granulomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131:780-3.

Wheat LJ, Nonculture diagnostic methods for invasive fungal infections. *Curr Infect. Dis Resp.* 2007; 9:465-71.

Zancope-Oliveira RM, Silva PM, Medeiros M. Genetic diversity of *Histoplasma capsulatum* strains in Brazil. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2015; 45 443-9.

Tablas y Gráficos:

Frecuencias

Estadísticos

Edad

N	Válido	171
	Perdidos	0

Estadísticos

		Escolaridad	procedencia	Sexo	Factores de riesgo	Comorbilidades
N	Válido	171	171	171	171	171
	Perdidos	0	0	0	0	0

Estadísticos

		infección fúngica previa	Exp radiológica	Ultrasonografía	Manifestaciones Generales
N	Válido	171	171	171	171
	Perdidos	0	0	0	0

Estadísticos

		Síntomas Respiratorios	Manifestaciones Gastrointestinales	Manifestaciones Dermatológicas	Manifestaciones Neurológicas.
N	Válido	171	171	171	171
	Perdidos	0	0	0	0

Estadísticos

		Manifestaciones Inmunológicas.	Exámenes de Laboratorio.	Resultados de Punción Lumbar	Tipo de Infección por Histoplasma
N	Válido	171	171	171	171
	Perdidos	0	0	0	0

Tabla de frecuencia:

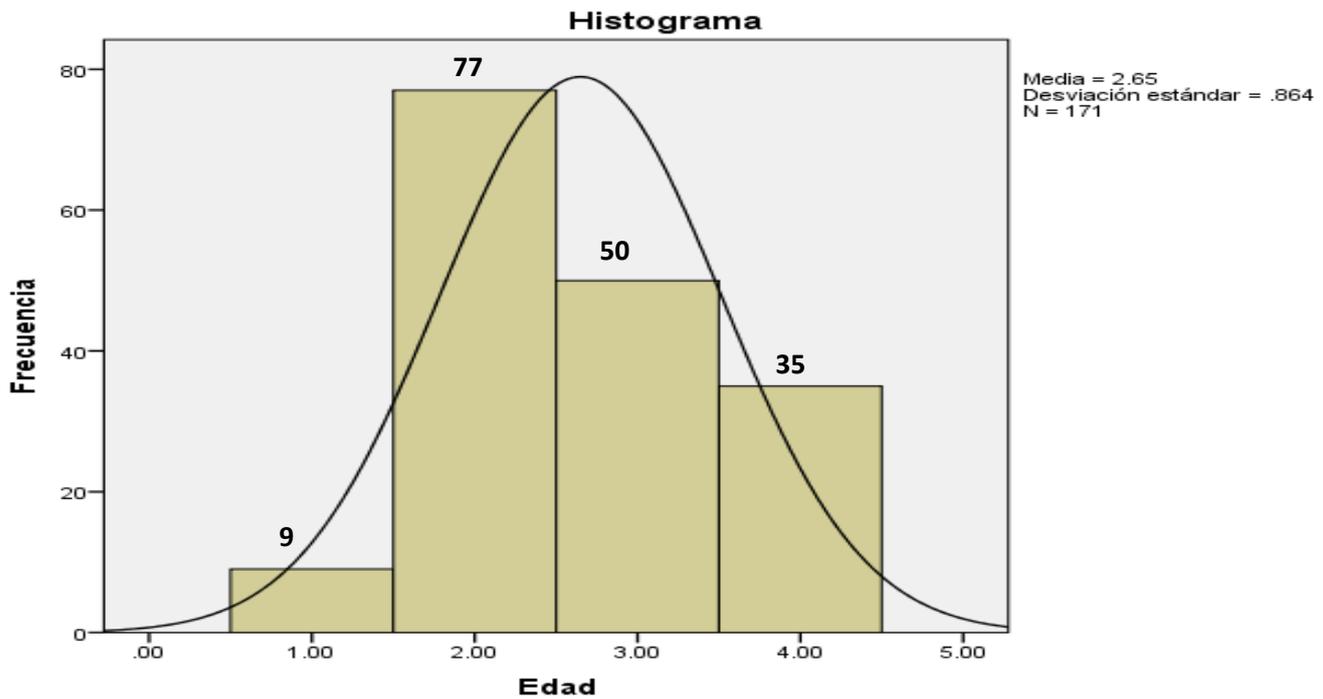
Tabla No. 1:

Edad de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

Edad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 15-20	9	5.3	5.3	5.3
21-35	77	45.0	45.0	50.3
36-45	50	29.2	29.2	79.5
>45	35	20.5	20.5	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 1.

Edad de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171.



Fuente: Tabla No. 1.

Tabla 2:

Escolaridad de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Analfabeta	19	11.1	11.1	11.1
Alfabetizado	37	21.6	21.6	32.7
Primaria Completa	18	10.5	10.5	43.3
Primaria Incompleta	14	8.2	8.2	51.5
Secundaria Incompleta	22	12.9	12.9	64.3
Bachiller	23	13.5	13.5	77.8
Técnico	25	14.6	14.6	92.4
Universitario.	13	7.6	7.6	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 2.

Escolaridad de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

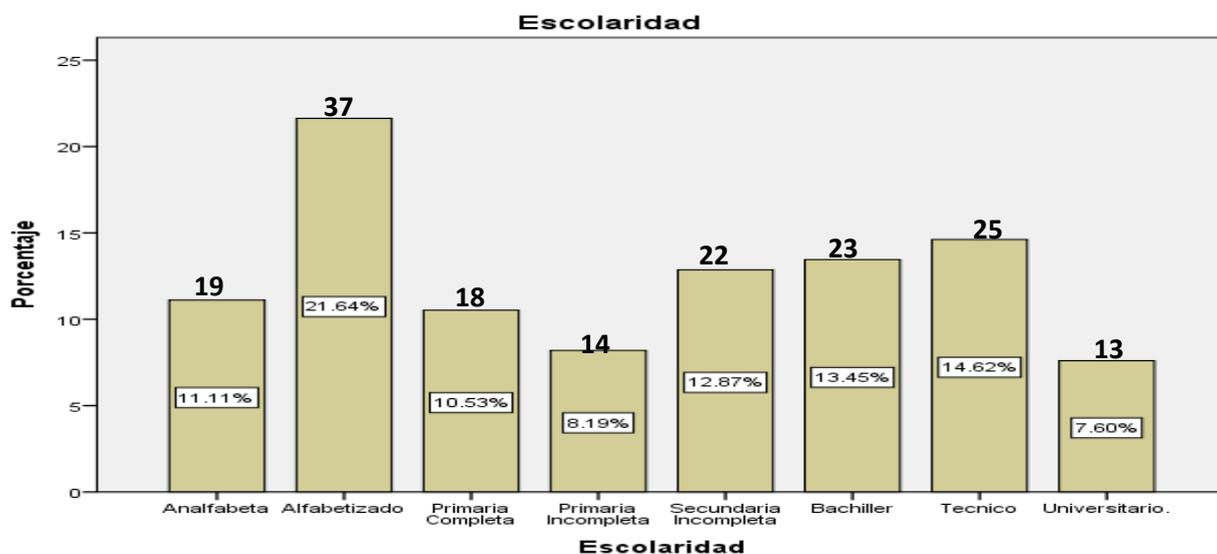


Tabla No. 3.

Procedencia de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido urbano	100	58.5	58.5	58.5
Rural	71	41.5	41.5	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 3.

Procedencia de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

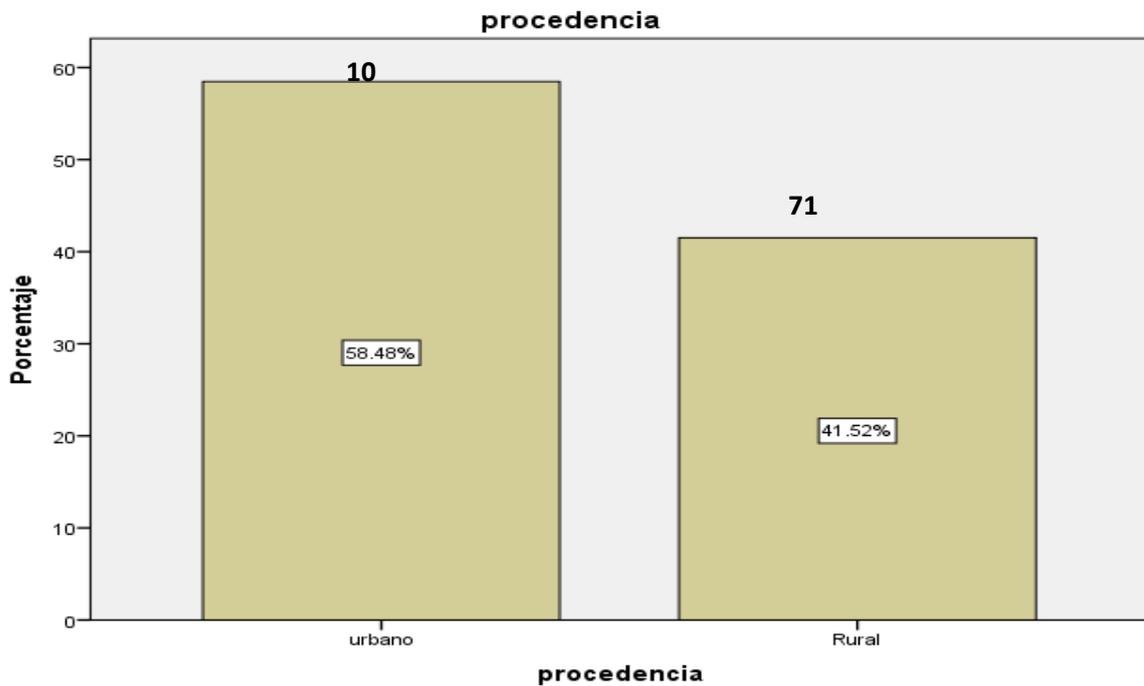


Tabla No. 4.

Sexo de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Femenino	41	24.0	24.0	24.0
	Masculino	130	76.0	76.0	100.0
	Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 4.

Sexo de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

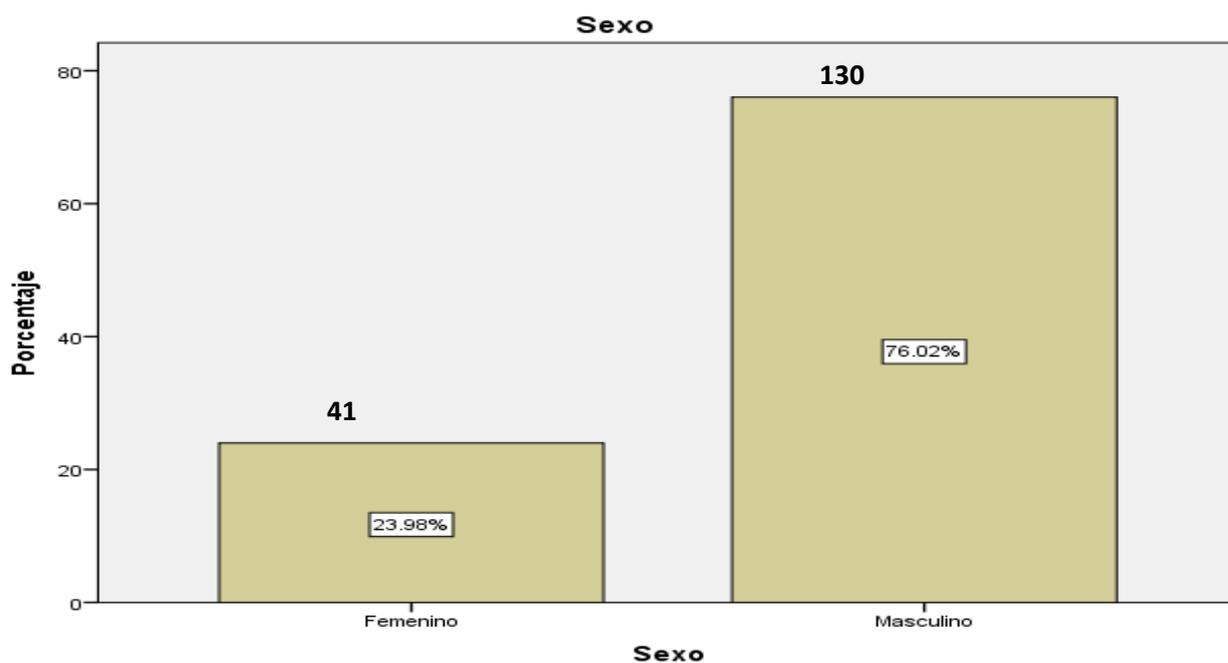


Tabla No. 5.

Factores de riesgo de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido si	134	78.4	78.4	78.4
no	37	21.6	21.6	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 5.

Factores de riesgo de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

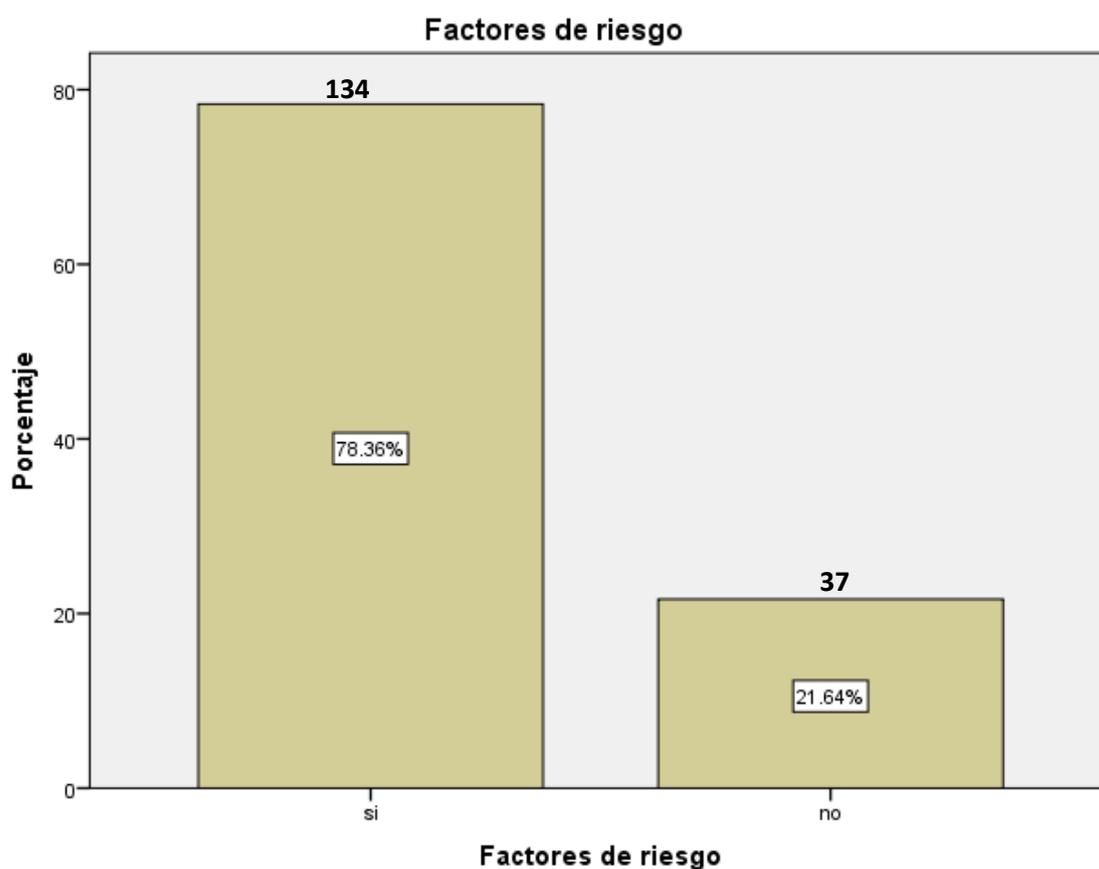


Tabla No. 6.

Comorbilidades de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Diabetes	25	14.6	14.6	14.6
EPOC	34	19.9	19.9	34.5
Tuberculosis	36	21.1	21.1	55.6
Cáncer	3	1.8	1.8	57.3
Uso de esteroides	2	1.2	1.2	58.5
Ninguna	61	35.7	35.7	94.2
Otras	10	5.8	5.8	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 6.

Comorbilidades de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

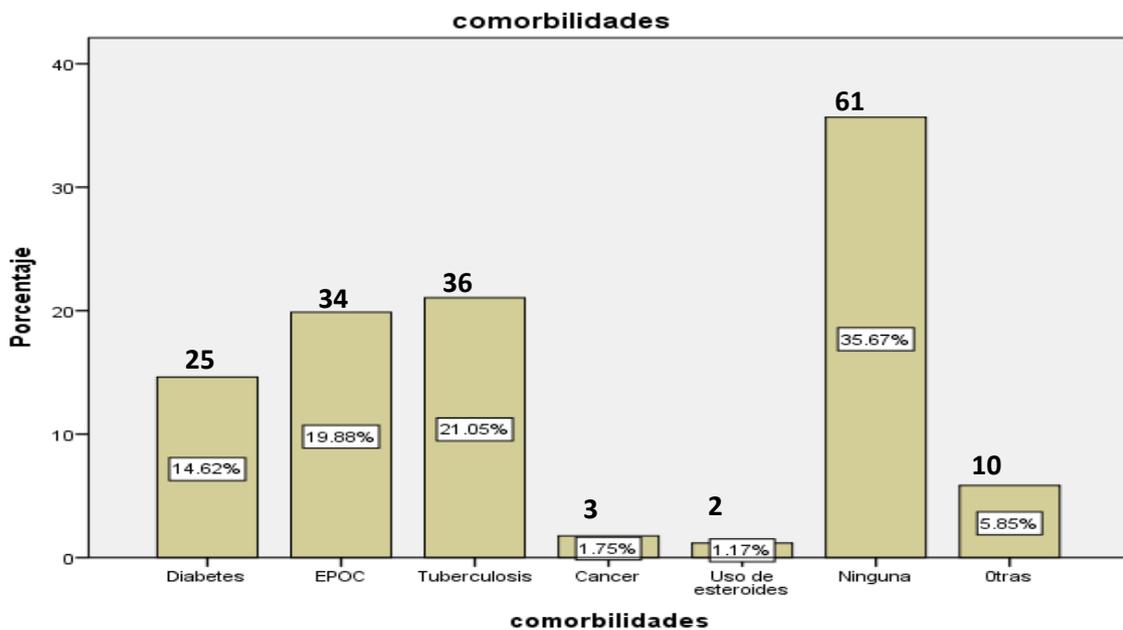


Tabla No. 7.

Recuento de CD4+ de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado
< 100 CD4	49	28.6 %	28,6%	28.6%
100 a 499 CD4	41	23.9 %	23.9%	52.5%
>500 CD4	81	47.3%	47.3%	100 %
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 7.

Recuento de CD4+ de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

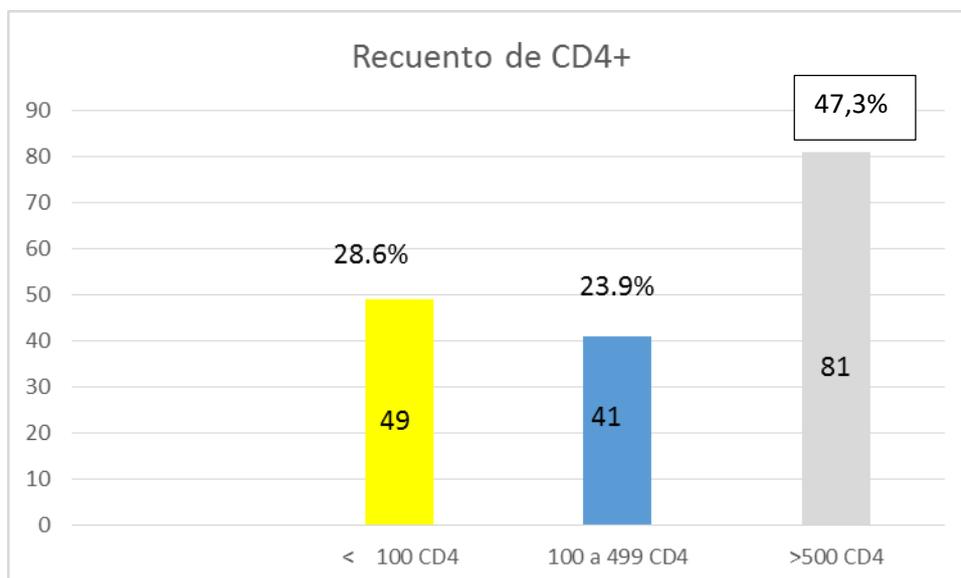


Tabla No. 8.

Carga Viral de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado
$\geq 100,000$	43	25.1	25.1	25.1
10,000 - 99,000	62	36.3	36.3	61.4
$< 10,000$	66	38.6	38.6	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No.8.

Carga viral de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

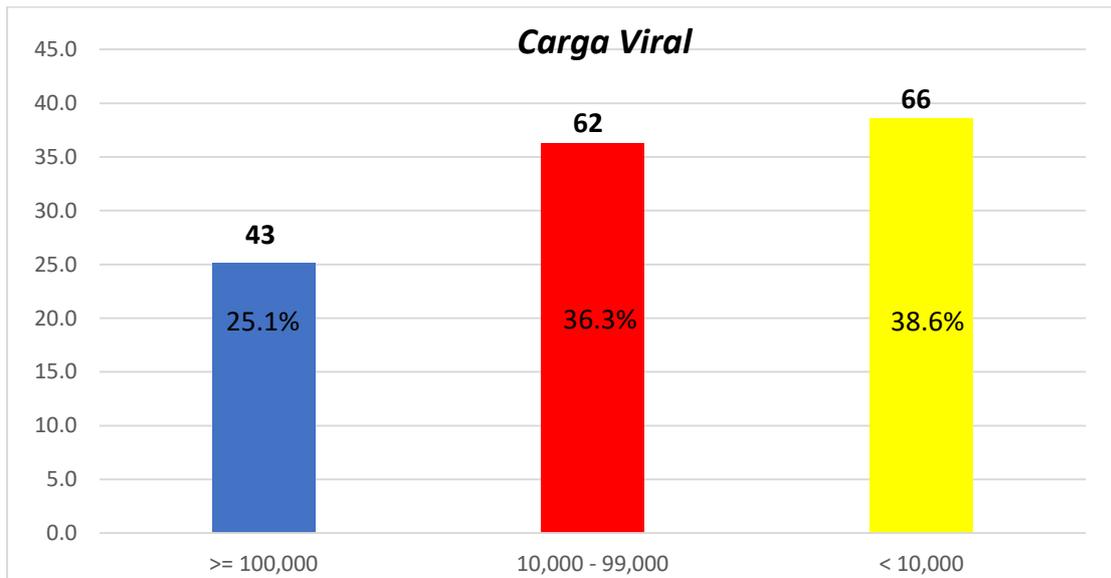


Tabla No. 9.

Categoría Clínica de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado
A	2	1.2	1.2	1.2
B	46	26.9	26.9	28.1
C	123	71.9	71.9	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 9.

Categoría clínica de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

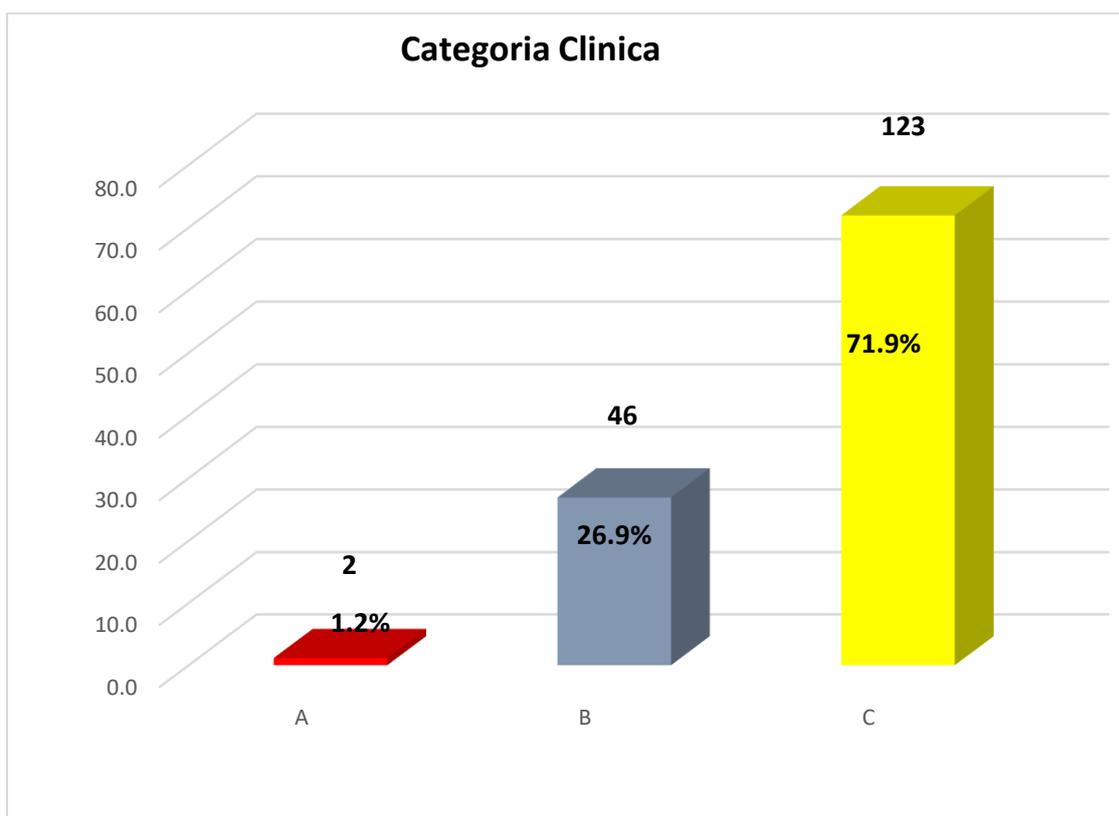


Tabla No. 10.

Infección fúngica previa de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Histoplasmosis	21	12.3	12.3	12.3
criptococosis	21	12.3	12.3	24.6
candidiasis	60	35.1	35.1	59.6
otros	44	25.7	25.7	85.4
Ninguna	25	14.6	14.6	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Grafico No.10.

Infeccion fungica previa de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

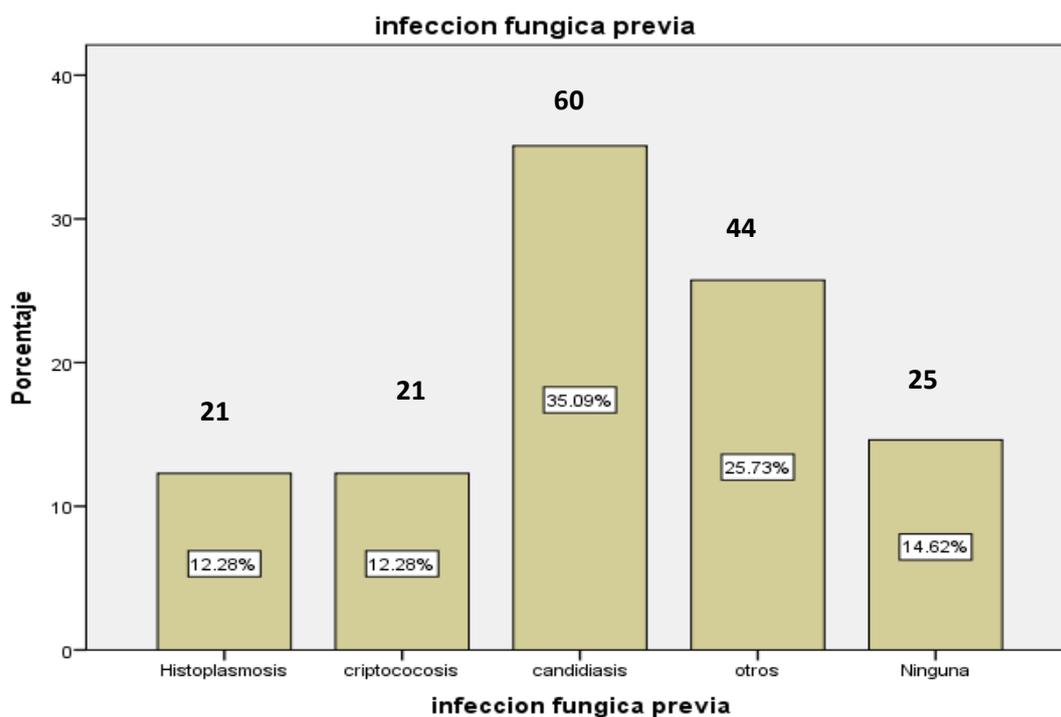


Tabla No. 11.

Exploración radiológica de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Infiltrados alveolares	6	3.5	3.5	3.5
Infiltrados Reticulonodulares difuso	28	16.4	16.4	19.9
Patrón Micro nodular	34	19.9	19.9	39.8
vidrio Deslustrado	15	8.8	8.8	48.5
Granulomas Calcificados	24	14.0	14.0	62.6
Cavernas	8	4.7	4.7	67.3
Atelectasias	7	4.1	4.1	71.3
Normal	49	28.7	28.7	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No.11.

Exploración radiológica de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

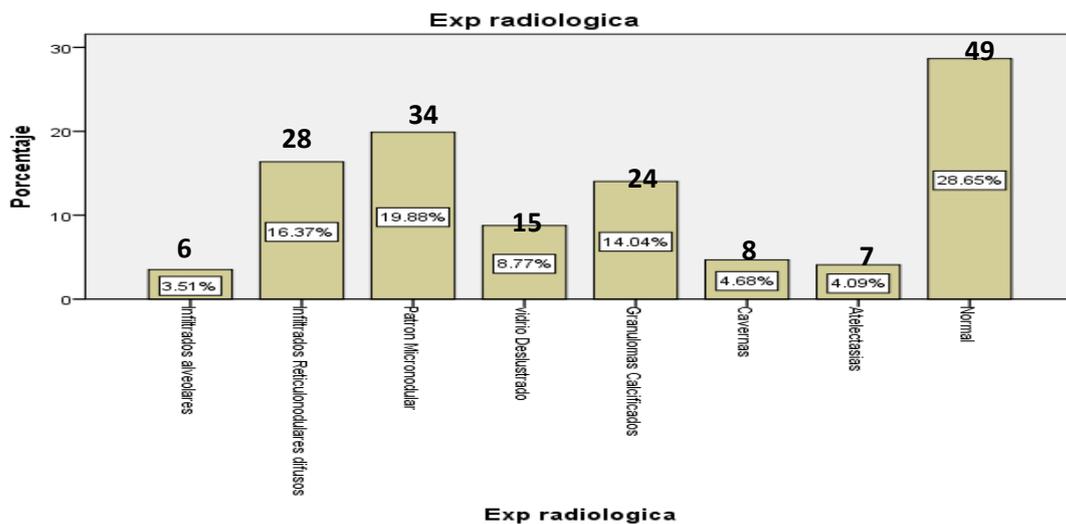


Tabla No. 12.

Ultrasonografía de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Normal	22	12.9	12.9	12.9
Hepatomegalia	50	29.2	29.2	42.1
Esplenomegalia	16	9.4	9.4	51.5
Hepatoesplenomegalia	83	48.5	48.5	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No.12.

Ultrasonografía de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

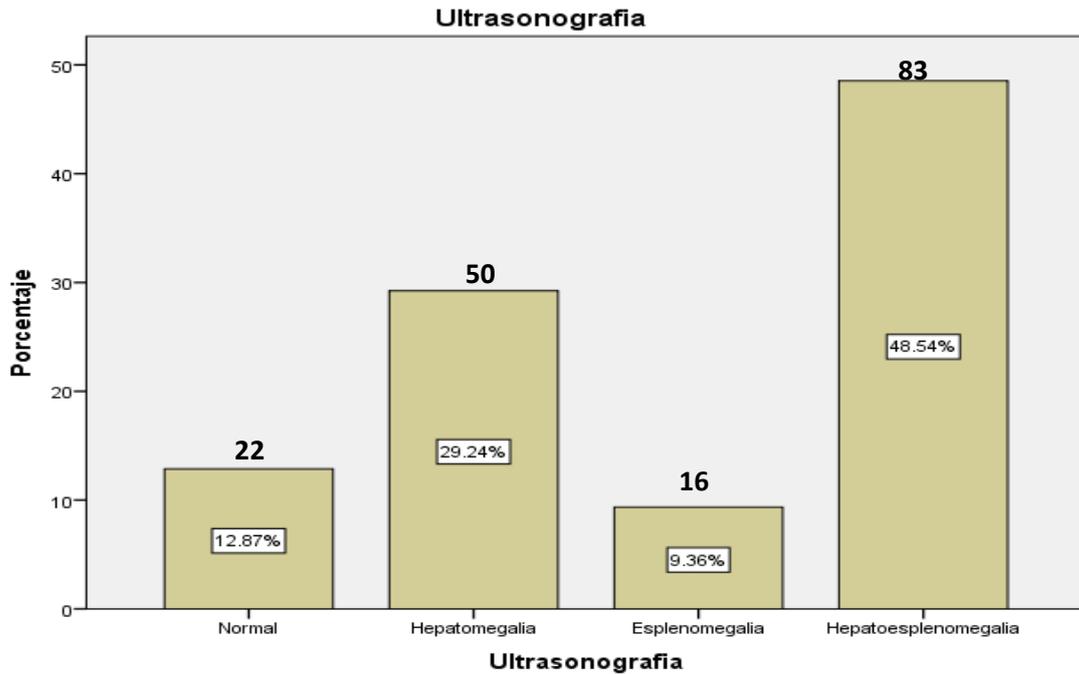


Tabla No. 13.

Manifestaciones Generales de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Fiebre	20	11.7	11.7	11.7
Cefalea	25	14.6	14.6	26.3
Pérdida de Peso	22	12.9	12.9	39.2
Síndrome de Desgaste	25	14.6	14.6	53.8
Todos los síntomas Generales	79	46.2	46.2	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 13.

Manifestaciones generales de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

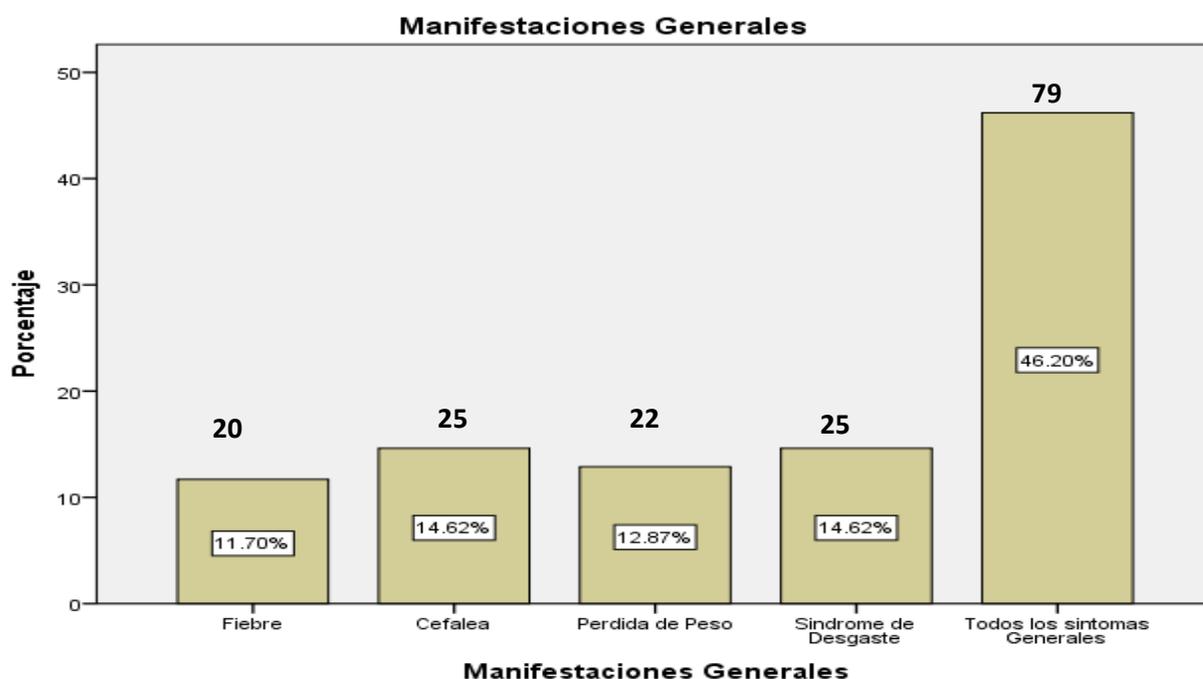


Tabla No.14.

Síntomas Respiratorios de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Tos	67	39.2	39.2	39.2
Disnea	18	10.5	10.5	49.7
Expectoración	7	4.1	4.1	53.8
Todos los síntomas Respiratorios.	35	20.5	20.5	74.3
Ninguno	44	25.7	25.7	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 14.

Síntomas respiratorios de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

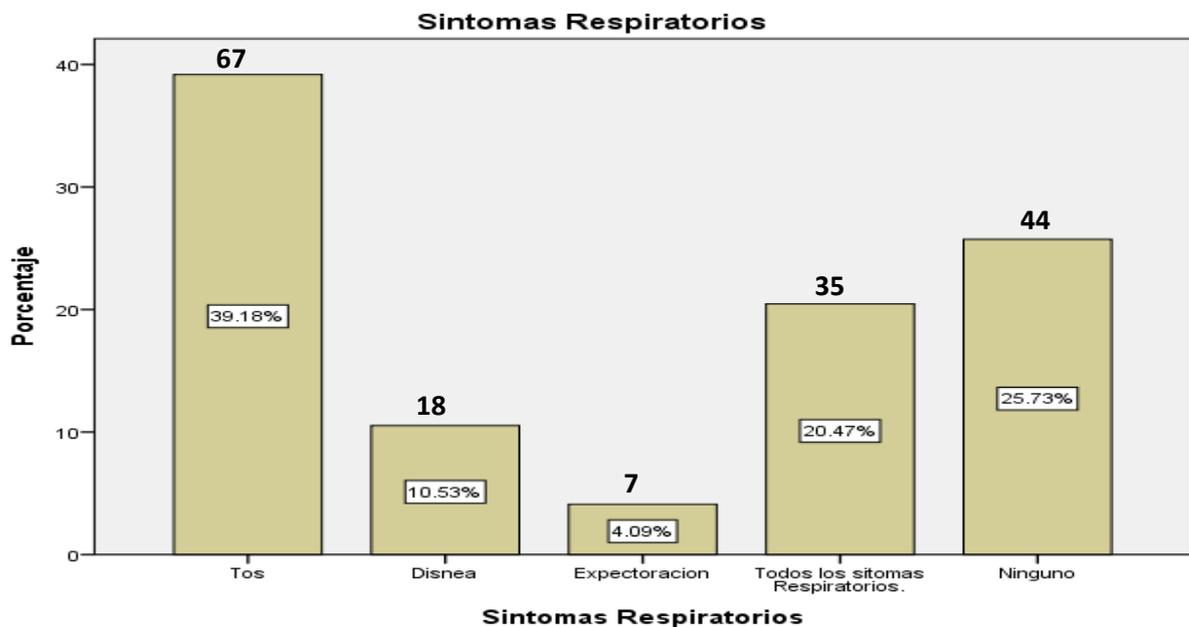


Tabla No.15.

Manifestaciones Gastrointestinales de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Vómitos	35	20.5	20.5	20.5
Diarrea	47	27.5	27.5	48.0
Dolor Abdominal	24	14.0	14.0	62.0
Hepatomegalia	1	.6	.6	62.6
Todos	9	5.3	5.3	67.8
Ninguno	55	32.2	32.2	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No.15.

Manifestaciones Gastrointestinales de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

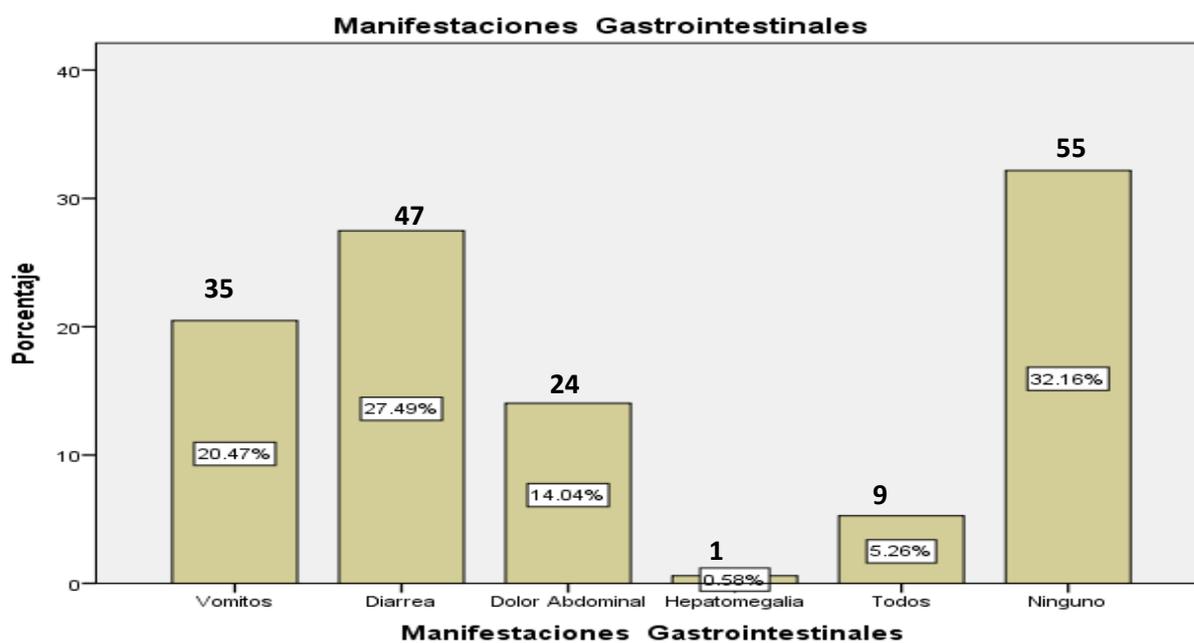


Tabla No.16.

Manifestaciones Dermatológicas de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018.

N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Ulceras	31	18.1	18.1	18.1
Otras lesiones en Piel	25	14.6	14.6	32.7
Lesión de Mucosa Oral y otras mucosas	67	39.2	39.2	71.9
Ninguna	48	28.1	28.1	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No.16.

Manifestaciones Dermatológicas de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

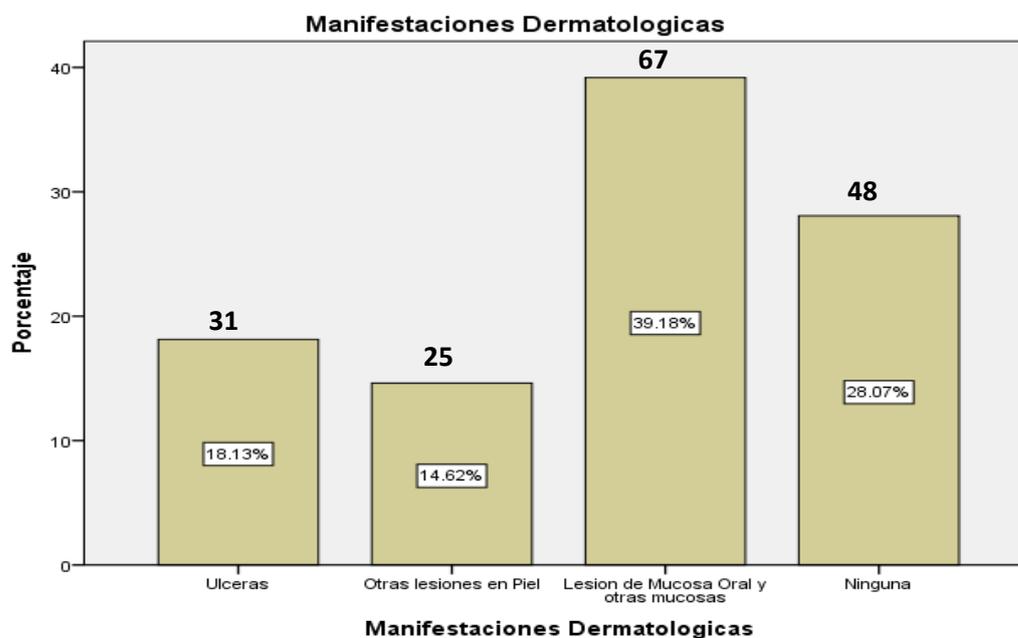


Tabla No.17.

Manifestaciones neurológicas de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Alteración Visual	22	12.9	12.9	12.9
Alteración Nervios Craneales	1	.6	.6	13.5
Estado Mental Alterado	20	11.7	11.7	25.1
Convulsiones	20	11.7	11.7	36.8
Ninguna	108	63.2	63.2	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No.17.

Manifestaciones neurológicas de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

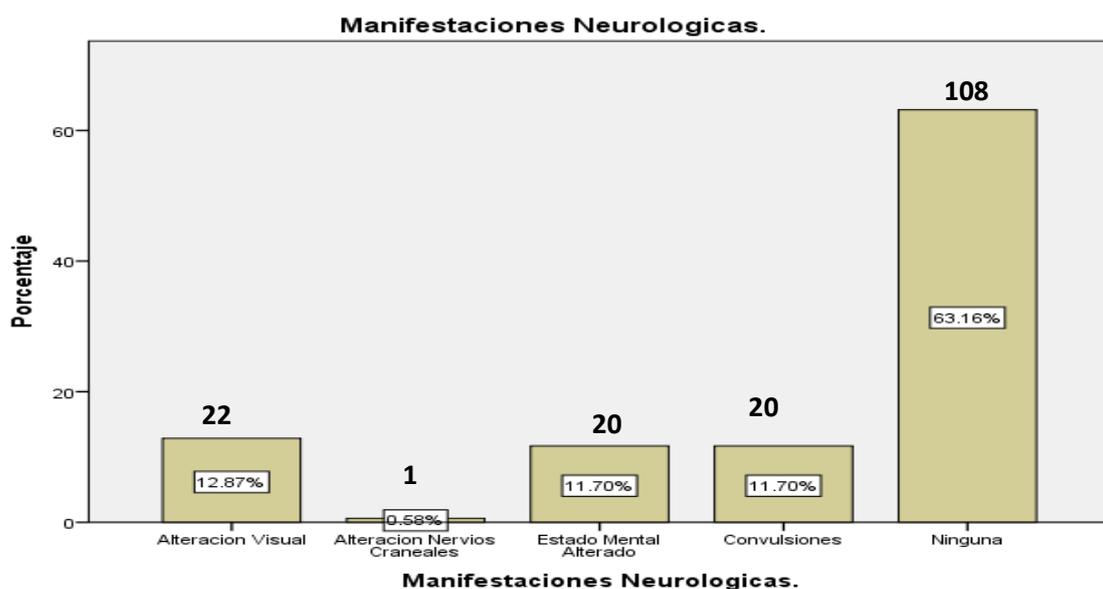


Tabla No.18.

Manifestaciones Inmunológicas de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Sin Adenopatías	42	24.6	24.6	24.6
Adenopatías Axilares	22	12.9	12.9	37.4
Adenopatías Inguinales	15	8.8	8.8	46.2
Otras localizaciones	92	53.8	53.8	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No.18.

Manifestaciones inmunológicas de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

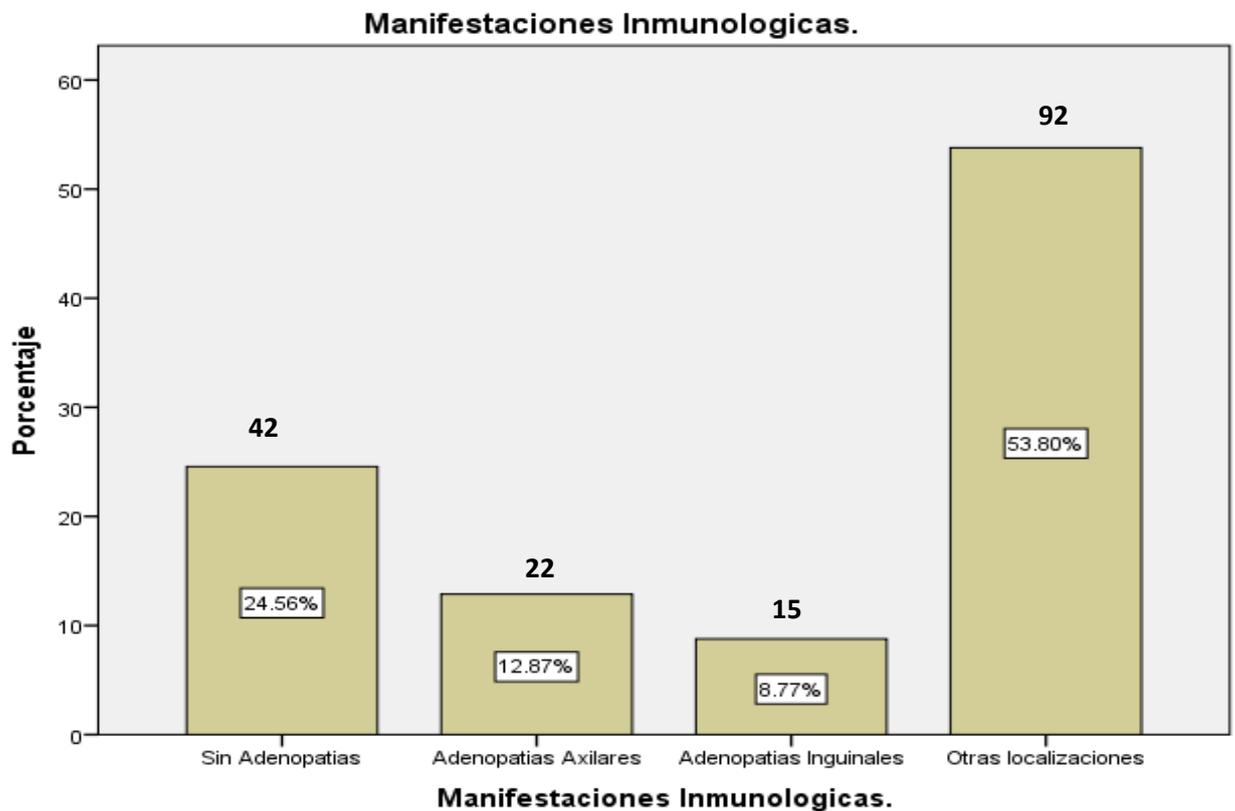


Tabla No. 19.

Exámenes de Laboratorio de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Trastornos Hematológicos	34	19.9	19.9	19.9
Trastornos en Función Hepática	15	8.8	8.8	28.7
Trastornos en Función Renal	8	4.7	4.7	33.3
Trastornos en Función Respiratoria	9	5.3	5.3	38.6
Más de un Trastorno	62	36.3	36.3	74.9
Ninguno	43	25.1	25.1	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 19.

Exámenes de Laboratorio de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

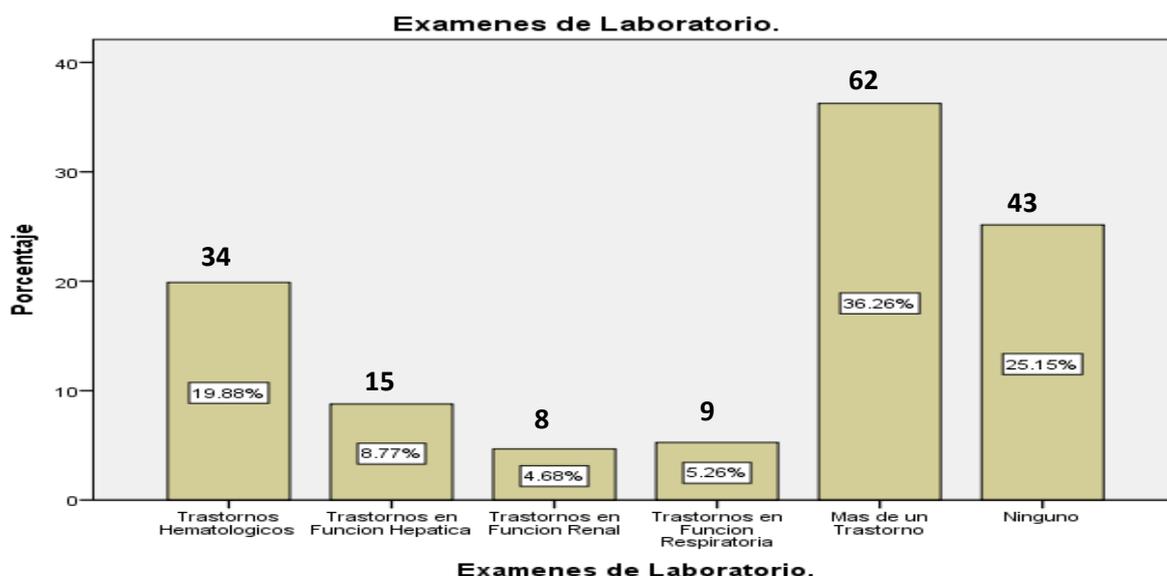


Tabla No.20.

Resultados de Punción Lumbar de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Normal	55	32.2	32.2	32.2
	Anormal	16	9.4	9.4	41.5
	no realizado	100	58.5	58.5	100.0
	Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No.20.

Resultados de punción lumbar de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

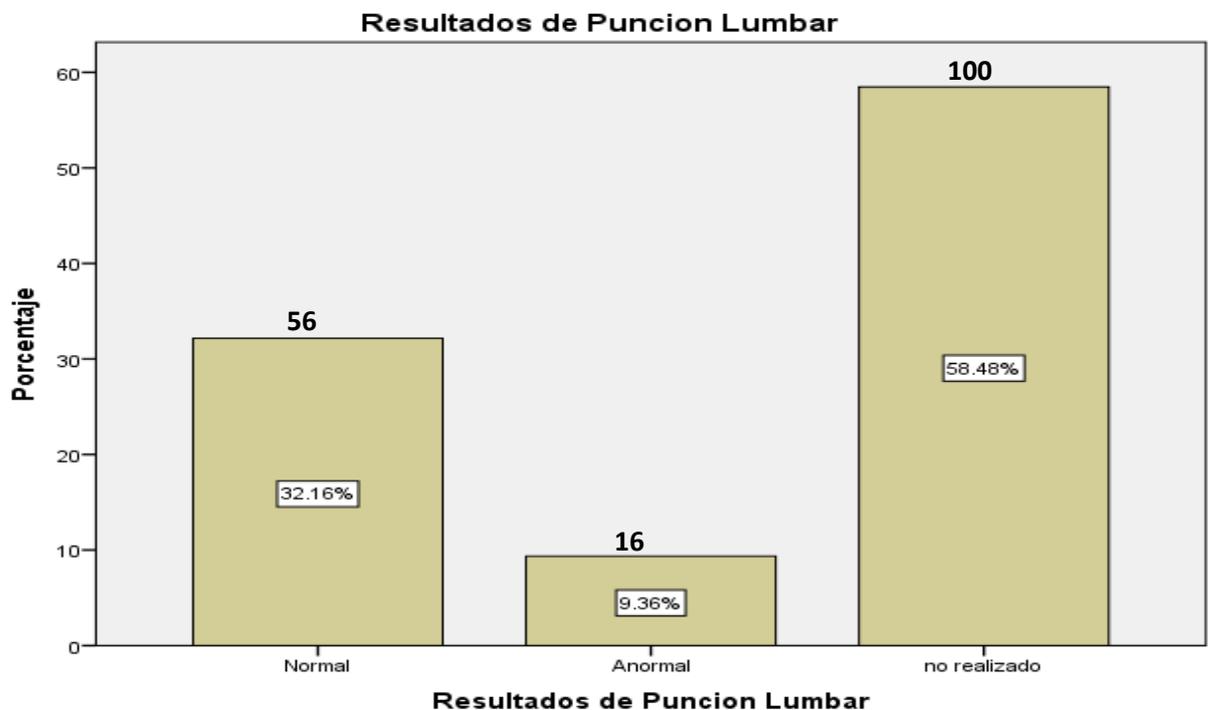


Tabla No.21.

**Comorbilidades Infecciosas de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018.
. N=171**

Comorbilidades Infecciosas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado
Bacterianas	13	7.6	7.6	7.6
Micobacterias	34	19.9	19.9	27.5
Virales	22	12.9	12.9	40.4
Parasitarias	20	11.7	11.7	52.0
Ninguna	21	12.3	12.3	64.3
Fúngicas	61	35.7	35.7	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No.21.

**Comorbilidades infecciosas de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018.
. N=171**

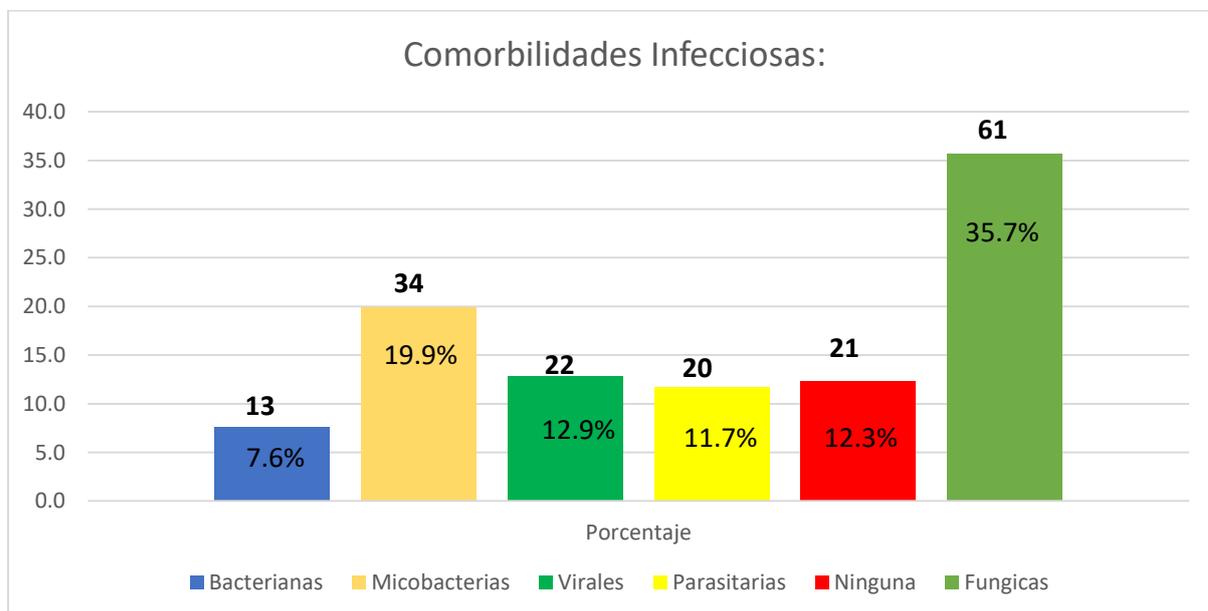


Tabla No. 22.

Antígeno Urinario de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. . N=171

Antígeno Urinario	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado
Positivo	45	26.3	26.3	26.3
Negativo	126	73.7	73.7	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 22.

Antígeno urinario de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

Antígeno Urinario:

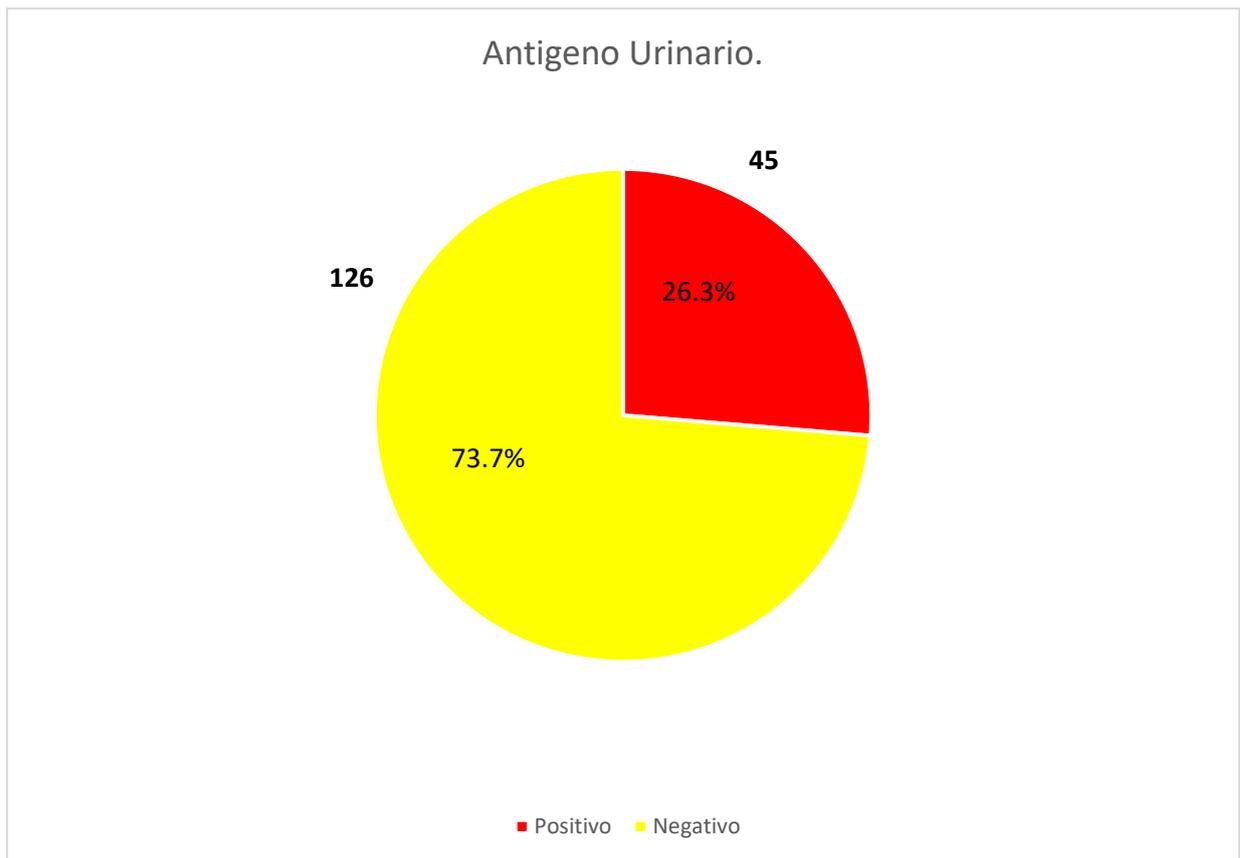


Tabla No. 23.

Tipo de Infección por Histoplasma de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Infección Pulmonar Aguda	8	4.7	4.7	4.7
Infección Pulmonar Crónica	3	1.8	1.8	6.4
Infección Diseminada	30	17.5	17.5	24.0
Histoplasmosis no Especificada	4	2.3	2.3	26.3
Ninguna	126	73.7	73.7	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 23.

Tipo de infección por Histoplasma de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. . N=171

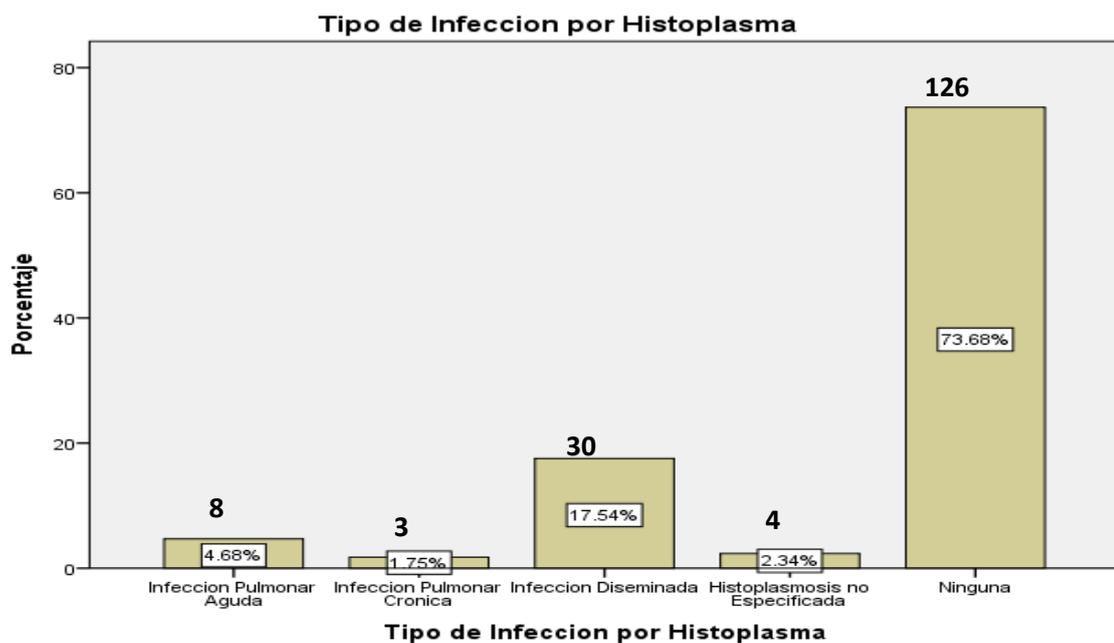


Tabla No.24.

Tratamiento de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

Tratamiento Recibido	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado
Fluconazol	33	19.3	19.3	19.3
Itraconazol	27	15.8	15.8	35.1
Anfotericina B deoxicolato	42	24.6	24.6	59.6
Ninguno	19	11.1	11.1	70.8
Otros Tratamientos	50	29.2	29.2	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 24.

Tratamiento de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

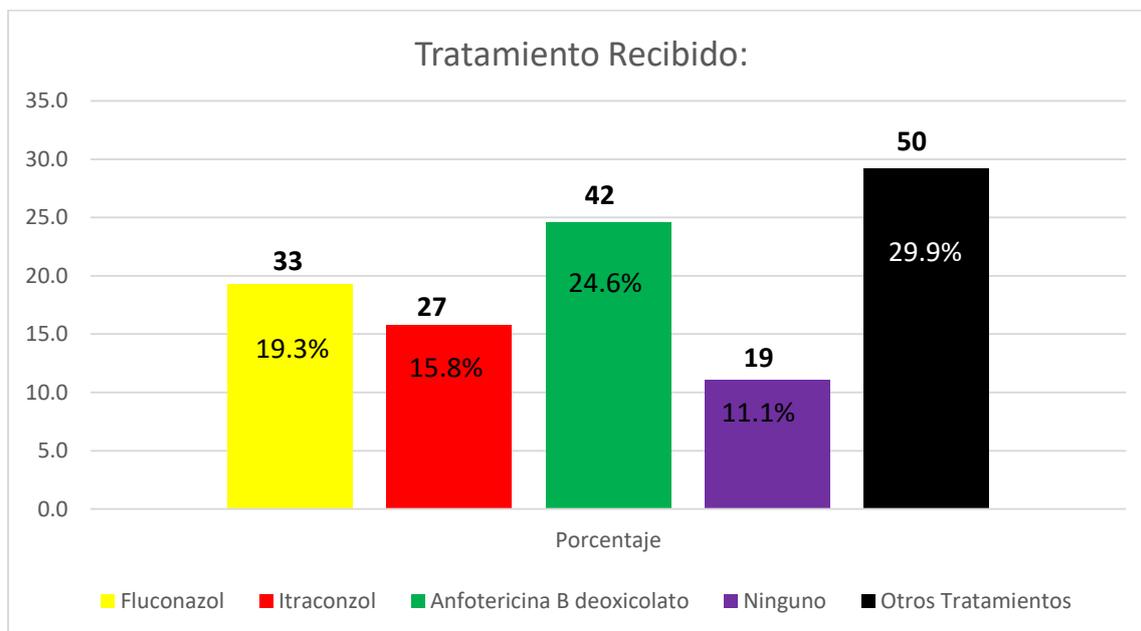


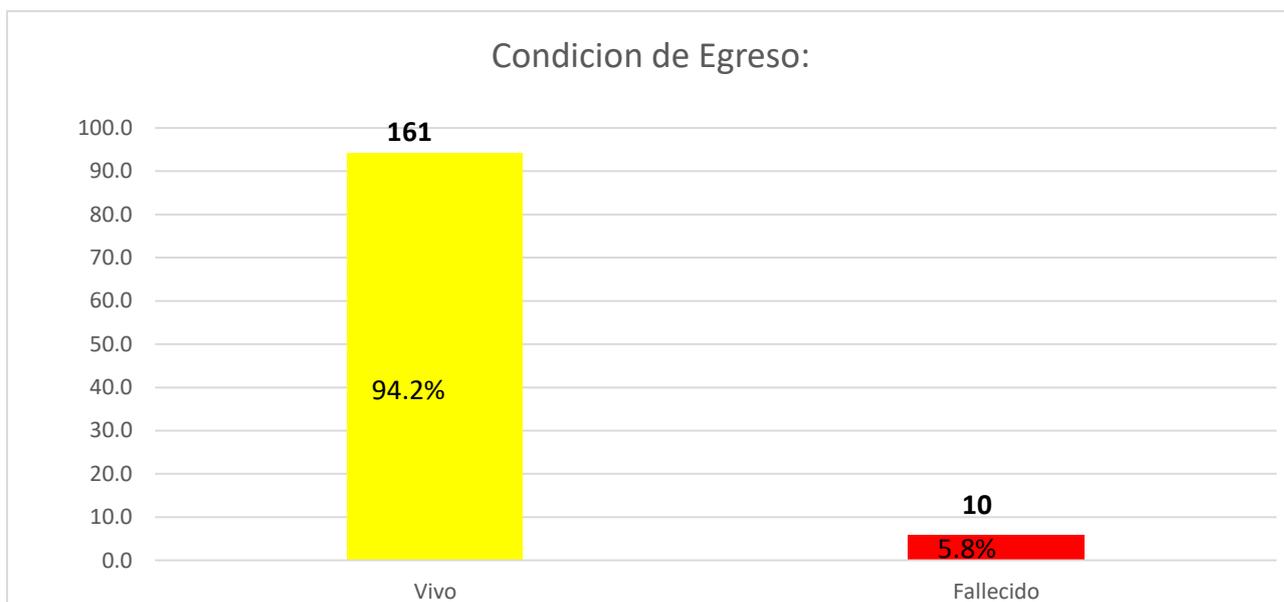
Tabla No. 25.

Condición de Egreso de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

Condición de Egreso	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado
Vivo	161	94.2	94.2	94.2
Fallecido	10	5.8	5.8	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 25.

Condición de Egreso de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171



Condición de Egreso:

Tabla No. 26.

**Lugar de Hospitalización de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018.
N=171**

Lugar de Hospitalización	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado
No Hospitalizado	17	9.9	9.9	9.9
Sala General	119	69.6	69.6	79.5
UCI	35	20.5	20.5	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 26.

**Lugar de Hospitalización de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018.
N=171**

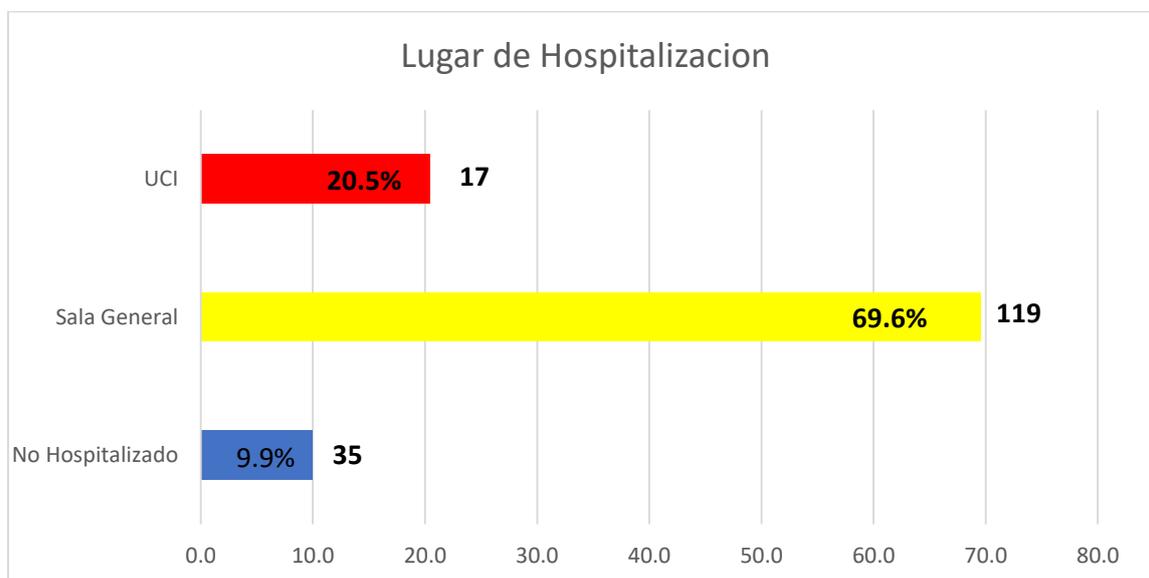


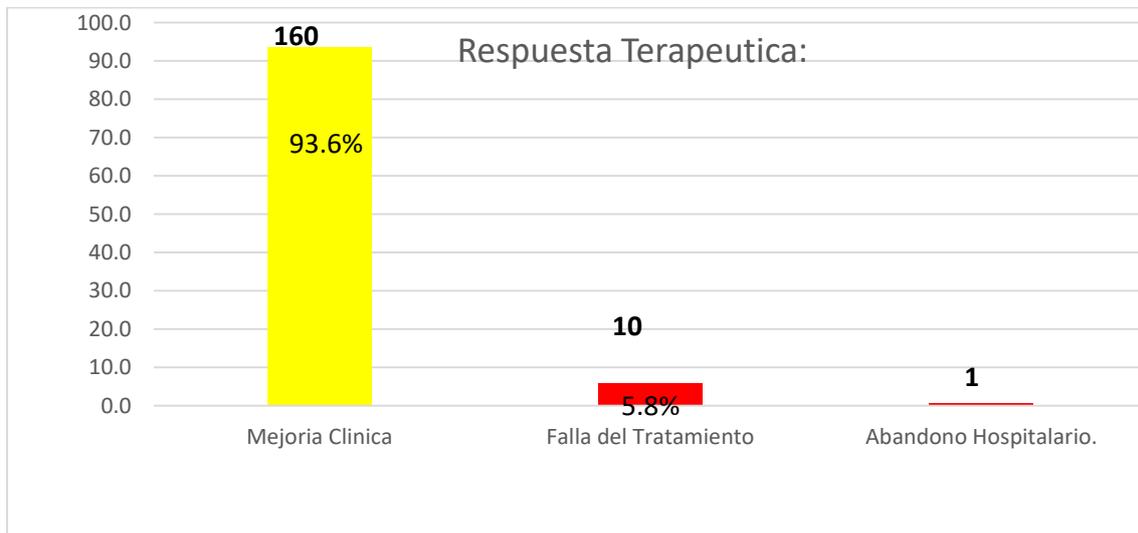
Tabla No. 27.

Respuesta Terapéutica de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171

Respuesta Terapéutica	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado
Mejoría Clínica	160	93.6	93.6	93.6
Falla del Tratamiento	10	5.8	5.8	99.4
Abandono Hospitalario.	1	.6	.6	100.0
Total	171	100.0	100.0	

Gráfico No. 27.

Respuesta Terapéutica de los pacientes estudiados en el hospital Antonio Lenin Fonseca en el periodo de diciembre 2016 a diciembre 2018. N=171



Tablas combinadas

Tabla No.28.

Relación entre Antígeno urinario y marcadores clínicos de sospecha de histoplasmosis diseminada: tos, fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia tabulación cruzada N =171

			Marcadores clínicos de sospecha de histoplasmosis diseminada: tos, fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia		Total
			Cumple Diagnóstico de histoplasmosis diseminada por clínica	No Cumple Diagnóstico de histoplasmosis diseminada por clínica	
antígeno urinario	Positivo	Recuento	24	21	45
		% dentro de antígeno urinario	53.3%	46.7%	100.0%
	% dentro de Marcadores clínicos de sospecha de histoplasmosis diseminada: tos, fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia		50.0%	17.1%	26.3%
	% del total		14.0%	12.3%	26.3%
Negativo	Recuento	24	102	126	
	% dentro de antígeno urinario	19.0%	81.0%	100.0%	

	% dentro de Marcadores clínicos de sospecha de histoplasmosis diseminada: tos, fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia	50.0%	82.9%	73.7%
	% del total	14.0%	59.6%	73.7%
	Recuento	48	123	171
	% dentro de antígeno urinario	28.1%	71.9%	100.0%
	% dentro de Marcadores clínicos de sospecha de histoplasmosis diseminada: tos, fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia	100.0%	100.0%	100.0%
	% del total	28.1%	71.9%	100.0%

Medidas simétricas

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	.336	.000
	V de Cramer	.336	.000
N de casos válidos		171	

Gráfico No. 28.

Relación entre Antígeno urinario y marcadores clínicos de sospecha de histoplasmosis diseminada: tos, fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia tabulación cruzada. N=171

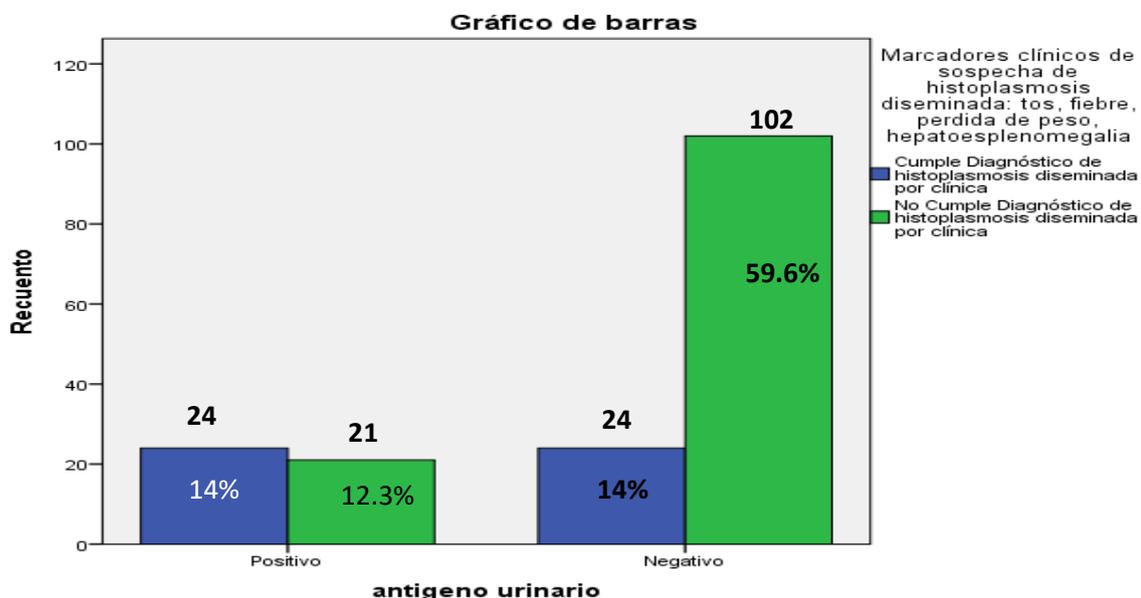


Tabla 29. Relación entre la positividad del antígeno urinario de Histoplasma con los niveles de CD4 menor de 100. N=171

Presenta CD4 menores a 100 *antígeno urinario tabulación cruzada

			antígeno urinario		Total
			Positivo	Negativo	
Presenta CD4 menores a 100	si	Recuento	45	4	49
		Recuento esperado	12.9	36.1	49.0
	no	Recuento	0	122	122
		Recuento esperado	32.1	89.9	122.0
Total		Recuento	45	126	171
		Recuento esperado	45.0	126.0	171.0

Medidas simétricas

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Phi	.943	.000
	V de Cramer	.943	.000
N de casos válidos		171	

Grafico 29. Relación entre la positividad del antígeno urinario de Histoplasma con los niveles de CD4 menor de 100. N=171

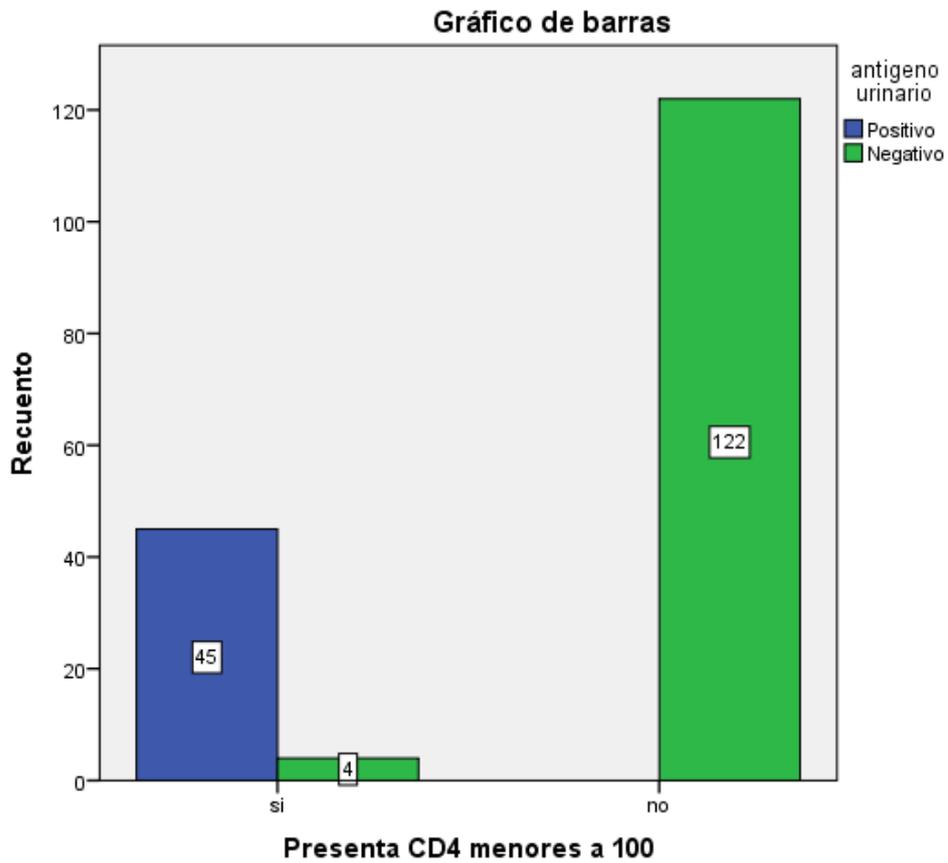


Tabla No. 30

Evolución de los pacientes con Histoplasmosis Diseminada de acuerdo a forma de presentación clínica y al Tratamiento recibido. N=171

Tipo de Infección por Histoplasma		Condición de Egreso		Total	
		Vivo	Fallecido		
Infección Pulmonar Aguda Tratamiento recibido	Fluconazol	Recuento	1	0	1
	% dentro de Tratamiento recibido	100.0%	0.0%	100.0%	
	% dentro de Condición de Egreso	14.3%	0.0%	12.5%	
	% del total	12.5%	0.0%	12.5%	
	Itraconazol	Recuento	2	0	2
	% dentro de Tratamiento recibido	100.0%	0.0%	100.0%	
	% dentro de Condición de Egreso	28.6%	0.0%	25.0%	
	% del total	25.0%	0.0%	25.0%	
	Anfotericina B deoxicolato	Recuento	4	1	5
	% dentro de Tratamiento recibido	80.0%	20.0%	100.0%	
	% dentro de Condición de Egreso	57.1%	100.0%	62.5%	
	% del total	50.0%	12.5%	62.5%	
Total	Recuento	7	1	8	
	% dentro de Tratamiento recibido	87.5%	12.5%	100.0%	
	% dentro de Condición de Egreso	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	87.5%	12.5%	100.0%	

					%	0%	
Infección Pulmonar Crónica	Tratamiento recibido	Itraconazol	Recuento	3		3	
			% dentro de Tratamiento recibido	100.0%		100.0%	
			% dentro de Condición de Egreso	100.0%		100.0%	
			% del total	100.0%		100.0%	
Total			Recuento	3		3	
			% dentro de Tratamiento recibido	100.0%		100.0%	
			% dentro de Condición de Egreso	100.0%		100.0%	
			% del total	100.0%		100.0%	
Infección Diseminada	Tratamiento recibido	Fluconazol	Recuento	1	1	2	
			% dentro de Tratamiento recibido	50.0%	50.0%	100.0%	
			% dentro de Condición de Egreso	4.5%	12.5%	6.7%	
			% del total	3.3%	3.3%	6.7%	
			Itraconazol	Recuento	6	1	7
				% dentro de Tratamiento recibido	85.7%	14.3%	100.0%
				% dentro de Condición de Egreso	27.3%	12.5%	23.3%
				% del total	20.0%	3.3%	23.3%
			Anfotericina B deoxicolato	Recuento	15	6	21
				% dentro de Tratamiento recibido	71.4%	28.6%	100.0%
			% dentro de Condición	68.2%	75.0%	70.0%	

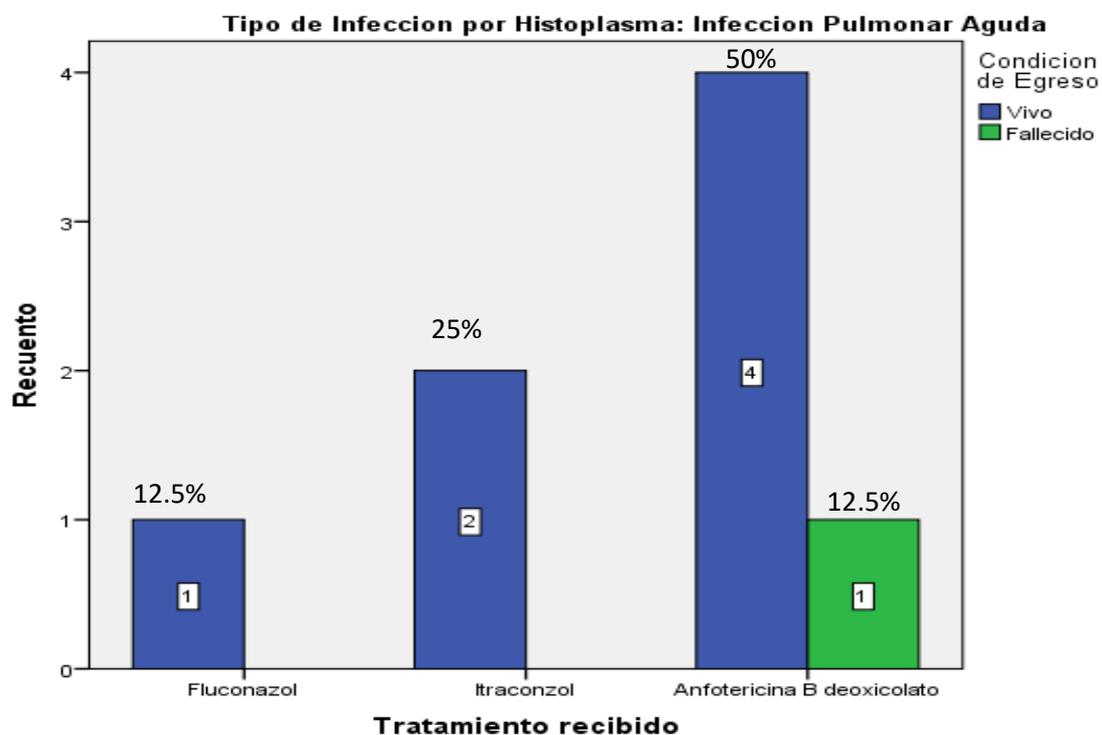
			de Egreso % del total	50.0%	20.0 %	70.0 %
	Total		Recuento	22	8	30
			% dentro de Tratamiento recibido	73.3%	26.7 %	100. 0%
			% dentro de Condición de Egreso	100.0%	100.0 %	100. 0%
			% del total	73.3%	26.7 %	100. 0%
Histoplasmosis no Especificada	Tratamiento recibido	Itraconazol	Recuento	3		3
			% dentro de Tratamiento recibido	100.0%		100. 0%
			% dentro de Condición de Egreso	75.0%		75.0 %
			% del total	75.0%		75.0 %
		Anfotericina B deoxicolato	Recuento	1		1
			% dentro de Tratamiento recibido	100.0%		100. 0%
			% dentro de Condición de Egreso	25.0%		25.0 %
			% del total	25.0%		25.0 %
	Total		Recuento	4		4
			% dentro de Tratamiento recibido	100.0%		100. 0%
			% dentro de Condición de Egreso	100.0%		100. 0%
			% del total	100.0%		100. 0%
Ninguna	Tratamiento recibido	Fluconazol	Recuento	30	0	30
			% dentro de Tratamiento	100.0%	0.0%	100. 0%

	recibido			
	% dentro de Condición de Egreso	24.0%	0.0%	23.8 %
	% del total	23.8%	0.0%	23.8 %
Itraconazol	Recuento	12	0	12
	% dentro de Tratamiento recibido	100.0%	0.0%	100.0%
	% dentro de Condición de Egreso	9.6%	0.0%	9.5%
	% del total	9.5%	0.0%	9.5%
Anfotericina B deoxicolato	Recuento	15	0	15
	% dentro de Tratamiento recibido	100.0%	0.0%	100.0%
	% dentro de Condición de Egreso	12.0%	0.0%	11.9 %
	% del total	11.9%	0.0%	11.9 %
Ninguno	Recuento	19	0	19
	% dentro de Tratamiento recibido	100.0%	0.0%	100.0%
	% dentro de Condición de Egreso	15.2%	0.0%	15.1 %
	% del total	15.1%	0.0%	15.1 %
Otros Tratamientos	Recuento	49	1	50
	% dentro de Tratamiento recibido	98.0%	2.0%	100.0%
	% dentro de Condición de Egreso	39.2%	100.0 %	39.7 %
	% del total	38.9%	0.8%	39.7 %

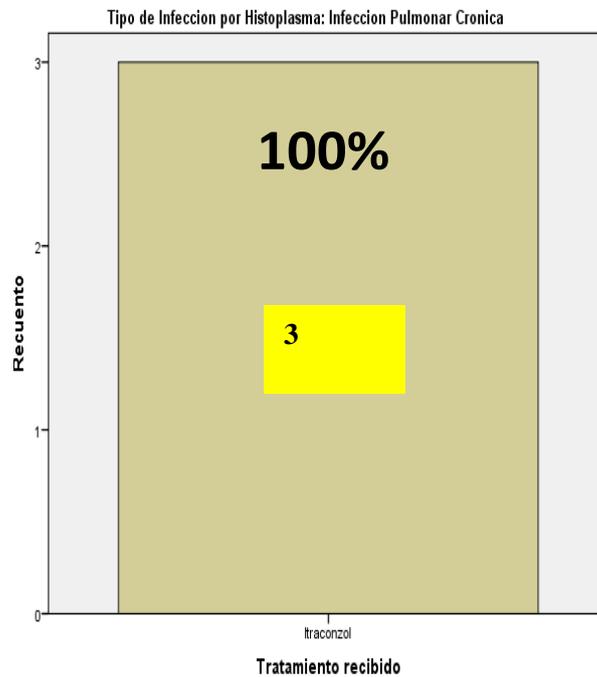
Total	Recuento	125	1	126
	% dentro de Tratamiento recibido	99.2%	0.8%	100.0%
	% dentro de Condición de Egreso	100.0%	100.0%	100.0%
	% del total	99.2%	0.8%	100.0%

Grafico No.30.

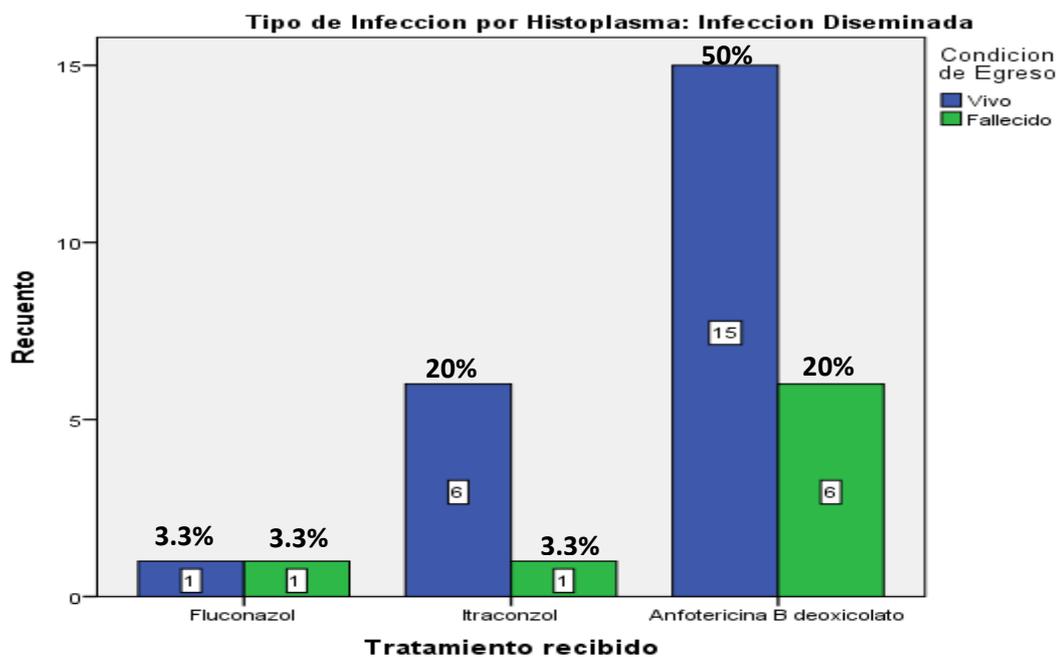
Evolución de los pacientes con infección pulmonar aguda por Histoplasma, según condición de egreso y tratamiento recibido. N=171



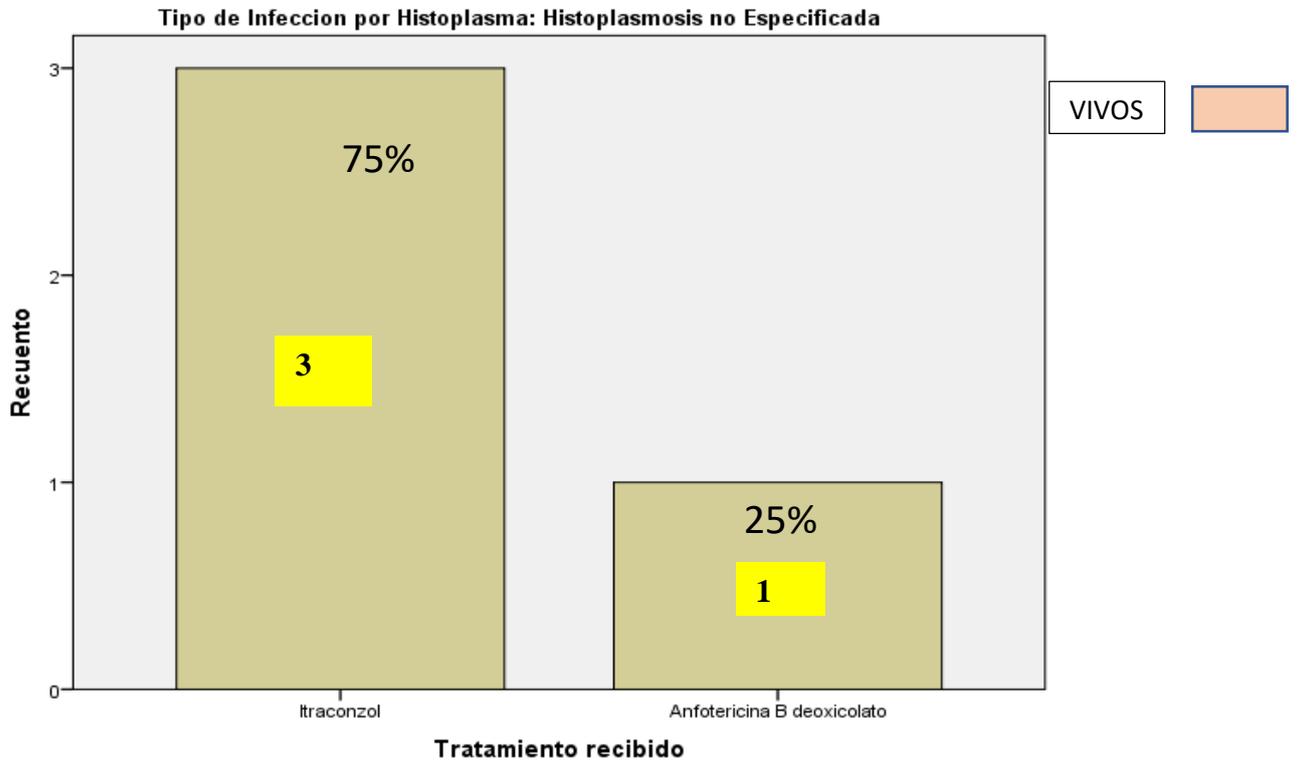
Evolución de los pacientes con infección pulmonar crónica por Histoplasma, según condición de egreso y tratamiento recibido.



Evolución de los pacientes con Infección Diseminada por Histoplasma, según condición de egreso y tratamiento recibido.



Evolución de los pacientes con Infección no especificada por Histoplasma, según condición de egreso y tratamiento recibido.



Evolución de los pacientes no infectados por Histoplasma, según condición de egreso y tratamiento recibido.

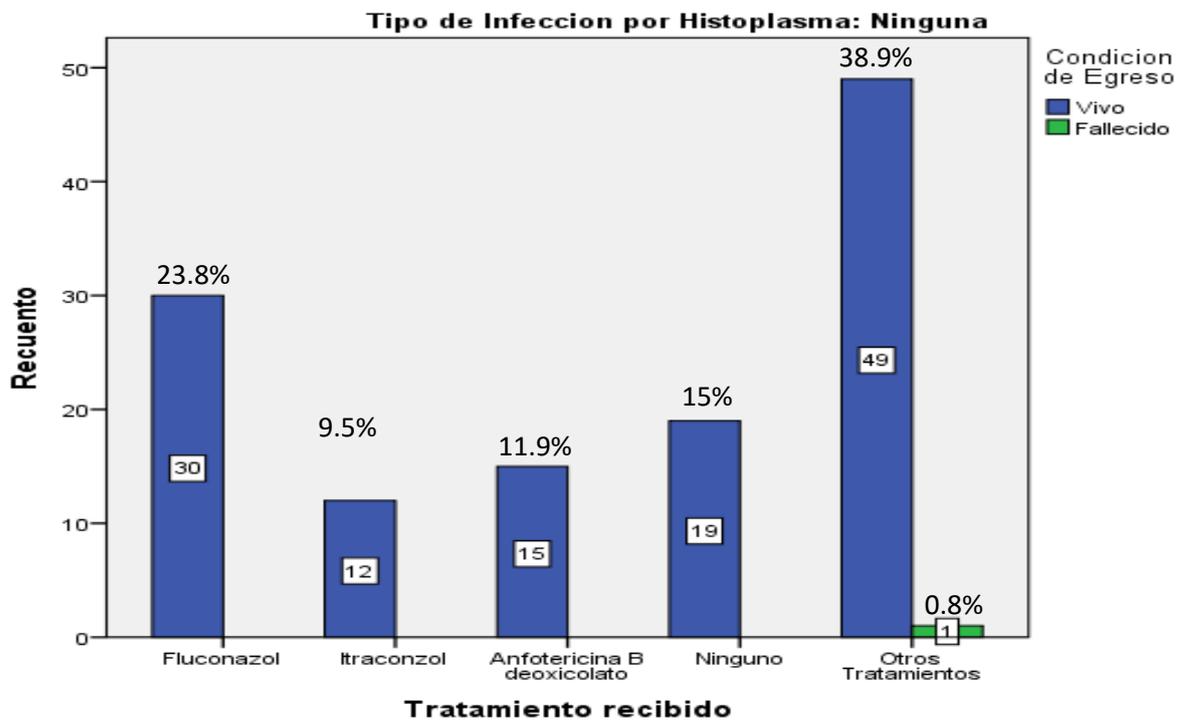
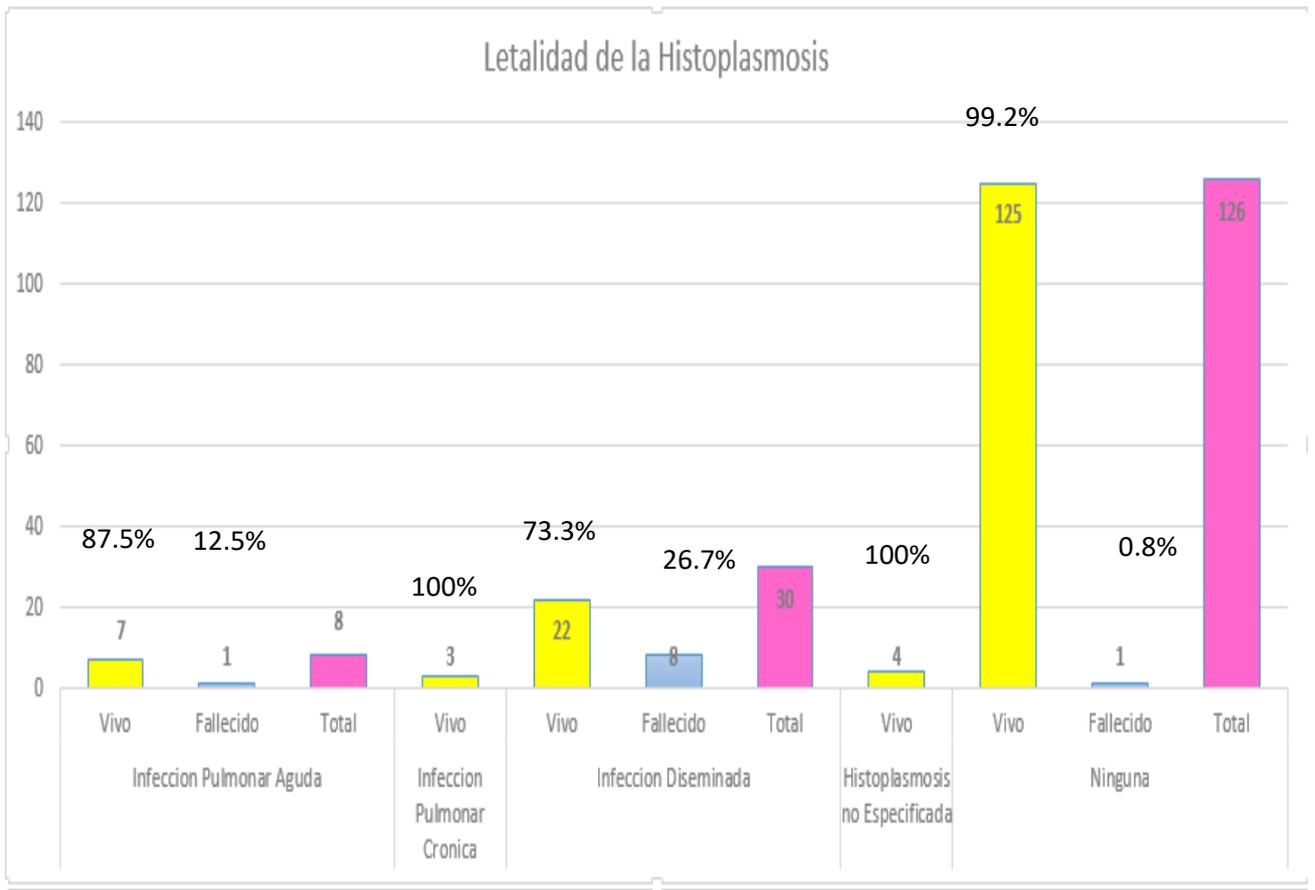


Tabla No. 31.**Condición de Egreso de los pacientes en estudio de acuerdo al tipo de infección por Histoplasma. N=171**

Tipo de Infección por Histoplasma			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Infección Pulmonar Aguda	Válido	Vivo	7	87.5	87.5
		Fallecido	1	12.5	12.5
		Total	8	100.0	100.0
Infección Pulmonar Crónica	Válido	Vivo	3	100.0	100.0
Infección Diseminada	Válido	Vivo	22	73.3	73.3
		Fallecido	8	26.7	26.7
		Total	30	100.0	100.0
Histoplasmosis no Especificada	Válido	Vivo	4	100.0	100.0
Ninguna	Válido	Vivo	125	99.2	99.2
		Fallecido	1	.8	.8
		Total	126	100.0	100.0

Gráfico No.31 Condición de Egreso de los pacientes en estudio de acuerdo al tipo de infección por Histoplasma. N=171



Anexos:

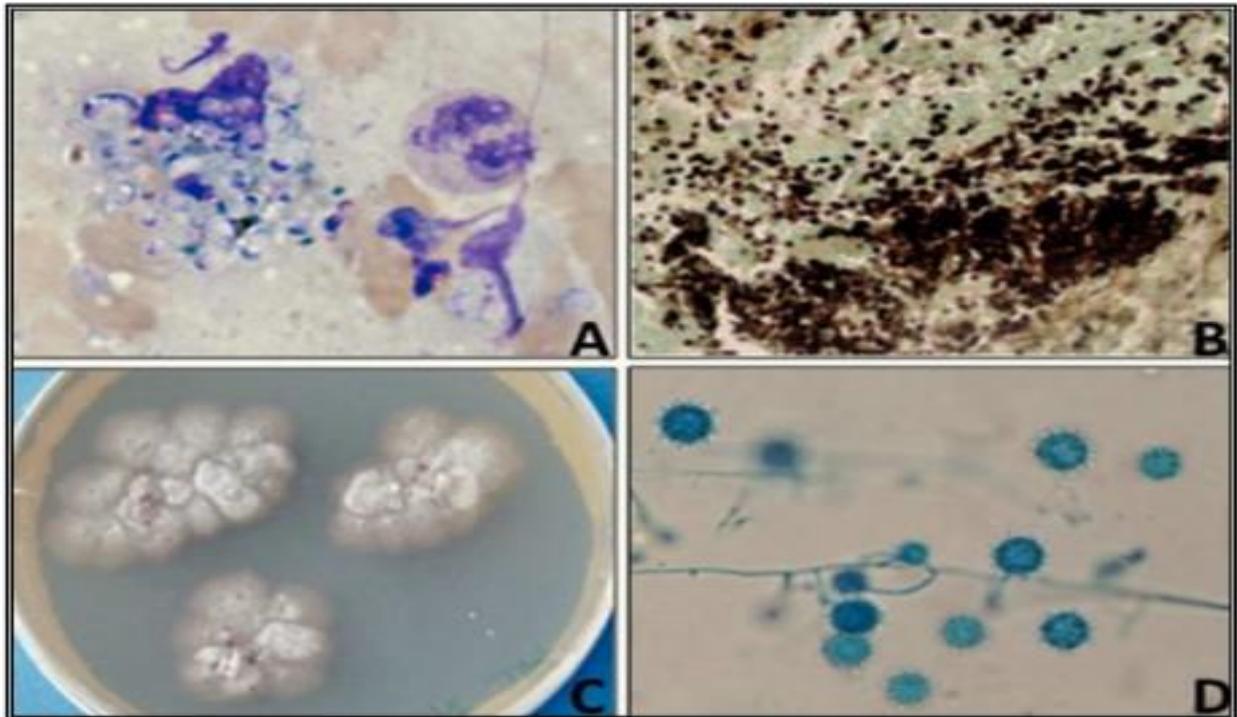
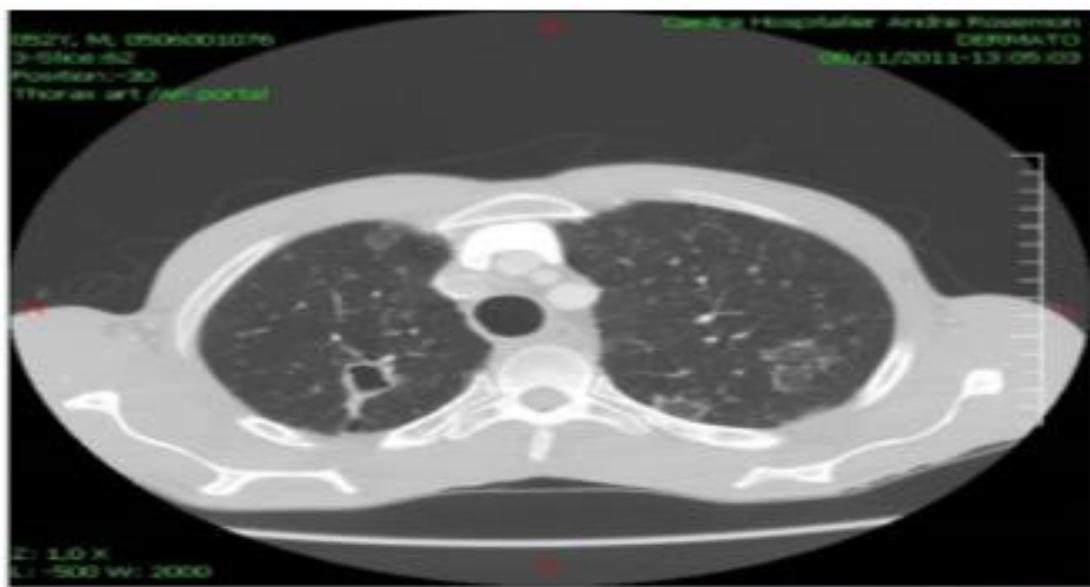
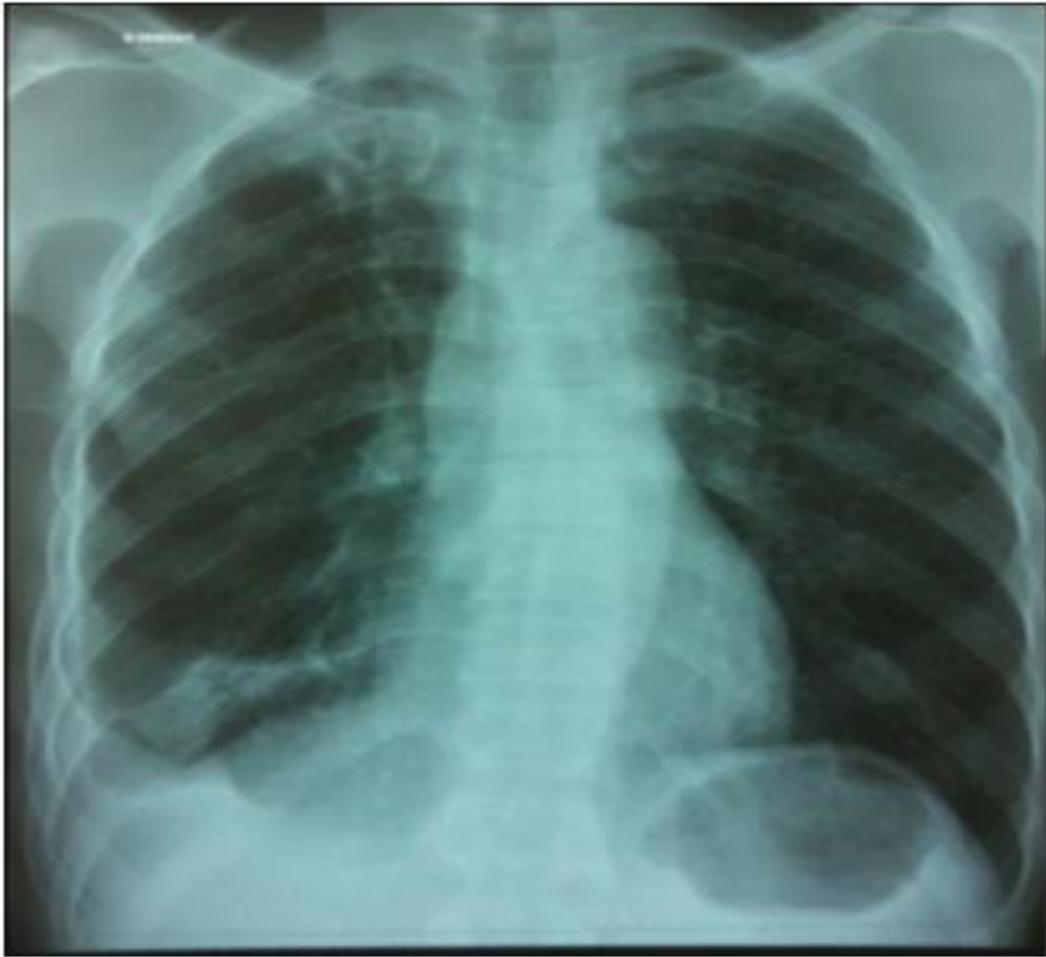


Figura 1. Aspecto micro y macroscópico de *H. capsulatum*. A) Blastoconidias intracelulares compatibles con *H. capsulatum* en una muestra clínica de un lavado broncoalveolar coloreada con la tinción de Wright (aumento 1000X); B) Blastoconidias compatibles con *H. capsulatum* en una biopsia de piel coloreada con la tinción de Grocott (aumento 400X); C) Aspecto macroscópico de las colonias de *H. capsulatum* en cultivo a temperatura ambiente (18-24°C) de una muestra clínica respiratoria (correspondiente a un cultivo incubado por seis semanas); D) Macroconidias tuberculadas características de *H. capsulatum* obtenidas de cultivo a temperatura ambiente (18-24°C), tratadas con azul de lactofenol (aumento 400X).





Radiografía de Tórax de un paciente con Histoplasmosis.



Fig. 7. Oral examination showing a marked decreased of the lesion after one week of antifungal therapy with itraconazole.

PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR

Determinación de EIA para antígeno *Histoplasma capsulatum* en orina.

Procedimiento:

4.1.1 Atempere los reactivos.

4.1.2 Calcule la cantidad de tirillas, solución de lavado y reactivos que va a utilizar de acuerdo al número de muestras a procesar, teniendo en cuenta siempre incluir los puntos de la curva (n=7), controles positivos (n=1), negativos (n=1) y blanco (n=1). Puede guiarse utilizando la siguiente tabla:

# tiras	Volumen solución de lavado (ml)	Volumen de anticuerpo conjugado, TMB y solución de parada (ml)
2	100	2
3	150	3
4	200	4
5	250	5
6	300	6
7	350	7
8	400	8
9	450	9
10	500	10
11	550	11
12	600	12

4.1.3 Prepare la solución de lavado a una concentración 1X. Ej.: para preparar 100 ml de solución de lavado, tome 5 ml de solución de lavado 20X (EB1040) y dilúyalos en 95 ml de agua destilada (agua tipo 3).

4.1.4 Preparé la curva estándar partiendo de una concentración inicial del antígeno de *Histoplasma* (HGM000) de 25 ng/ml, a partir de ésta, realicé otras 6 diluciones seriadas en base dos. El procedimiento se resume en la siguiente tabla:

Estándar (ng/mL)	Tubo	Volumen de solución de lavado (µL)	Volumen de antígeno de <i>Histoplasma</i> (HGM000) (µL)
25	1	750 µL	250 µL de HGM000
12.50	2	500 µL	500 µL del tubo 1
6.25	3	500 µL	500 µL del tubo 2
3.10	4	500 µL	500 µL del tubo 3
1.60	5	500 µL	500 µL del tubo 4
0.80	6	500 µL	500 µL del tubo 5
0.40	7	500 µL	500 µL del tubo 6

4.1.5 Haciendo uso de una pipeta, dispense 100 µL por pozo de cada uno de los estándares, el blanco (el cual es solución de lavado), los controles positivos y negativos y de cada una de las muestras a analizar (en duplicado), puede guiarse por el siguiente ejemplo:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	S1	C+										
B	S2	C-										
C	S3	P3										
D	S4	P3										
E	S5	P2										
F	S6	P2										
G	S7	P1										
H	Bk	P1										

(S) estándar, (BK) blanco, (C+) control positivo, (C-) control negativo, (P) paciente.

4.1.6 Cubra el plato con una tapa para platos de ELISA o papel adhesivo e incúbelo a 37°C por 60 minutos (mezclé manualmente antes de incubar).

4.1.7 Completado el tiempo incubación de los estándares y las muestras, lave estos haciendo uso del protocolo IMMY del lavador BIORAD modelo 1575 ImmunoWashAfter (3 lavados con 300 µL por pozo de solución de lavado 1X).

4.1.8 Hecho el lavado, procedemos a secar el plato haciendo uso de toallas de papel absorbente, con golpes sobre ésta, termine de remover la solución que haya quedado en los pozos.

4.1.9 Una vez lavado el plato, saque de la nevera el anticuerpo conjugado (HGMDAB) y agregue en cada pozo 100 µl de este, excepto en el blanco (puede hacer uso de una pipeta multicanal). Incubé el plato por un tiempo de 45 minutos a 37°C (mezclé manualmente antes de incubar).

4.1.10 Completado el tiempo incubación, lave el plato haciendo uso del protocolo IMMY del lavador BIORAD modelo 1575 ImmunoWashAfter (3 lavados con 300 µl por pozo de solución de lavado 1X).

- 4.1.11 Hecho el último lavado y secado haciendo uso de toallas de papel, con golpes sobre ésta, termine de remover la solución que haya quedado en los pozos.
- 4.1.12 Dispense 100 µl del sustrato (EIATUS) por cada pozo (puede hacer uso de una pipeta multicanal) y deje este incubar en oscuridad sin agitación por 30 minutos a 37°C (mezclé manualmente antes de incubar).
- 4.1.13 Terminado el tiempo de incubación de 30 minutos con el sustrato, agregue por cada pozo 100 µl de solución para parar la reacción colorimétrica (EIASS1), puede hacer uso de una pipeta multicanal.
- 4.1.14 Lea la reacción haciendo uso del lector de ELISA mediante filtro dual a 450 y 630 nm. Interprete los deltas de las absorbancias obtenidos haciendo uso de la curva de 4 parámetros.

4.2 Análisis de resultados

- 4.2.1 Haciendo uso del software Microplate Manager, interprete los resultados usando la curva de 4 parámetros, el valor de r^2 de la curva debe ser mayor al 0.99, en el caso de existir valores altos o bajos, usted puede bloquear estos haciendo uso de las herramientas del programa. Tenga en cuenta las concentraciones de los controles positivos y negativo deben estar dentro del rango permitido por la técnica:
Control positivo: entre 4 – 8 ng/ml.
Control negativo: menor de 0.5 ng/ml.
- 4.2.2 Aquellos ensayos donde los controles no se encuentren dentro de los rangos permitidos, no podrán ser validados, en estos casos se debe repetir el ensayo.
- 4.2.3 Una muestra se considera positiva, cuando la concentración del antígeno es mayor o igual a 0.5 ng/ml de antígeno.
- 4.2.4 Una muestra se considera negativa, cuando la concentración del antígeno es menor a 0.5 ng/ml de antígeno.

Instrumentos de Recolección de datos:

Registro de resultados de laboratorio, para el diagnóstico de histoplasmosis y criptococosis

Código caso	Edad	Sexo		Antígeno de <i>Histoplasma</i>					Antígeno de <i>Cryptococcus</i>						
		M	F	Muestra		Fecha (DD/MM/AA)	Resultado		Concentración	Muestra		Fecha (DD/MM/AA)	Resultado		Observaciones
				S	O		Pos	Neg			S	O		Pos	



Gobierno de Reconciliación
y Unidad Nacional
62 Años, Avanzando!



MINISTERIO DE SALUD

Solicitud de laboratorio para la vigilancia de criptococosis/histoplasmosis

Antígeno para criptococosis Antigenuria para histoplasmosis Fecha _____

DATOS DE LABORATORIO

Sexo: F M Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____ Ocupación: _____

Nombre y Apellido del paciente: _____

Código MINSA del paciente: _____ No. Expediente: _____

SILAIS: _____ Municipio: _____

INFORMACIÓN CLÍNICA BÁSICA

Fecha de Diagnóstico VIH: _____ Embarazo: Sí No

Paciente en Tratamiento: No Sí _____

Tiempo que lleva en tratamiento: _____

Fecha de toma de muestra: _____

Paciente bajo tratamiento antifúngico: No Sí Detalle el tratamiento: _____

INFORMACIÓN DE LABORATORIO

Paciente cuenta con resultado de CD4: No Sí Resultado: _____

Ficha de registro para casos sospechosos o confirmados de histoplasmosis y criptococosis

Código país: () Código institución: () Código del caso: () Fecha de ingreso: () () () Sexo (M)
 Lugar de residencia: País: Estado: Ciudad: Edad (años):

Antecedentes del caso

<p>Factores de riesgo: Exposición a excretas de aves: (S) (No) (NU) Exposición a guano de murciélago: (S) (No) (NU) Remoción de tierra: (S) (No) (NU) Trabajo demolición: (S) (No) (NU) Visita a cuevas: (S) (No) (NU) Viajes previos: (S) (No) (NU) ¿Dónde? _____ Otros: (S) (No) (NU) ¿Cuál? _____</p>	<p>Diagnóstico del VIH: VIH: (S) (No) (NU) Fecha de diagnóstico: () () () Valor CD4: Valor Carga viral VIH: _____ ¿Ha tomado terapia antirretroviral? () Si, tomando actualmente () Si, previamente. ¿Cuánto tiempo? Desde: _____ hasta: _____ () Nunca Infecciones oportunistas: (S) (No) ¿Cuál? _____</p>
<p>Comorbilidades: Enfermedad inmunosupresora: (S) (No) (NU); Selección: Autoinmunidad (); Insumate (); Uso esteroideos (); Cáncer () Diabetes: (S) (No) (NU) EPOC: (S) (No) (NU) Tuberculosis: (S) (No) (NU) Otros: (S) (No) (NU) ¿Cuál? _____</p>	<p>Infecciones previas con micosis: Infecciones micóticas: (S) (No) ¿Cuál? _____ Fecha: MM/AAAA Antifúngico profiláctico: (S) (No) ¿Cuál? _____ Fecha: MM/AAAA Tratamiento Antifúngico: (S) (No): ¿Cuál? _____ Fecha: MM/AAAA</p>

Hallazgos clínicos y de laboratorio

<p>Manifestaciones clínicas: Constitucionales Fiebre: (S) (No) (NU) Cefalea: (S) (No) (NU) Pérdida de peso: (S) (No) (NU) Síndrome de desgaste: (S) (No) (NU) Respiratorias Tos: (S) (No) (NU) Disnea: (S) (No) (NU) Expectorações: (S) (No) (NU) Falla respiratoria: (S) (No) (NU) Otros respiratorios: (S) (No) (NU) ¿Cuál? _____ Gastrointestinal Vómito: (S) (No) (NU) Diarrea: (S) (No) (NU) Dolor abdominal: (S) (No) (NU) Hepatomegalia: (S) (No) (NU) Esplenomegalia: (S) (No) (NU)</p>	<p>Manifestaciones clínicas: Piel y mucosas Úlcera piel: (S) (No) (NU) Pápulas en piel: (S) (No) (NU) Eritema nodoso: (S) (No) (NU) Otros lesiones en piel: (S) (No) (NU) ¿Cuál? _____ Lesiones en mucosa oral: (S) (No) (NU) Lesiones en otras mucosas: (S) (No) (NU) ¿Cuál? _____ Neurológicas Alteración visual: (S) (No) (NU) Alteración nervios craneales: (S) (No) (NU) Estado mental alterado: (S) (No) (NU) Rigidez de nuca: (S) (No) (NU) Convulsiones: (S) (No) (NU) Inmunológica Adenopatías: (S) (No) (NU) ¿Cuál? _____</p>	<p>Valores de exámenes de laboratorio</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Hematología Hb: _____ PQT: _____ G. blancos: _____ Rta. CD4: _____ C. viral VIH: _____ Ferritina: _____</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Función hepática y renal AST: _____ ALT: _____ LDH: _____ Bilirrubina total: _____ Creatinina: _____ BUN: _____ Albúmina: _____</p> </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Función respiratoria Gas arterial/venoso pH: _____ PaO₂: _____ PaCO₂: _____ Lactato: _____</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Función lumbar (realizada) (no realizada) Presión: _____ Proteína: _____ Glucosa: _____ Leucocitos: _____ Gram: (S) (No) (NU) ¿Cuál? _____ Cultivo</p> </td> </tr> </table>	<p>Hematología Hb: _____ PQT: _____ G. blancos: _____ Rta. CD4: _____ C. viral VIH: _____ Ferritina: _____</p>	<p>Función hepática y renal AST: _____ ALT: _____ LDH: _____ Bilirrubina total: _____ Creatinina: _____ BUN: _____ Albúmina: _____</p>	<p>Función respiratoria Gas arterial/venoso pH: _____ PaO₂: _____ PaCO₂: _____ Lactato: _____</p>	<p>Función lumbar (realizada) (no realizada) Presión: _____ Proteína: _____ Glucosa: _____ Leucocitos: _____ Gram: (S) (No) (NU) ¿Cuál? _____ Cultivo</p>
<p>Hematología Hb: _____ PQT: _____ G. blancos: _____ Rta. CD4: _____ C. viral VIH: _____ Ferritina: _____</p>	<p>Función hepática y renal AST: _____ ALT: _____ LDH: _____ Bilirrubina total: _____ Creatinina: _____ BUN: _____ Albúmina: _____</p>					
<p>Función respiratoria Gas arterial/venoso pH: _____ PaO₂: _____ PaCO₂: _____ Lactato: _____</p>	<p>Función lumbar (realizada) (no realizada) Presión: _____ Proteína: _____ Glucosa: _____ Leucocitos: _____ Gram: (S) (No) (NU) ¿Cuál? _____ Cultivo</p>					

Ayudas diagnósticas

<p>Diagnóstico: DUMM/AA Tinta china: (Pos +) (Neg -) (NU) Culturas especiales: (Culto) (Neg) (NU) Cultivo para hongos: (Culto) (Neg) (NU) Serología inmunodifusión: (Pos +) (Neg -) (NU) Serología F. complemento: (Pos +) (Neg -) (NU) Antígeno de Histoplasma: (Pos +) (Neg -) (NU) Antígeno de Criptococo: (Pos +) (Neg -) (NU) Otros: _____</p>	<p>[lapdo] [fluído corporal] DUMM/AA [lapdo] [fluído corporal] DUMM/AA [lapdo] [fluído corporal] DUMM/AA [suero] [LCIE] DUMM/AA [suero] [LCIE] DUMM/AA [suero] [forma] DUMM/AA [suero] [LCIE] DUMM/AA [suero] [fluído corporal] DUMM/AA</p>	<p>Rayos X de tórax: Normales () Alterados () (NU) ¿Cuál alteración? _____ Tomografía de tórax: Normales () Alterados () (NU) ¿Cuál alteración? _____ Tomografía de abdominal: Normales () Alterados () (NU) ¿Cuál alteración? _____ Tomografía cerebral: Normales () Alterados () (NU) ¿Cuál alteración? _____ Ultrasonido abdominal: Normales () Alterados () (NU)</p>
--	--	--

Diagnóstico y tratamiento antibiótico actual

<p>Diagnóstico: Nuevo: (S) (No) (NU) Recidiva/infección: (S) (No) (NU) Fecha diagnóstico previo: MM/AA Hospitalizado: (S) (No) (NU) Fecha hospitalización: DUMM/AA</p>	<p>Antifúngico 1 deoxicidina: Dosis: _____ Tiempo de tratamiento en días: _____ Antifúngico 2 Itraconazol: Dosis: _____ Tiempo de tratamiento en días: _____ Antifúngico 3 Fluconazol: Dosis: _____ Tiempo de tratamiento en días: _____ Antifúngico 4 Fluconazol: Dosis: _____ Tiempo de tratamiento en días: _____ Otro: ¿Cuál? _____ Dosis: _____ Tiempo de tratamiento en días: _____</p>
--	---

Clasificación ICD-10 del caso

<p>B390 - Infección pulmonar aguda debida a <i>H. capsulatum</i> () B391 - Infección pulmonar crónica debida a <i>H. capsulatum</i> () B392 - Infección diseminada debida a <i>H. capsulatum</i> () B399 - Histoplasmosis, no especificada ()</p>	<p>B45.7 - Criptococosis diseminada o generalizada () B45.0 - Criptococosis pulmonar () B45.1 - Criptococosis cerebral, meningitis, meningococeral () B45.9 - Criptococosis (infección) ()</p>
--	---

Severidad de la enfermedad y desenlace del paciente

<p>Apoyo respiratorio durante el ingreso: BIPAP () Intubación () Ingreso a la UCI: (S) (No) (NU): Cuántos días en UCI _____</p>	<p>Resultado de la terapia: Éxito () Falla () Recida () Condición al egreso: Vivo () Muerto () No dato () Días internado: _____ Fecha egreso: DUMM/AA</p>
--	---

Responsable de diligenciar la encuesta: Nombre: _____
 Fecha de diligenciamiento: () () () Correo electrónico: _____ Teléfono: _____