

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DEL NORTE
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

TRABAJO DE GRADUACIÓN



TESIS

DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS DISEMINADA ASOCIADA
AL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA A TRAVÉS
DE LA DETECCIÓN DE ANTÍGENO POLISACÁRIDO EN ORINA
CON UN INMUNOANÁLISIS LIGADO A ENZIMAS

CARLOS RAÚL AQUINO MORALES

COBÁN, ALTA VERAPAZ, AGOSTO DE 2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DEL NORTE
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

TRABAJO DE GRADUACIÓN

TESIS
DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS DISEMINADA ASOCIADA
AL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA A TRAVÉS
DE LA DETECCIÓN DE ANTÍGENO POLISACÁRIDO EN ORINA
CON UN INMUNOANÁLISIS LIGADO A ENZIMAS

PRESENTADO AL HONORABLE CONSEJO DIRECTIVO DEL
CENTRO UNIVERSITARIO DEL NORTE

POR
CARLOS RAÚL AQUINO MORALES
201140390

COMO REQUISITO PREVIO A OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO Y
CIRUJANO EN EL GRADO ACADÉMICO DE LICENCIATURA

COBÁN, ALTA VERAPAZ, AGOSTO DE 2017

AUTORIDADES UNIVERSITARIAS

RECTOR MAGNIFICO

Dr. Carlos Guillermo Alvarado Cerezo

CONSEJO DIRECTIVO

PRESIDENTE:	Lic. Zoot. Erwin Gonzalo Eskenasy Morales
SECRETARIA:	Lcda. T.S. Floricelda Chiquin Yoj
REPRESENTANTE DOCENTES:	Ing. Geol. César Fernando Monterroso Rey
REPRESENTANTES ESTUDIANTILES:	Br. Fredy Enrique Gereda Milián P.E.M. César Oswaldo Bol Cú

COORDINADOR ACADÉMICO

Ing. Ind. Francisco David Ruiz Herrera

COORDINADORA DE LA CARRERA

Dra. M.A. Carmen Elena Peláez Pinelo

COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

COORDINADOR:	Dr. M.A. Edgar Estuardo Rojas Gudiel
SECRETARIA:	Lcda. M.A. Juana Marta Henández Chigüil de Vaides
VOCAL:	Dra. M.A. Mónica Cardoza Leal

REVISORA DE REDACCIÓN Y ESTILO

Lcda. Psic. Iris Josefina Olivares Barrientos

REVISORA DE TRABAJO DE GRADUACIÓN

Dra. M.A. Mónica Cardoza Leal

ASESOR

Dr. M.A. Edgar Estuardo Rojas Gudiel



Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario del Norte CUNOR
Carrera de Médico y Cirujano



Comisión de Trabajos de Graduación

Ref. 15-M-CTG 054/2017
Cobán, Alta Verapaz 12 de julio de 2017

Señores:
Comisión Trabajos de Graduación
Carrera de Médico y Cirujano
Centro Universitario del Norte -CUNOR – USAC

Respetables señores:

Atentamente, hago de su conocimiento, que dictamino aprobado el proceso de asesoría de Tesis presentada como Trabajo de Graduación denominado con el tema **DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS DISEMINADA ASOCIADA AL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA A TRAVÉS DE LA DETECCIÓN DE ANTÍGENO POLISACÁRIDO EN ORINA CON INMUNOANÁLISIS LIGADO A ENZIMAS**, elaborado por el estudiante de la Carrera de Médico y Cirujano, Carlos Raúl Aquino Morales, Carné No. 201140390.

El trabajo en mención cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de San Carlos de Guatemala por lo tanto se remite a esa instancia para que continúe con el trámite correspondiente.

Deferentemente,



Docente
Carrera Médico y Cirujano
CUNOR - USAC

Dr. Edgar Estuardo Rojas Gudiel
Médico Internista
Asesor

c.c. archivo.

"Id y Enseñad a Todos"



Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario del Norte CUNOR
Carrera de Médico y Cirujano
Comisión de Trabajos de Graduación



Ref. 15-M-CTG 057/2017
Cobán, Alta Verapaz 01 de agosto de 2017

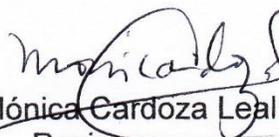
Señores
Comisión de Trabajos de Graduación
Carrera de Médico y Cirujano
Centro Universitario del Norte (CUNOR)
Cobán, A. V.

Respetables Señores:

Atentamente hago de su conocimiento que he finalizado la Revisión del Trabajo de Tesis presentada como Trabajo de Graduación denominado con el tema **DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS DISEMINADA ASOCIADA AL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA A TRAVÉS DE LA DETECCIÓN DE ANTÍGENO POLISACÁRIDO EN ORINA CON INMUNOANÁLISIS LIGADO A ENZIMAS**, elaborado por el estudiante de la Carrera de Médico y Cirujano, Carlos Raúl Aquino Morales, Carné No. 201140390.

El trabajo en mención cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de San Carlos de Guatemala; por lo tanto se remite a esa instancia para que continúe con el trámite correspondiente.

Deferentemente,


Dra. Mónica Cardoza Leal
Revisora



C.c. archivo

"Id y Enseñad a Todos"



Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario del Norte CUNOR
Carrera de Médico y Cirujano
Comisión de Trabajos de Graduación



Ref. 15-M-CTG 060/2017
Cobán, Alta Verapaz 21 de agosto de 2017

Señores
Comisión de Trabajos de Graduación
Carrera de Médico y Cirujano
Centro Universitario del Norte (CUNOR)
Cobán, A. V.

Respetables Señores:

Atentamente hago de su conocimiento que he finalizado la Revisión en cuanto a Redacción y Estilo del Trabajo de Tesis presentada como Trabajo de Graduación denominado con el tema **DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS DISEMINADA ASOCIADA AL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA A TRAVÉS DE LA DETECCIÓN DE ANTÍGENO POLISACÁRIDO EN ORINA CON INMUNOANÁLISIS LIGADO A ENZIMAS**, elaborado por el estudiante de la Carrera de Médico y Cirujano, Carlos Raúl Aquino Morales, Carné No. 201140390.

El trabajo en mención cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de San Carlos de Guatemala; por lo tanto se remite a esa instancia para que continúe con el trámite correspondiente.

Deferentemente,

Lcda. Iris Josefina Olivares Barrientos
Revisora de Redacción y Estilo

C.c. archivo



"Id y Enseñad a Todos"



Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario del Norte CUNOR
Carrera de Médico y Cirujano



Comisión de Trabajos de Graduación

Ref. 15-M-CTG 062/2017

Cobán, Alta Verapaz 21 de agosto de 2017

Licenciado.

Erwin Gonzalo Eskenasy Morales

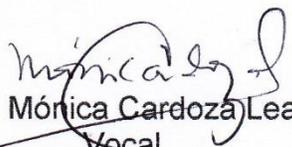
Director

Centro Universitario del Norte

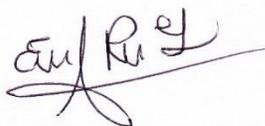
Respetable Licenciado:

Habiendo conocido los dictámenes favorables del asesor, revisor de trabajos de graduación, revisor de redacción y estilo; esta Comisión concede el visto bueno al Trabajo de Tesis denominado **DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS DISEMINADA ASOCIADA AL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA A TRAVÉS DE LA DETECCIÓN DE ANTÍGENO POLISACÁRIDO EN ORINA CON INMUNOANÁLISIS LIGADO A ENZIMAS**, elaborado por el estudiante de la Carrera de Médico y Cirujano, Carlos Raúl Aquino Morales, Carné No. 201140390, previo a optar al título profesional de Licenciatura en Médico y Cirujano.

Deferentemente,


Dra. Mónica Cardoza Leal
Vocal


Lcda. M.A. Juana Marta Hernández
Secretaria



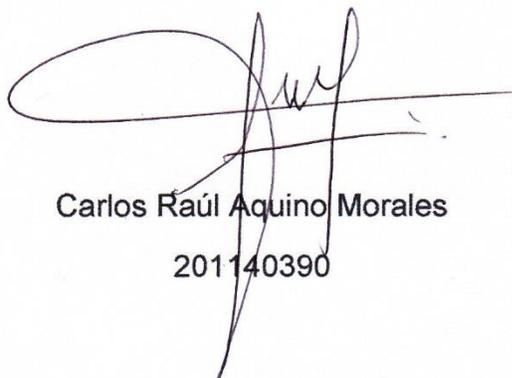
Dr. Edgar Estuardo Rojas Gudiel
Coordinador de la Comisión de Trabajos de Graduación
Carrera Médico y Cirujano



"Id y Enseñad a Todos"

HONORABLE COMITÉ EXAMINADOR

En cumplimiento a lo establecido por los estatutos de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a consideración de ustedes el Informe Final de la investigación de Tesis, Diagnóstico de Histoplasmosis diseminada asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida a través de la detección de Antígeno Polisacárido en orina con un Inmunoanálisis ligado a enzimas, como requisito previo a optar al título profesional de Médico y Cirujano en el grado académico de Licenciatura.



Carlos Raúl Aquino Morales
201140390

RESPONSABILIDAD

“La responsabilidad del contenido de los trabajos de graduación es del estudiante que opta al título, del asesor y del revisor; la Comisión de Redacción y Estilo de cada carrera, es la responsable de la estructura y la forma”.

Aprobado en punto SEGUNDO, inciso 2.4, subinciso 2.4.1 del Acta No. 17-2012 de Sesión extraordinaria de Consejo Directivo de fecha 18 de julio del año 2012.

DEDICATORIA

A:

Mi familia, en especial a Papá Fio (QEPD)

Mis amigos

AGRADECIMIENTOS

A:

Dios porque ha cumplido sus promesas en mi vida, nunca me dejo en este proceso de formación.

Mis padres Carlos y Nurian por su esfuerzo y apoyo incondicional. Ejemplo de perseverancia y superación.

Mis hermanos Julionando y Lizamaría por su cariño y apoyo.

Mi familia por confiar siempre en mí y por sus valiosos consejos.

Mis compañeros en especial a Diego, Thelma, Sara, Laura, Wilmer, Bertha y Danixka por ser personas maravillosas con quienes compartí momentos inolvidables.

Mi asesor y revisora por su orientación, dedicación y conocimientos compartidos.

Mis docentes por contribuir a mi formación académica.

Personal de la UAI por el apoyo para la realización de esta investigación.

ÍNDICE GENERAL

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS	v
RESUMEN	vii
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	5

CAPITULO 1 MARCO TEÓRICO

1.1 Virus de Inmunodeficiencia Humana	7
1.2 Histoplasmosis	22

CAPITULO 2 POBLACIÓN Y MÉTODOS

2.1 Tipo y diseño de la investigación	43
2.2 Unidad de análisis	43
2.3 Población y muestra	43
2.4 Selección de los sujetos de estudio	44
2.5 Medición de variables	44
2.6 Técnicas, procesos e instrumentos	46
2.7 Plan de procesamiento de datos	49
2.8 Límites de la investigación	50
2.9 Aspectos éticos de la investigación	50
2.10 Recursos	51
2.11 Cronograma de actividades	52

CAPÍTULO 3

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.1 Presentación de resultados	53
3.2 Discusión y análisis de resultados	66
CONCLUSIONES	73
RECOMENDACIONES	75
APORTES	77
BIBLIOGRAFÍA	79
ANEXOS	85

ÍNDICE DE GRÁFICAS

	Página
1. Distribución según grupo etario de los pacientes	53
2. Distribución según sexo de los pacientes	54
3. Distribución según estado civil de los pacientes	55
4. Distribución según etnia de los pacientes	56
5. Distribución según ocupación de los pacientes	57
6. Distribución según escolaridad de los pacientes	58
7. Distribución según carga viral de los pacientes	60
8. Distribución según conteo de linfocitos CD4 ⁺ de los pacientes	61
9. Distribución según presencia de sintomatología de los pacientes	63
10. Distribución según resultado prueba diagnóstica de los pacientes	65

ÍNDICE DE CUADROS

	Página
1. Definición de caso de infección por el VIH en adolescentes Y adultos (a partir de 13 años)	9
2. Población con VIH en el mundo	12
3. Métodos de laboratorio específicos para la detección de Infección por VIH	16
4. Regímenes antirretrovirales iniciales recomendados	17
5. Principales infecciones fúngicas invasivas en pacientes VIH	20
6. Criterios diagnósticos para Histoplasmosis	36
7. Definición y operacionalización de variables	44
8. Distribución según procedencia de los pacientes	59
9. Distribución según factores de riesgo de los pacientes	62
10. Distribución según manifestaciones clínicas de los pacientes	64

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AHF	AIDS Health Foundation
APH	Antígeno polisacárido de <i>Histoplasma capsulatum</i>
ARN	Ácido Ribonucleico
CCR5	C-C quimiocina receptora de tipo 5
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CD4 ⁺	Cúmulo de diferenciación 4
CXCR4	C-X-C quimiocina receptora de tipo 4
ELISA	Inmunoanálisis ligado a enzimas
EPIINFO	Epidemiological information
FC	Fijadores del complemento
FUNGIRED	Red de Infecciones Fúngicas de Guatemala
GALT	Tejido linfoide asociado al intestino
HDP	Histoplasmosis diseminada progresiva
HSH	Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
HTLV	Virus linfotrópicos de células T humanas
IDSA	Infectious Disease Society of America
IFN- γ	Interferón gamma
IL-12	Interleucina 12
LAm A	Latin America group A
LAm B	Latin America group B
MSPAS	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
NAm 1	North America class 1
NAm 2	Latin America group A

PAS	Ácido Periódico de Schiff
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SNC	Sistema Nervioso Central
TARGA	Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad
TB	Tuberculosis
Th1	T helper 1
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
UAI	Unidad de Atención Integral
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
var.	Variedad
VIH	Virus Inmunodeficiencia Humana

RESUMEN

El objetivo principal del estudio fue determinar la incidencia de Histoplasmosis diseminada en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida que asisten a la Unidad de Atención Integral en el Hospital de Cobán. A través de un estudio observacional, descriptivo, transversal en pacientes con diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana con conteos de CD4⁺ <150 células/μl atendidos por la Unidad de Atención Integral del Hospital de Cobán. La muestra total fue de 31 pacientes. Los principales resultados obtenidos, el sexo masculino predominó (55%), y el mayor porcentaje de individuos son del grupo etario de 21 a 30 años (45%). Del total de pacientes el 48% estaban solteros, y un 84% se identificó como indígena. La procedencia de los pacientes fue predominante del departamento de Alta Verapaz (93.56%), principalmente del municipio de Panzós (25.81%). Los síntomas frecuentemente encontrados fueron fiebre (45.45%), cefalea (45.45%), y tos (36.36%), Los hallazgos a la exploración física fueron principalmente hipertrofia amigdalina (31.82%), pérdida de peso (31.82%) y lesiones en piel (22.73%). La prevalencia de factores de riesgo en orden de frecuencia fueron la remoción de tierra (70.96%), exposición a excreta de aves (54.83%) y vivienda cerca de fuente hídrica (29.03%). El 54.84% correspondió a pacientes con nivel de educación primaria incompleta, asimismo, las ocupaciones más frecuentes fueron ama de casa el (41.95%) y agricultor (35.48%). La conclusión principal fue una incidencia de Histoplasmosis diseminada de 6.45% en pacientes con SIDA en la Unidad de Atención Integral.

Palabras clave: VIH; SIDA; Histoplasmosis

INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se han convertido en una pandemia que afecta a todos los países del mundo y es causa principal de morbimortalidad.

Las infecciones fúngicas son una de las principales infecciones oportunistas que afectan a los pacientes con infección por VIH. De acuerdo a estimaciones internacionales casi el 50% de las muertes en pacientes con SIDA se deben a infecciones por hongos. Las principales causas de muerte relacionadas con hongos en pacientes con SIDA son: meningitis criptocócica, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, Histoplasmosis diseminada y Aspergilosis invasiva.

La Histoplasmosis diseminada es una de las cinco infecciones fúngicas más frecuentes en pacientes con infección por VIH/SIDA. Los casos de Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA han sido estimados entre 100 000 y 300 000. De acuerdo a proyecciones de UNAIDS, en 2015 se estimaron 80 000 muertes a causa de Histoplasmosis diseminada.

Guatemala se encuentra en una zona endémica del hongo, y según FUNGIRED es una de las principales infecciones fúngicas invasivas junto a la Criptococosis, y la Coccidioidomicosis. En la década de 1970 se identificaron zonas endémicas del hongo en Guatemala, en los departamentos de Izabal, Sacatepéquez, Jutiapa, Suchitepéquez, Zacapa, Quetzaltenango, Guatemala y Alta Verapaz.

El diagnóstico definitivo de Histoplasmosis se basa en histopatología o en el aislamiento de *Histoplasma capsulatum* en cultivo de especímenes clínicos, particularmente esputo, sangre periférica o médula ósea. Sin embargo, el diagnóstico por cultivo es limitado por varios motivos: los resultados duran hasta seis semanas en demostrar crecimiento micótico, la sensibilidad es usualmente baja (<60-85%, dependiendo de la carga fúngica) y se requiere de procedimientos médicos invasivos para obtener muestras.

La incidencia de Histoplasmosis ha sido pobremente documentada en la mayoría de áreas endémicas. Esto se debe principalmente a que los métodos diagnósticos no basados en cultivos, no están disponibles en estas regiones.

Actualmente se desarrollan métodos no basados en cultivos para facilitar el diagnóstico de Histoplasmosis diseminada. En particular, la detección de antígenos polisacáridos de *Histoplasma capsulatum* a través de inmunoanálisis ligado a enzimas, en orina, sangre o líquido cefalorraquídeo.

Este estudio describe los hallazgos encontrados en los pacientes infectados por VIH que fueron atendidos en la Unidad de Atención Integral del Hospital de Cobán, durante los meses de abril a junio de 2017. El objetivo principal del estudio fue determinar la incidencia de Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA, a través de la detección de antígeno polisacárido en orina, permitiendo de esta manera realizar una caracterización epidemiológica, identificar factores de riesgo para infecciones fúngicas, y la presencia de manifestaciones clínicas.

Para cumplir con el propósito del estudio, se entrevistaron a 31 pacientes con conteos de CD4⁺ <150 células/ μ l, la incidencia de Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA fue de 6.45%. Se encontró que la mayoría de pacientes eran masculinos, comprendidos entre los 21 a 30 años, principalmente originarios de los municipios de Panzós, Cobán y Senahú; la mayoría refirió ser

soltero, un 84% de los pacientes se identificó como indígena. Las ocupaciones más frecuentes en los pacientes fueron ama de casa, agricultor y comerciante; un 12.90% de los pacientes refirió ser analfabeta.

De acuerdo a datos obtenidos en la anamnesis un 41.94% de los pacientes presentó un conteo de linfocitos CD4⁺ 0-50 células/ μ l. Los síntomas frecuentemente encontrados fueron fiebre, cefalea, y tos. Los signos fueron principalmente hipertrofia amigdalina, pérdida de peso y lesiones en piel. La prevalencia de factores de riesgo en orden de frecuencia fueron la remoción de tierra, exposición a excreta de aves y vivienda cerca de fuente hídrica.

OBJETIVOS

General

Determinar la incidencia de Histoplasmosis diseminada en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida que asisten a la Unidad de Atención Integral en el Hospital de Cobán.

Específicos

1. Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
2. Describir los hallazgos clínicos más frecuentemente encontrados en los pacientes con SIDA y diagnóstico presuntivo de Histoplasmosis.
3. Identificar los factores de riesgo presentes en los pacientes con SIDA y diagnóstico presuntivo de Histoplasmosis.

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO

1.1 Virus de Inmunodeficiencia Humana

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un virus Ácido Ribonucleico (ARN) monocatenario de sentido codificante, pertenece a la familia de retrovirus humanos (Retroviridae) y a la subfamilia de lentivirus.¹

Los cuatro retrovirus que provocan enfermedad en humanos pertenecen a dos grupos distintos: los virus linfotrópicos de células T humanas (HTLV por su acrónimo en inglés) I y II; y los virus de inmunodeficiencia humana 1 y 2.

La causa más común de VIH en el mundo es el VIH-1, el VIH-2 fue identificado en pacientes en África occidental. Aunque al principio su distribución geográfica se limitaba a África occidental, el VIH-2 se ha identificado ya en pacientes de Europa, Estados Unidos, Sudamérica e India. El VIH-2 tiene una similitud de alrededor de 40-50% con el VIH-1 en la homología global de secuencia de nucleótidos.²

1.1.1 Síndrome de Inmunodeficiencia Humana

En 1993 se amplió la definición de caso de Síndrome de Inmunodeficiencia Humana, y se incluyeron a los pacientes con signos de inmunodeficiencia grave (<200 linfocitos T CD4⁺/μl o un porcentaje

¹ Gerald Mandell, Et.Al. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica*. Barcelona, España: Elsevier, 2012. páginas 1622-1631.

² Gary Maartens. Et.Al. "HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention," *Lancet*. 384,1 (julio 2014): 258-271.

de linfocitos T CD4+ <14%), así como varias afecciones clínicas que, en presencia de infección por VIH se consideraron definitorias de SIDA.

a. Las enfermedades definitorias de SIDA

- Cáncer cervical invasivo
- Candidiasis esofágica
- Coccidiomicosis diseminada o extrapulmonar
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiosis extrapulmonar (>1 mes de duración)
- Encefalopatía asociada a VIH
- Enfermedad por citomegalovirus
- Herpes simple, úlceras crónicas (>1 mes de duración) o bronquitis, neumonitis o esofagitis
- Histoplasmosis diseminada
- Infecciones diseminadas o extrapulmonares por el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* o *Mycobacterium kansasii*
- Infección por *Mycobacterium tuberculosis* de cualquier localización
- Isosporidiasis intestinal crónica (>1 mes de duración)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma inmunoblástico
- Linfoma primario cerebral
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
- Sarcoma de Kaposi
- Septicemia recidivante por *Salmonella*
- Síndrome de emaciación progresiva asociado con el VIH
- Toxoplasmosis cerebral

CUADRO 1

DEFINICIÓN DE CASO DE INFECCIÓN POR EL VIH EN ADOLESCENTES Y ADULTOS (A PARTIR DE 13 AÑOS)

Estadio	Evidencia de laboratorio	Evidencia clínica
Estadio 1	Confirmación de laboratorio de infección por VIH y recuento de linfocitos T CD4 ⁺ ≥500 células/μl, o porcentaje de linfocitos T CD4 ⁺ >29	No se requiere ninguna
Estadio 2	Confirmación de laboratorio de infección por VIH y recuento de linfocitos T CD4 ⁺ 200-499 células/μl, o porcentaje de linfocitos T CD4 ⁺ 14-28	No se requiere ninguna
Estadio 3	Confirmación de laboratorio de infección por VIH y recuento de linfocitos T CD4 ⁺ ≤200 células/μl, o porcentaje de linfocitos T CD4 ⁺ <14	Documentación de una enfermedad definitoria de SIDA

Fuente: Gerald Mandell. Et.Al. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica*. Barcelona, España: Elsevier, 2012, página 1640.

1.1.2 Historia

El SIDA fue reconocido por primera vez en Estados Unidos de América, a mediados del año 1981, por el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) al estudiar la aparición extraordinaria de casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *carinii*) y sarcoma de Kaposi en varones jóvenes homosexuales de las ciudades de Nueva York, Los Ángeles y San Francisco. Poco después, empezaron a aparecer casos entre personas con hemofilia, receptores de transfusiones sanguíneas y adictos a drogas por vía parenteral, así como sus parejas sexuales. En 1983, dos años después de los primeros casos descritos, se consiguió aislar un retrovirus citopático en los pacientes con SIDA.³

³ Gerald Mandell. Et. Al. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica*. Barcelona, España: Elsevier, 2012, páginas 1622-1631.

1.1.3 Biología

a. Estructura molecular

La Ácido Desoxirribonucleico (ADN) polimerasa dependiente de ARN, esta empaquetada en el interior de la nucleocápside viral y es responsable de la replicación del genoma de ARN monocatenario pasando por un ADN bicatenario intermedio, que actúa como molécula precursora de la integración proviral en el genoma de la célula huésped. Las principales proteínas estructurales de la nucleocápside del VIH son la proteína *p24* de la cápside y la proteína *p18* de la matriz.

Rodeando las estructuras proteicas de la nucleocápside viral se encuentra una envoltura lipídica bicapa que deriva de la membrana limitante externa de la célula huésped cuando los virus brotan de la superficie celular durante su replicación. Insertadas en esta membrana viral externa se encuentran las glicoproteínas de envoltura, *gp120* y *gp41*, que son responsables de la adhesión y penetración en la célula.⁴

b. Tropismo celular

El rasgo patognomónico de la infección por VIH es la depleción selectiva de los linfocitos T CD4⁺ colaboradores. El tropismo selectivo del VIH-1 por esta población de células, está basado en la elevada afinidad de la proteína de la envoltura viral *gp120* por la molécula CD4⁺. Entre los correceptores esenciales para la entrada del virus se encuentran los miembros de la familia receptores de quimiocinas, C-C quimiocina receptora de tipo 5 (CCR5) y C-X-C quimiocina receptora de tipo 4 (CXCR4). Se conoce una variedad de

⁴ Gary Maartens. Et.Al. "HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention," *Lancet*. 384, 1 (julio 2014): 258-271.

tipos celulares, aparte de los linfocitos T colaboradores que expresan CD4⁺ en su superficie y que pueden replicar el VIH-1. Entre dichas células se encuentran los monocitos sanguíneos, los macrófagos tisulares, las células de Langerhans cutáneas, así como las células de la microglia y las células gigantes multinucleadas del Sistema Nervioso Central (SNC).⁵

1.1.4 Epidemiología

La infección por VIH ha adquirido un carácter endémico en todos los países del mundo. Al principio se describió como una enfermedad que afectaba principalmente a varones homosexuales, pero se identificó en otros grupos de riesgo. Después del desarrollo de los análisis diagnósticos para los anticuerpos de VIH, se hizo posible rastrear y monitorizar la diseminación del VIH en todo el mundo.⁶

Actualmente de acuerdo a estimaciones de Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) el número de personas viviendo con VIH es de 36.7 millones, de los cuales 34.9 millones son adultos (17.8 millones mujeres).

⁵ John Coffin y Ronald Swanstrom. "HIV Pathogenesis: Dynamics and Genetics of Viral Populations and Infected Cells," *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 3, 1 (abril 2013): 1-17.

⁶ Gerald Mandell. Et. Al. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica*. Barcelona, España: Elsevier, 2012, páginas 1622-1631.

CUADRO 2 POBLACIÓN CON VIH EN EL MUNDO

Región	Personas viviendo con VIH
Asia y el Pacífico	5.1 millones
Este y sudeste de África	19 millones
Europa del este y Asia central	1.5 millones
Latinoamérica y el Caribe	2 millones
Norte de África y Oriente Medio	230 000
África central y occidental	6.5 millones
Europa occidental y Norteamérica	2.4 millones
Total	36.7 millones

Fuente: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS –UNAIDS-. *AIDS by the Number*. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDSbythenumbers-2016_en.pdf (20 de febrero de 2017).

a. Estadísticas de UNAIDS para el año 2015

- Nuevas infecciones por VIH 2.1 millones
- Nuevas infecciones en niños 150 000
- Muertes relacionadas con SIDA 1.1 millones
- Muertes relacionadas con SIDA en adultos 1 millón
- Muertes relacionadas con SIDA-Tuberculosis 390 000
- Cerca de 5700 infecciones nuevas al día
- 66% en África Subsahariana
- 400 son en niños
- Personas viviendo con VIH bajo terapia antirretroviral 18.2 millones

África Subsahariana sigue siendo la región del mundo más afectada por la infección por VIH. En esta zona vive un poco menos del 10% de la población mundial, pero alberga al 69% de todas las personas afectadas por VIH del mundo.

En Latinoamérica y el Caribe actualmente viven 2 millones de personas con VIH, con 100 000 pacientes nuevos para el año 2015. De las 1.1 millones de muerte relacionadas a SIDA en el 2015 en el mundo, 50 000 ocurrieron en la región de Latinoamérica y el Caribe.

La cobertura de tratamiento antirretroviral en Latinoamérica alcanzó el 55% en el año 2015; por lo que ésta es la segunda región con mayor cobertura de tratamiento, sólo por detrás de Norteamérica y Europa Occidental.⁷

UNAIDS reporta que 77% de las personas que viven con VIH en Latinoamérica en 2015, conocen su estatus de portador, un 55% de las personas viviendo con VIH estaban en terapia antiretroviral y alrededor de 43% de las personas con VIH han logrado la supresión del virus.⁸

b. Formas de transmisión

- Transmisión sexual
- Transmisión a través del consumo de drogas por intravenosa
- Transmisión a través de hemoderivados y otros tejidos
- Transmisión perinatal

1.1.5 Patogenia

a. Infección primaria

Después de la transmisión inicial, el virus infecta a las células CD4⁺, probablemente linfocitos T, monocitos o células dendríticas

⁷Joint United Nations Programme on HIV/AIDS –UNAIDS-. *Global AIDS Update 2016*. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf (20 de febrero de 2017).

⁸Joint United Nations Programme on HIV/AIDS –UNAIDS-. *Prevention Gap Report*. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gap-report_en.pdf (20 de febrero de 2017).

derivadas de medula ósea. Durante esta fase inicial y posteriormente, el sitio principal donde se ubica y propaga la infección por VIH es el sistema linfoide. En los primeros días tras la infección, la replicación del virus aumenta de forma espectacular, con cargas virales plasmáticas que superan los 10 millones de partículas virales por mililitro de plasma.⁹

Esta replicación se produce sobre todo en los linfocitos que CD4⁺ en el tejido linfoide asociado al intestino (GALT, por su acrónimo en inglés).

El tracto gastrointestinal es probablemente el órgano más importante en la patogénesis de la infección por VIH. Independientemente del sitio de infección, la mucosa intestinal sirve como “caldo de cultivo” para la amplificación del virus en la infección temprana.

El intestino delgado es uno de los órganos más grandes del cuerpo humano, midiendo aproximadamente 490 centímetros con un diámetro aproximado de 2.5 centímetros. Situada justo debajo de la capa única de células epiteliales intestinales, la lámina propia contiene abundantes células CD4⁺ de memoria activadas.¹⁰

Aunque hay poco tejido linfoide organizado en el intestino delgado superior, se ha estimado que el número de células T en el epitelio y la lámina propia excede el número de células T en el resto del cuerpo.

⁹ Gerald Mandell. Et. Al. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica*. Barcelona, España: Elsevier, 2012, páginas 1693-1701.

¹⁰ Huanbin Xu. Et. Al. “Mucosal immunology of HIV,” *Immunological Reviews*. 254, 1 (febrero 2013): 10-33.

Esta infección temprana y masiva provoca una reducción intensa del número de linfocitos CD4⁺ en el GALT, acompañada por una disminución mucho más modesta del recuento de linfocitos T CD4⁺ en la sangre periférica. Se estima que en esta fase inicial de la infección se infecta y se pierde más de un 50% de los linfocitos CD4⁺ de memoria.

b. Establecimiento de la infección crónica persistente

A pesar de la potente respuesta inmunitaria que se manifiesta después de la infección primaria, el virus no se elimina del cuerpo. En su lugar, genera una infección crónica que persiste durante un promedio de 10 años antes de que el paciente sin tratamiento presente manifestaciones clínicas. Durante este periodo de latencia clínica, el número de linfocitos T CD4⁺ desciende de manera gradual pero manifiesta muy pocos signos y síntomas clínicos; sin embargo, es posible identificar la multiplicación viral al medir la viremia plasmática.

Después de un tiempo, el recuento de linfocitos T CD4⁺ desciende a una cifra crítica (200 células/ μ L) en los pacientes que no reciben tratamiento o en aquellos cuyo régimen terapéutico no ha detenido la multiplicación viral.^{11 12}

1.1.6 Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por VIH no consiste simplemente en la interpretación de resultados de una prueba de laboratorio, sino que, al

¹¹ John Coffin y Ronald Swanstrom. "HIV Pathogenesis: Dynamics and Genetics of Viral Populations and Infected Cells," *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 3, 1 (abril 2013): 1-17.

¹² Dan Longo. Et.Al. *Principios de Medicina Interna*. (México, D.F.: McGraw-Hill, 2012), páginas 1506-1587.

igual que la evaluación de cualquier otra enfermedad, incluye la anamnesis, la exploración física y la realización de pruebas complementarias. La detección de la infección por VIH mediante pruebas de laboratorio es un proceso de dos etapas que requiere el uso secuencial de pruebas de detección selectiva muy sensibles, seguidas de pruebas de confirmación específicas.

CUADRO 3 MÉTODOS DE LABORATORIO ESPECÍFICOS PARA LA DETECCIÓN DE INFECCIÓN POR VIH

PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN SELECTIVA DEL VIH	Técnicas serológicas para la detección de anticuerpos frente a VIH	Técnicas de inmunoanálisis ligado a enzimas (ELISA) convencionales
		Análisis de aglutinación de partículas
		Técnicas serológicas para la detección de antígenos del VIH
	Técnicas no serológicas para la detección selectiva de VIH	Análisis de hibridación y amplificación para detectar ácidos nucleicos de VIH
PRUEBAS CONFIRMATORIAS		Inmunotransferencias (Western-Blot)
		Inmunofluorescencia
		Radioinmunoprecipitado
		Técnicas virológicas para detectar la infección por VIH

Fuente: Gerald Mandell. Et. Al. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica*. Barcelona, España: Elsevier, 2012, página 1701

1.1.7 Tratamiento antirretroviral

La terapia antirretroviral es recomendada para personas con infección aguda por VIH, y debe ser iniciada lo más pronto posible para máximos beneficios. Nuevos datos han demostrado mayores

beneficios, entre ellos reducción del ADN proviral, de la carga viral, y un incremento del conteo de CD4⁺ >900 células/ μ l.¹³

CUADRO 4 REGÍMENES ANTIRRETROVIRALES INICIALES RECOMENDADOS

Tipo de régimen	Combinación de drogas antirretrovirales
Inhibidor de la integrasa más 2 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa	Dolutegravir más tenofovir/emtricitabina
	Dolutegravir más abacavir/lamivudina
	Elvitegravir más tenofovir/emtricitabina
	Raltegravir más tenofovir/emtricitabina
Inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa más 2 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa	Efavirenz más abacavir/lamivudina
	Efavirenz más tenofovir/emtricitabina
	Rilpivirine más tenofovir/emtricitabina
Inhibidor de proteasa más 2 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa	Atazanavir más tenofovir/emtricitabina
	Atazanavir más abacavir/lamivudina
	Darunavir más tenofovir/emtricitabina

Fuente: Huldrych Günthard. Et.Al. "Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel," *Journal of the American Medical Association*. 312, 4 (julio 2014): 410-425.

De acuerdo a UNAIDS en Guatemala se inicia tratamiento antirretroviral a pacientes con conteo de CD4⁺ menores a 500 células/ μ L.¹⁴

1.1.8 VIH en Guatemala

Para Guatemala se estimó para el año 2012 un total de 57 827 personas infectadas con el VIH, de los cuales 4 184 son niños menores

¹³ The INSIGHT START Study Group. "Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection," *The New England Journal of Medicine*. 373, 9 (agosto 2015): 795-807.

¹⁴ Joint United Nations Programme on HIV/AIDS –UNAIDS-. *Prevention Gap Report*. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gap-report_en.pdf (20 de febrero de 2017).

de 15 años. Para el año 2012 se estimaban 8 casos nuevos diariamente.¹⁵

De acuerdo a UNAIDS Guatemala es el quinto país con nuevos casos de VIH en 2015 en Latinoamérica.¹⁶

En Guatemala la notificación de casos de VIH inició en 1984 con 2 casos masculinos y en 1986 se notificaron 3 casos femeninos. De 1984 a septiembre de 2014 se han notificado un total de 32 858 casos, de los cuales el 61% era hombre. En abril de 1988, se reportaron los dos primeros casos de SIDA en personas residentes en Guatemala.

La vía de transmisión sigue siendo sexual con un 93% de los casos, madre-hijo un 4% y se desconoce en 3%. Según identificación étnica: el 76% se identifica como ladino. 21% mayas. 1% garífunas, 0.1% extranjeros.

La distribución geográfica de la epidemia de VIH en el país coincide con las rutas de desarrollo económico a través de los departamentos con mayor actividad comercial.

Esta epidemia se concentra más en las zonas urbanas entre la costa sur, el norte y en las ciudades fronterizas. El 70% de todas las personas que viven con VIH/SIDA viven en la ciudad de Guatemala y la región metropolitana. A pesar de que la epidemia se concentra en los trabajadores del sexo y los hombres que tienen relaciones sexuales

¹⁵ Centro Nacional de Epidemiología –CNE-. *Boletín No- 1-2014: Estadísticas de VIH y VIH avanzado*. <http://infecciosashr.org/wp-content/uploads/2014/12/VIH-GUATEMALA-Boletin-VIH-actualizadoSep2014.pdf> (1 de marzo de 2017).

¹⁶ Joint United Nations Programme on HIV/AIDS –UNAIDS-. *Prevention Gap Report*. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gap-report_en.pdf (20 de febrero de 2017).

con hombres (HSH), alrededor del 75% de las transmisiones del VIH provienen de relaciones heterosexuales.¹⁷

La tasa de incidencia nacional para el año 2013 era de 11.93 por 100 000 habitantes. Seis departamentos concentran más del 70% de los casos reportados, Retalhuleu, Escuintla, San Marcos, Izabal, Suchitepéquez, Guatemala y Petén.¹⁸

Para mejorar las acciones de atención integral ante la epidemia se ha descentralizado la respuesta incrementando el número de servicios de salud que brindan atención especializada para personas infectadas con VIH denominadas Unidades de Atención Integral. A nivel nacional suman 16.

De acuerdo a la página de AIDS Health Foundation (AHF) en internet, el 99% de los 12 317 pacientes que asisten a clínicas coordinadas por la organización en Guatemala se adhieren al tratamiento.¹⁹

¹⁷AIDS Health Foundation –AHF-. *Guatemala, Country overview*. <https://www.aidshealth.org/#/archives/countries/gt> (22 de febrero de 2017).

¹⁸ Programa Nacional de Prevención y Control de ITS/VIH/SIDA. *Informe nacional sobre los progresos realizados en la lucha contra el VIH y SIDA*. http://files.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2014countries/GTM_narrative_report_2014.pdf (21 de febrero de 2017).

¹⁹ AIDS Health Foundation –AHF-. *99% of AHF Guatemala Patients Adhere to Treatment Plan*. <https://www.aidshealth.org/#/archives/2855> (22 de febrero de 2017).

1.1.9 Infecciones por hongos

CUADRO 5 PRINCIPALES INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN PACIENTES VIH

Enfermedad fúngica invasiva	Epicentro	Casos estimados por año	Muertes estimadas por año
Meningitis criptocócica	África Subsahariana, Sudeste Asiático	950 000	625 000
Neumonía por <i>Pneumocystis</i>	Asia, Latinoamérica, África Subsahariana	400 000	150 000
Histoplasmosis diseminada	Norteamérica, África Subsahariana	300 000	10 000
Peniciliosis diseminada	Sudeste Asiático	50 000	5 000

Fuente: Darius Armstrong-James. Et. Al. "A neglected epidemic: fungal infections in HIV/AIDS," *Trends in Microbiology*. 22, 3 (marzo 2014): 120-128.

Las infecciones fúngicas invasivas han emergido rápidamente como una amenaza global, debido al incremento de la población inmunocomprometida.

Aunque la neumonía por *Pneumocystis* fue inicialmente responsable de más del 70% de las primeras 400 muertas debido a VIH/SIDA, la meningitis criptocócica es la principal causa de muerte mundial por infecciones fúngicas relacionadas con VIH.²⁰

a. Criptococosis

Es una infección asociada con alta tasa de mortalidad, asociada principalmente con casos de VIH avanzado (conteos de CD4⁺ <100 células/μL), provocada por *Cryptococcus neoformans*. La infección es adquirida por inhalación, y por un fallo en controlar la infección

²⁰ David Denning. "The ambitious "95-95 by 2025" roadmap for the diagnosis and management of fungal diseases," *Thorax*. 70, 7 (julio 2015): 613-614.

por los macrófagos alveolares, como consecuencia de la infección por VIH, se realiza una diseminación sistémica y muerte debido a meningoencefalitis y aumento de la presión intracraneal. La mayoría de infecciones ocurren en África Subsahariana, 720 000 casos ocurrieron en 2009 en esta región de los 950 000 casos en el mundo.

b. Neumonía por *Pneumocystis*

Pneumocystis jirovecii es una levadura ascomiceta, que provoca una infección que se caracteriza por alveolitis progresiva que provoca falla respiratoria. Fue la principal infección pulmonar asociada con VIH durante la década de 1980.

c. Candidiasis esofágica y orofaríngea

Existen tres formas de presentación de la candidiasis en mucosas: pseudomembranosa, eritematosa y la candidiasis esofágica. La prevalencia de la infección se incrementa con conteos de CD4⁺ <200 células/μL. un estudio demostró que la prevalencia de candidiasis orofaríngea era de 27% en pacientes recientemente diagnosticados con VIH.

d. Peniciliosis

Es una infección endémica del Sudeste Asiático provocada por *Penicillium marneffe*, es la tercera enfermedad definitoria de SIDA más común en la región. La mayoría de pacientes con peniciliosis diseminada presentan conteos de CD4⁺ <50 células/μL.²¹

²¹ Gordon Brown. Et.Al. "AIDS-related mycoses: the way forward," *Trends in Microbiology*. 22, 3 (marzo 2014): 107-109.

1.2 Histoplasmosis

Histoplasmosis es un grupo de patologías provocada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*. La infección es adquirida por la inhalación de esporas del hongo presentes en la naturaleza, lo que es seguido de la conversión del hongo en levadura a la temperatura corporal del huésped. La Histoplasmosis es la enfermedad causada por hongo endémico más frecuente en humanos. Se han descrito casos de Histoplasmosis en todos los continentes, excepto en la Antártida. *Histoplasma capsulatum* es un hongo habitante del suelo y suele asociarse a los valles fluviales.^{22 23}

1.2.1 Historia

Histoplasma capsulatum se descubrió en diciembre de 1905 en Panamá, cuando el anatomopatólogo Samuel Darling, examinó tejidos viscerales y la médula ósea procedente de un varón de Martinica cuya muerte se atribuyó en un principio a Tuberculosis (TB) miliar.²⁴

Se determinó que muchos casos de presuntas TB, cuyo diagnóstico se basaba en la presencia de nódulos calcificados en las radiografías de tórax, en realidad eran casos de Histoplasmosis.

El primer caso descrito en 1982 en pacientes infectados con VIH en los Estados Unidos. En 1983, varios pacientes diagnosticados con SIDA e Histoplasmosis diseminada fueron reportados. Solo un reporte procedía de un área hiperendémica de Histoplasmosis en Indiana, los

²² L. Joseph Wheat. Et.Al. "Fungal Infections," *Infectious Diseases Clinics of North America*. 30, 1 (marzo 2016): 207-227.

²³ Dan Longo. Et.Al. *Principios de Medicina Interna*. México, D.F.: McGraw-Hill, 2012, páginas 1640-1643.

²⁴ Spinello Antinori. "Histoplasma capsulatum: More Widespread than Previously Thought," *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 90, 6 (junio 2014): 982-983.

otros reportes provenían de área en Estados Unidos donde la Histoplasmosis es menos común (Nueva York, Michigan y Colorado).²⁵

Además, se reportaron casos de Histoplasmosis en áreas en las que nunca se había reportado antes como Trinidad, Tailandia y la República Democrática del Congo. La forma extrapulmonar o diseminada se convirtió en enfermedad definitoria de SIDA en 1987. Para 1990, se reportaron más de 100 casos de Histoplasmosis en personas con SIDA y aunque la mayoría provenía de Indiana, otras provenían de áreas fuera de las zonas endémicas.

1.2.2 Micología

Histoplasma capsulatum tiene una forma heterotálica que se designa *Ajellomyces capsulatum*. Su clasificación taxonómica es: Reino fungí, subreino *Dikarya*, clase *euromycetes*, orden *onygenales*, familia *onygenaceae*, división *ascomycota*.

Se propuso la clasificación filiogeográfica de *Histoplasma capsulatum* basado en la secuencia genética de cuatro proteínas (*arf*, *H-anti*, *ole1*, y *tub1*) que incluye ocho poblaciones genéticas: North America class 1 (NAm 1), North America class 2 (NAm 2), Latin America group A (LAm A), Latin America group B (LAm B), Australian, Netherlands, Eurasian and African.²⁶

Presenta tres variedades: *H. capsulatum* var. *capsulatum* principalmente en América, partes de África, Asia y Australia; *H. capsulatum* var. *duboisii* especialmente en África y *H. capsulatum* var. *farcinosum* descrito en equinos de África y Oriente Medio. Existen

²⁵ Gerald Mandell. Et.Al. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica*. Barcelona, España: Elsevier, 2012, páginas 3299-3312.

²⁶ Tania Vite-Garín. Et.Al. "The importance of molecular analyses for understanding the genetic diversity of *Histoplasma capsulatum*: An overview," *Revista Iberoamericana de Micología*. 31, 1 (noviembre 2013): 11-15.

dos variedades de *Histoplasma* que provocan enfermedad en humanos: *H. capsulatum* var. *capsulatum* (1-4 μm) y *H. capsulatum* var. *duboisii* (10-12 μm).²⁷

El microorganismo tiene dos formas: la fase de micelio y la de levadura. La primera se presenta a temperatura ambiente, y la segunda a temperaturas iguales o superiores a 37°C. La fase saprofita o micelial puede dividirse en dos tipos de colonias, marrón (M) y albina (A), siendo las primeras más virulentas.²⁸

La evaluación microscópica de la fase de micelio revela dos tipos de conidios. Los macroconidios son unos cuerpos ovoides grandes, de 8-15 μm de diámetro. Los microconidios son unos pequeños cuerpos ovalados y lisos, cuyo diámetro es de 2-5 μm , esta forma constituye la fase infectiva ya que su pequeño tamaño le permite alojarse en los bronquiolos terminales y alvéolos.²⁹

Distribuido en el mundo entre las latitudes 54° Norte y 36° Sur. Las condiciones que favorecen el crecimiento de este hongo en el suelo son una temperatura media de 22-29°C, una precipitación anual de 890-1270mm y una humedad relativa de 67-87%. El microorganismo se encuentra por lo general en los 20cm más superficiales, y prefiere el suelo húmedo ácido, con un alto contenido de nitrógeno y fósforo. El

²⁷ Thein Myint. Et.Al. "Histoplasmosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS) Multicenter Study of Outcomes and Factors Associated with Relapse," *Medicine*. 93, 1 (enero 2014): 11-18.

²⁸ Gerald Mandell. Et.Al. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica*. Barcelona, España: Elsevier, 2012, páginas 3299-3312.

²⁹ L. Joseph Wheat. Et.Al. "Fungal Infections," *Infectious Diseases Clinics of North America*. 30, 1 (marzo 2016): 207-227.

hongo se encuentra con más frecuencia donde el guano se encuentra en descomposición y mezclado con la tierra.³⁰

1.2.3 Epidemiología

Histoplasmosis es la micosis endémica más común de los valles de los ríos Ohio y Mississippi y San Lorenzo en Estados Unidos y ciertas áreas de México, Centro y Suramérica. En áreas endémicas se estima que 80% de la población ha sido expuesta a *Histoplasma*.^{31 32}

En los Estados Unidos, de las micosis endémicas, Histoplasmosis es la principal causa de hospitalización y muerte. Excepto Chile es endémico de todos los países de Latinoamérica. La enfermedad es más frecuente en varones que en mujeres, con una proporción 4:1.³³

La prueba cutánea de histoplasmina ha demostrado las tasas más altas de exposición en la región central de Estados Unidos, Centroamérica, partes de Sudamérica, así como Puerto Rico, Dominica y México.³⁴

³⁰ Gerald Mandell. Et. Al. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica*. Barcelona, España: Elsevier, 2012, páginas 3299-3312.

³¹Nathan Bahr. Et. Al. "Histoplasmosis Infections Worldwide: Thinking Outside of the Ohio River Valley," *Current Tropical Medicine Reports*. 2, 1 (abril 2015): 70-80.

³² Gerald Mandell. Et. Al. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica*. Barcelona, España: Elsevier, 2012, páginas 3299-3312.

³³ *Ibíd*

³⁴ Nathan Bahr. Et. Al. "Histoplasmosis Infections Worldwide: Thinking Outside of the Ohio River Valley," *Current Tropical Medicine Reports*. 2, 1 (abril 2015): 70-80.

En áreas endémicas la Histoplasmosis representa la primera manifestación de SIDA en 50-75% de los pacientes, y se presenta en 2-25% de los pacientes infectados con VIH viviendo en estas áreas.³⁵

El número de casos de Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA ha sido estimado entre 100 000 a 300 000. La tasa de incidencia de Histoplasmosis diseminada fue de 1.41 por 100 personas/año.³⁶ Pacientes con conteos de CD4⁺ <50 células/μl tienen mayor riesgo.³⁷

La Histoplasmosis diseminada es la enfermedad oportunista más frecuente en la Guyana Francesa y probablemente en el área amazónica. En la Guyana francesa, ha sido detectada en aproximadamente 41% de pacientes VIH-positivos hospitalizados con fiebre y conteo de CD4⁺ <200 células/μL. En Colombia, más del 70% de pacientes con Histoplasmosis en un estudio realizado entre 1992 y 2008 eran VIH-positivos.^{38 39}

La Histoplasmosis también es endémica de ciertas partes del Sudeste Asiático e India. En China, cerca de 82% de los casos de

³⁵ Keith Lockett. Et.Al. "Histoplasmosis in Patients with Cell-Mediated Immunodeficiency Virus Infection, Organ Transplantation, and Tumor Necrosis Factor-alfa Inhibition," *Open Forum Infectious Diseases*. 2, 1 (febrero 2015): 1-6.

³⁶ David Denning. "Minimizing fungal disease deaths will allow the UNAIDS target of reducing annual AIDS deaths below 500 000 by 2020 to be realized," *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 371 (abril 2016): 1-10.

³⁷ Thein Myint. Et.Al. "Histoplasmosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS) Multicenter Study of Outcomes and Factors Associated with Relapse," *Medicine*. 93, 1 (enero 2014): 11-18.

³⁸ Mathieu Nacher. Et.Al. "Risk Factors for Disseminated Histoplasmosis in a Cohort of HIV-Infected in French Guiana," *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 8, 1 (enero 2014): 1-7.

³⁹ Mathieu Nacher. Et.Al. "Disseminated Histoplasmosis in HIV-Infected Patients in South America: A Neglected Killer Continues on Its Rampage," *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 7, 11 (noviembre 2013): 1-3.

Histoplasmosis son reportados en nueve provincias atravesadas por el Rio Yangtzé, la mayoría en asociación a VIH.

En India la mayoría de casos de Histoplasmosis son reportados en el norte y noreste del país, especialmente en Calcuta y Assam, ambas provincias son atravesadas por grandes ríos, el Ganges y el Brahmaputra.⁴⁰

La remoción de suelo por excavaciones o edificaciones es uno de los medios más habituales de liberar elementos infecciosos que son inhalados y al final se depositan en los pulmones. Las personas implicadas en actividades recreativas o laborales que les expongan al suelo removido (granjas, cuevas, remodelación o demolición de estructuras antiguas y la tala de árboles) presentan un riesgo mayor de infección.

1.2.4 Patogenia

La infección con *Histoplasma capsulatum* ocurre luego de la inhalación de los microconidios después de la alteración de los sitios que contienen el organismo. La transición de la fase saprofita a la de levadura es un paso fundamental en la infectividad del hongo. La exposición a una temperatura de 37°C induce alteraciones genéticas, bioquímicas y físicas en el microorganismo que originan la producción de células de levadura mononucleadas. Estas formas son pequeñas, por lo general 2-5 µm de diámetro, y se reproducen mediante gemación multipolar.⁴¹

⁴⁰ Nathan Bahr. Et.Al. "Histoplasmosis Infections Worldwide: Thinking Outside of the Ohio River Valley," *Current Tropical Medicine Reports*. 2, 1 (abril 2015): 70-80.

⁴¹ Keith Luekett. Et. Al. "Histoplasmosis in Patients with Cell-Mediated Immunodeficiency Virus Infection, Organ Transplantation, and Tumor Necrosis Factor-alfa Inhibition," *Open Forum Infectious Diseases*. 2, 1 (febrero 2015): 1-6.

Una vez depositados los conidios en los alvéolos, se unen a la familia de CD11/CD18 de las integrinas y son deglutidos por los neutrófilos y los macrófagos. La conversión a la fase de levadura se realiza intracelular. La duración de la transición de fase varía desde horas a días. Tras la transformación de los conidios a levadura en los pulmones, éstas migran hacia los ganglios linfáticos locales de drenaje y después a órganos que poseen abundantes fagocitos mononucleares, como el hígado y el bazo. Las levaduras crecen con bastante facilidad en los macrófagos inactivos y la activación de la inmunidad celular es necesaria para restringir el crecimiento.⁴²

La característica distintiva de la respuesta tisular contra este hongo es el desarrollo de granulomas caseificantes. El granuloma consta de una mezcla de fagocitos mononucleares y linfocitos, sobre todo de tipo T. La función del granuloma es contener el crecimiento micótico.⁴³

La infección es usualmente asintomática en pacientes saludable a menos que un gran inóculo sea inhalado. Luego de la exposición a *Histoplasma*, el huésped activa mecanismos de respuesta inmune innata y adaptativa para neutralizar al agente. La inmunidad celular es crucial en la respuesta del huésped contra los patógenos intracelulares, por consiguiente, las células T juegan un rol importante en la neutralización de las células de levadura de *Histoplasma capsulatum*. En la ausencia de inmunocompromiso, las infecciones agudas resuelven con el desarrollo de inmunidad mediada por células.⁴⁴

Los macrófagos y las células dendríticas tienen un rol importante en la activación de la respuestas celulares y numerosas citocinas,

⁴² Gerald Mandell. Et. Al. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica*. Barcelona, España: Elsevier, 2012, páginas 3299-3312.

⁴⁴Mircea Radu y Joshua Daniel Nosanchuk. "Histoplasma Virulence and Host Responses," *International Journal of Microbiology*. 1 (febrero 2012): 1-5.

especialmente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gamma (IFN- γ).

Los macrófagos representan la primera línea de defensa durante la infección por *Histoplasma capsulatum*, ya que fagocitan rápidamente la conidia inhalada y las células de levadura; los macrófagos infectados activan a las células T para iniciar la liberación de citocinas proinflamatorias asociadas a linfocitos T helper 1 (Th1): Interleucina 12 (IL-12), IFN- γ y TNF- α . La privación de hierro y cinc es uno de los mecanismos del macrófago para neutralizar al patógeno, junto con producción de superóxido, óxido nítrico e hidrólisis lisosomal.

Sin embargo, el hongo, tiene varios mecanismos para evitar la destrucción luego de su fagocitosis, entre ellos, las células de levadura de *H. capsulatum* son capaces de regular el pH de los fagolisosomas a un pH de 6.5, en donde las hidrolasas disminuyen su actividad. El mecanismo que permite al *Histoplasma* evadir las especies reactivas de oxígeno producidas por la inmunidad innata, está relacionada con la presencia de un sistema de catalasas.⁴⁵

Aunque la infección está limitada por la inmunidad celular, los tejidos no se esterilizan. Las personas infectadas contienen levaduras, algunas viables durante muchos años. Los microorganismos latentes representan un riesgo pequeño, salvo si la persona sufre una inmunodepresión.

Los macrófagos de las personas infectadas con el VIH manifiestan una actividad defectuosa en su interacción con *H. capsulatum*. Estas células se adhieren a un número de levaduras menor, y existe una correlación directa entre el recuento de linfocitos T CD4⁺ y la capacidad

⁴⁵ Eric Holbrook. Et.Al. "Redundant Catalases Detoxify Phagocyte Reactive Oxygen and Facilitate *Histoplasma capsulatum* Pathogenesis," *Infection and Immunity*. 81, 3 (abril 2013): 2334-2346.

de los macrófagos de adherirse a las células de levadura. Una vez introducidas en las células, las levaduras crecen más deprisa dentro de los macrófagos de las personas infectadas por el VIH. La glicoproteína 120 de la cubierta del virus es responsable de la inhibición de la unión de las levaduras a los macrófagos. La disminución en la células T resulta en niveles menores de citocinas que provoca un incremento en la carga fúngica y en la mortalidad.⁴⁶

1.2.5 Manifestaciones clínicas

a. Histoplasmosis pulmonar aguda

Luego de la inhalación de la microconidia, la mayoría de pacientes (90%) desarrollan una enfermedad subclínica limitada. Lo más frecuente es que sean asintomáticas o que originen un cuadro gripal leve.⁴⁷

El principal determinante para el desarrollo de síntomas sea el tamaño del inóculo. La mayoría de síntomas desaparece en 10 días, pero pueden persistir por semanas si hay exposición a un inóculo considerable.

El síndrome pulmonar agudo ocurre luego de período de incubación de 7 a 21 días, la mayoría de pacientes manifiesta síntomas hacia el día 14, que se caracteriza por la presencia de fiebre, cefalea, escalofríos, disnea y tos no productiva. También se puede presentar un dolor subesternal resultado del crecimiento de adenopatías hiliares o mediastinales.

⁴⁶ Mathieu Nacher. Et.Al. "How many have died from undiagnosed Human Immunodeficiency Virus-Associated Histoplasmosis, a treatable disease? time to act," *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 90, 2 (febrero 2014): 193-194.

⁴⁷ David Denning. "Minimizing fungal disease deaths will allow the UNAIDS target of reducing annual AIDS deaths below 500 000 by 2020 to be realized," *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 371 (abril 2016): 1-10.

Los signos físicos en la Histoplasmosis pulmonar aguda son mínimos. Pueden auscultarse estertores y en pocas ocasiones se aprecia hepatoesplenomegalia. Un 6% de los pacientes, la mayoría mujeres, puede desarrollar manifestaciones reumatológicas (artralgia, artritis, eritema nudoso y eritema multiforme).

Imágenes de tórax típicamente demuestra opacidades parciales bilaterales difusas con patrón parcheado, que al final calcifican con adenopatías hiliares o mediastinales. La enfermedad usualmente resuelve en 1-2 semanas, pero en casos severos, puede desembocar en un síndrome de dificultad respiratoria aguda o enfermedad diseminada.

1) Complicaciones

- Histoplasmosis
- Granuloma mediastínico
- Fibrosis ⁴⁸ ⁴⁹

b. Histoplasmosis pulmonar subaguda

La forma subaguda se caracteriza por un curso de la enfermedad más atenuado e insidioso de varios meses. Las radiografías de tórax normalmente revelan adenopatías hiliares o mediastinales con opacidades focales.

⁴⁸ L. Joseph Wheat. Et. Al. "Fungal Infections," *Infectious Diseases Clinics of North America*. 30, 1 (marzo 2016): 207-227.

⁴⁹ Gerald Mandell. Et. Al. *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica*. Barcelona, España: Elsevier, 2012, páginas 3299-3312.

c. Histoplasmosis pulmonar crónica o cavitaria

Los varones mayores de 50 años con una neumopatía crónica preexistente (por lo general, enfisema) constituyen la mayor proporción de los pacientes, y es infrecuente en pacientes menores de 40 años (<5%).

En la forma clásica de enfermedad cavitaria los síntomas más habituales son febrícula, tos productiva, disnea y pérdida de peso. Se han descrito dos fases. En la fase temprana, se caracteriza por dolor torácico, fiebre y debilidad que comienza de manera abrupta. En la fase tardía, la proporción de pacientes con tos productiva y hemoptisis es mayor, mientras que la fiebre y el dolor torácico son menos frecuentes.

Las radiografías de tórax primero muestran infiltrados irregulares, más a menudo en los lóbulos superiores que posteriormente consolidan y eventualmente progresan a cavitaciones. A continuación, la inflamación se extiende a los tejidos circundantes, dando lugar a fibrosis, pérdida de volumen con aumento compensatorio de las cavidades y engrosamiento pleural. Las adenopatías hiliares y mediastinales se calcifican, pero no aumentan de tamaño.

d. Histoplasmosis diseminada progresiva

La incidencia aproximada es de 1 por cada 2 000 casos de Histoplasmosis, con un riesgo 10 veces mayor en pacientes inmunosupresos o en edades extremas. La incidencia puede alcanzar el 25% entre los pacientes con SIDA.⁵⁰

⁵⁰ David Denning. "Minimizing fungal disease deaths will allow the UNAIDS target of reducing annual AIDS deaths below 500 000 by 2020 to be realized," *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 371 (abril 2016): 1-10.

Los sitios más afectados son el hígado, bazo, tracto gastrointestinal y médula ósea, aunque también puede afectar piel, glándulas adrenales, SNC y endocardio.

La Histoplasmosis diseminada progresiva (HDP) puede desarrollarse por la reexposición a un inóculo del hongo grande o por la reactivación de focos endógenos latentes. La reactivación de la infección latente puede desarrollarse a partir de órganos trasplantados.

1) Factores de riesgo del huésped con infección por VIH

- Conteo de CD4⁺ <200 células/μl,
- Conteo nadir de CD4⁺ <50 células/μl,
- Conteo de CD8⁺ <650 células/μl,
- Ausencia de terapia antirretroviral o los primeros seis meses bajo terapia antirretroviral,
- Historia de infección con herpes simple,
- Ausencia de terapia fúngica sistémica
- Género masculino.⁵¹

2) Aguda

Suele presentarse en pacientes con inmunodepresión intensa, en especial aquello con SIDA y neoplasias hematológicas. El comienzo es brusco y abarca unos pocos días. Las dos manifestaciones más frecuentes son la fiebre y el malestar general, seguidas de pérdida de peso, tos y diarrea. Los signos físicos consisten en hepatoesplenomegalia en casi todos los

⁵¹ Tafireyi Marukutira. Et. Al. "Clinical characteristics and outcomes in 303 HIV-infected patients with invasive fungal infections: data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance registry a multicenter, observational study," *HIV/AIDS – Research and Palliative Care*. 6, 1 (junio 2014): 39-47.

pacientes, adenopatías sobre todo de la cadena cervical y estertores. Hasta el 10% de los pacientes con SIDA presentan lesiones cutáneas, el hallazgo es más frecuente en aquellos infectados con cepas de *H. capsulatum* de Sudamérica.⁵² Se ha estimado que hasta el 20% de los pacientes con HDP tendrá una afectación del SNC.

Las alteraciones hematológicas son frecuentes. La anemia aparece en más del 90% de los casos, de los cuales la mayoría presenta un hematocrito inferior a 20%. La leucopenia y trombocitopenia se observan en más del 80% de pacientes. Las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina están elevadas en una alta proporción.⁵³ La elevación de lactato deshidrogenasa y ferritina no son específicas pero son sugestivas de Histoplasmosis diseminada.

Las radiografías de tórax revelan casi siempre una neumonitis de patrón parcheado con agrandamiento de ganglios hiliares y mediastínicos. La mortalidad sin tratamiento es de 100%. Con tratamiento, las tasas de supervivencia del episodio agudo superan el 80%.

3) Subaguda

La fiebre (50%) y la pérdida de peso son frecuentes en algún momento durante el curso de la infección. Los signos físicos consisten en hepatoesplenomegalia y úlceras orofaríngeas, éstas son más profundas a las observadas en la HDP aguda.

⁵²Mathieu Nacher. Et.Al. "Disseminated Histoplasmosis in HIV-Infected Patients in South America: A Neglected Killer Continues on Its Rampage," *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 7, 11 (noviembre 2013): 1-3.

⁵³Andrej Spec. Et.Al. "AST to ALT Ratio is elevated in disseminated histoplasmosis as compared to localized pulmonary disease and other endemic mycoses," *Medical Mycology*. 55, 5 (octubre 2016): 541-545.

Una de las características notables de la HDP subaguda es la presencia de lesiones focales en varios sistemas orgánicos, como el aparato digestivo, las estructuras endovasculares, el SNC y las glándulas suprarrenales. Las ulceraciones macroscópicas de los intestinos delgado y grueso aparecen en alrededor de 40%, los lugares más afectados son el íleon terminal y el ciego.

4) Crónica

Prolongada cronicidad de los síntomas, que suelen ser muy leves. Esta forma se observa casi en exclusiva en adultos previamente sanos. Los síntomas más frecuentes son malestar y letargo. La fiebre es mucho menos frecuente (<30%). El signo físico más frecuente (50%) es una úlcera orofaríngea bien delimitada, indurada e indolora. Otro signo es la hepatoesplenomegalia, que aparece en alrededor de un tercio de los pacientes.^{54 55}

5) Caso severo

Es definido como pacientes que presentan uno o más de los siguientes criterios:

- Temperatura >39°C
- Presión arterial sistólica <90mmHg
- Presión arterial de oxígeno <70mmHg
- Pérdida de peso mayor a 5%
- Índice de Karnofsky <70
- Hemoglobina <10g/dL

⁵⁴ L. Joseph Wheat. Et.Al. "Fungal Infections," *Infectious Diseases Clinics of North America*. 30, 1 (marzo 2016): 207-227.

⁵⁵ Tafireyi Marukutira. Et.Al. "Clinical characteristics and outcomes in 303 HIV-infected patients with invasive fungal infections: data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance registry a multicenter, observational study," *HIV/AIDS – Research and Palliative Care*. 6, 1 (junio 2014): 39-47.

- Conteo de neutrófilos <1000/mm³
- Conteo de plaquetas <100 000/mm³
- Aspartato aminotransferasa más de 2.5 veces el valor normal
- Bilirrubina o creatinina sérica más de dos veces el valor normal

1.2.6 Diagnóstico

CUADRO 6: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA HISTOPLASMOSIS

Recuperación en cultivo de un espécimen obtenido en sangre o en el sitio afectado
Histopatología o microscopia directa que demuestre características morfológicas apropiadas con un aspecto distintivo de los hongos dimórficos, en el caso de Histoplasmosis, la presencia de una levadura intracelular en los fagocitos de sangre periférica o en macrófagos tisulares.
Presencia de un factor del huésped, más un cuadro clínico consistente con una micosis endémica y evidencia micológica como un test de antígeno de <i>Histoplasma</i> positivo en orina, sangre o líquido cefalorraquídeo
Factores del huésped: <ul style="list-style-type: none"> • Historia reciente de neutropenia (menos de 500 neutrófilos/mm³ por más de 10 días) que se relacione con el inicio de la enfermedad fúngica • Receptores de trasplante de células madre • Uso prolongado de corticoesteroides a una dosis mínima de 0.3mg/kg/día de prednisona o equivalente por más de 3 semanas • Tratamiento con inmunosupresores como ciclosporina, bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa, anticuerpos monoclonales específicos (como alemtuzumab) o análogos de nucleótidos durante los últimos 90 días • Inmunodeficiencia severa heredada o no (enfermedad crónica granulomatosa o infección por VIH)

Fuente: Ben de Pauw. Et. Al. "Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG)," *Clinical Infectious Diseases*. 46, 1 (junio 2008): 1813-1821.

a. Cultivo

El diagnóstico de Histoplasmosis sólo puede establecerse con certeza mediante el aislamiento de *Histoplasma capsulatum* en los líquidos corporales o en los tejidos. El medio típico utilizado para aislar el hongo incluye el agar con infusión de cerebro y corazón con

una fuente de sangre, más antibióticos y cicloheximida, cuando se cultivan líquidos estériles; los cultivos se incuban a 30°C hasta seis semanas.

La incidencia de los cultivos positivos varía de forma considerable y suele correlacionarse con la cantidad de muestras recogidas, la fuente de la muestra y la carga de la infección.

El aislamiento de *H. capsulatum* del esputo de pacientes con Histoplasmosis pulmonar aguda varía del 10-15%, mientras que en la Histoplasmosis cavitaria, los cultivos son positivos hasta en el 60% de los pacientes.

En los pacientes con SIDA y con manifestaciones pulmonares, *H. capsulatum* crecerá hasta en el 90% de los cultivos obtenidos de muestras broncocópicas pulmonares. El microorganismo puede aislarse con frecuencia de las úlceras orofaríngeas de los pacientes con HDP crónica.

b. Serología

Las pruebas más utilizadas han sido los anticuerpos fijadores del complemento (FC) y las bandas de precipitinas. La mayor utilidad ha sido en el diagnóstico retrospectivo de la Histoplasmosis pulmonar, con el empleo de un aumento de hasta cuatro veces o más del título de FC entre el suero de las fases aguda y de convalecencia.

En la Histoplasmosis pulmonar crónica o diseminada progresiva no se observan aumentos por cuatro y las pruebas de anticuerpos tienen una sensibilidad y especificidad insuficientes para ser de utilidad clínica.

c. Identificación inmunohistoquímica

Las tinciones utilizadas para detectar la presencia de *H. capsulatum* pueden ser útiles para la identificación rápida del hongo en varios tejidos o líquidos corporales. La levadura es evidente cuando se emplea la tinción con ácido periódico de Schiff (PAS). Las tinciones más útiles son las de metemina de plata de Gomori o la de plata de Grocott, ya que las especies de *Leishmania* y *Toxoplasma gondii* pueden confundirse en ocasiones desde el punto de vista morfológico con *H. capsulatum*, ninguno se tiñe con plata.⁵⁶

d. Pruebas cutáneas

La prueba cutánea de histoplasmina se ha utilizado durante varias décadas para determinar quién ha estado expuesto a *Histoplasma capsulatum*. Este reactivo ha sido muy útil como herramienta epidemiológica, pero casi no tiene utilidad diagnóstica.

e. Detección antigénica

Recientemente se han desarrollado, estudios no basados en cultivos para facilitar el diagnóstico de Histoplasmosis diseminada. En particular, antígenos polisacáridos de *H. capsulatum* (APH) han sido detectados a través de inmunoanálisis ligado a enzimas (ELISA), esto ha permitido un diagnóstico rápido sin métodos muy invasivos (muestras de orina).^{57 58}

⁵⁶ Lingyan Qin. Et.Al. "A novel method of combining Periodic Acid Schiff staining with Wright-Giemsa staining to identify the pathogens *Penicillium marneffeii*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucor* and *Leishmania donovani* in bone marrow smears," *Experimental and Therapeutic Medicine*. 9 (enero 2015): 1950-1954.

⁵⁷E. Hoffmann. Et.Al. "Disseminated Histoplasmosis and AIDS: a prospective and multicenter study to evaluate the performance of different diagnostic tests," *Mycoses*. 60, 1 (enero 2017): 20-24.

El ELISA para detectar el antígeno de *Histoplasma* en suero u orina ha aumentado la posibilidad de diagnóstico de Histoplasmosis diseminada. Sin embargo, los resultados se pueden demorar hasta una semana.

1.2.7 Tratamiento

Las guías actuales para el tratamiento de Criptococosis y micosis dimórficas ponen énfasis en el papel primario de la anfotericina B para la terapia de inducción en aquellos con enfermedad severa, mientras que aquellos con enfermedad moderada reciben un triazol como terapia inicial.⁵⁹

En pacientes con Histoplasmosis diseminada severa un ensayo clínico aleatorizado, demostró que la anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día) intravenosa era más efectiva que la anfotericina B desoxicolato (0.7 mg/kg/día) intravenosa; ya que indujo una respuesta más rápida y completa, disminuyó la mortalidad y redujo la toxicidad.

Basado en estos hallazgos, los pacientes con Histoplasmosis diseminada deben ser tratados con anfotericina B liposomal (3mg/kg/día) por al menos 2 semanas o hasta que mejoren clínicamente. Luego se realiza el traslapa a tratamiento vía oral con itraconazol, 200mg tres veces al día por tres días, luego 200mg dos

⁵⁸ Diego Cáceres. Et.Al. "Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay That Detects *Histoplasma capsulatum* Antigenuria in Colombian patients with AIDS for Diagnosis and Follow-Up during Therapy," *Clinical and Vaccine Immunology*. 21, 9 (septiembre 2014): 1364-1368.

⁵⁹ Marcelo Corti. Et.Al. "Criptococosis e Histoplasmosis diseminadas y simultáneas como primera manifestación de SIDA," *Revista de Patología Tropical*. 43, 4 (enero 2015): 500-506.

veces al día por al menos doce meses según recomendaciones de la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*.⁶⁰

Debido a las interacciones farmacológicas entre el itraconazol y los inhibidores de proteasa y efavirenz, es recomendable obtener niveles séricos de itraconazol luego de 2 semanas de tratamiento.

En pacientes con Histoplasmosis diseminada no severa, se inicia itraconazol 200mg tres veces al día por tres días, seguido de 200 mg dos veces al día.

En Histoplasmosis pulmonar aguda en pacientes con infección por VIH con inmunidad intacta (conteos de CD4⁺ >300 células/μL), se debe dar el mismo manejo terapéutico que en pacientes no inmunocomprometidos. Itraconazol 200 mg tres veces al día por tres días, seguido de itraconazol 200 mg una o dos veces al día por 6-12 semanas.

En pacientes con meningitis confirmada, se debe administrar anfotericina B liposomal como terapia inicial a una dosis de 5mg/kg/día por 4-6 semanas. Luego se inicia terapia de mantenimiento con itraconazol a una dosis de 200 mg dos a tres veces al día por al menos un año, o hasta la resolución de hallazgos anormales en líquido cefalorraquídeo.⁶¹

⁶⁰ L. Joseph Wheat. Et.Al. "Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America," *Clinical Infectious Diseases*. 45, 1 (octubre 2007): 807-825.

⁶¹ Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. *Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultoi.pdf> (20 de febrero de 2017).

Posaconazol, voriconazol e isavuconazol por vía oral han demostrado ser efectivos para Histoplasmosis en un pequeño número de pacientes con SIDA y otras condiciones inmunosupresoras.⁶²

Fluconazol es menos efectivo que itraconazol para Histoplasmosis, pero ha demostrado eficacia moderada a dosis de 800 mg/día y puede ser una alternativa razonable para pacientes que no toleren el itraconazol. Las equinocandinas no son activas contra *Histoplasma capsulatum* y no deben ser utilizadas.

Descontinuar la terapia es seguro en pacientes que se adhieren al tratamiento y completaron un año de tratamiento antifúngico, tienen conteos de CD4⁺ >150 células/μl, ARN viral <400 copias/ml, cultivos séricos negativos para hongos, concentraciones de antígeno en suero u orina <2 ng/ml y sin Histoplasmosis meníngea.⁶³

1.2.8 Prevención

Una dosis de itraconazol de 200 mg/día en los pacientes inmunocomprometidos con un riesgo elevado de adquirir Histoplasmosis desde el entorno laboral o aquellos que residen en áreas con una incidencia elevada de infección. Fluconazol es menos efectivo que itraconazol, pero tiene cierta eficacia a 400 mg/día.

Entre estos pacientes están aquellos con SIDA y un recuento de CD4⁺ <150 células/μL o aquellos que necesitan una terapia inmunodepresora potente. La profilaxis se puede detener si el paciente

⁶² George Thompson III. Et.Al. "Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses," *Clinical Infectious Diseases*. 63, 1 (agosto 2016): 356-362.

⁶³ Mathieu Nacher. Et.Al. "Risk Factors for Disseminated Histoplasmosis in a Cohort of HIV-Infected in French Guiana," *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 8, 1 (enero 2014): 1-7.

se adhiere a la terapia antirretroviral, y presente recuentos >150 células/ μL por 6 meses.⁶⁴

Se deben desarrollar esfuerzos educativos para alertar a las personas que trabajan en áreas en las que exista un riesgo significativo de infección. Debe considerarse el control de polvo y el uso de máscaras N95.

⁶⁴ Henry Masur. Et.Al. "Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the IDSA," *Clinical Infectious Diseases*. 58, 1 (mayo 2014): 1308-1311.

CAPÍTULO 2

POBLACIÓN Y MÉTODOS

2.1 Tipo y diseño de la investigación

Estudio observacional, descriptivo, transversal que se llevó a cabo en los meses de abril a junio de 2017.

2.2 Unidad de análisis

Unidad Primaria de Muestreo: Pacientes adultos que asistieron a la Unidad de Atención Integral (UAI) de VIH del Hospital de Cobán, Alta Verapaz.

Unidad de Análisis: Datos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos registrados en el instrumento de recolección diseñado.

Unidad de Información: Pacientes con diagnóstico de VIH con conteos de CD4⁺ <150 células/ μ l atendidos por la UAI del Hospital de Cobán.

2.3 Población y muestra

2.3.1 Población

Pacientes con diagnóstico de infección por VIH en el área de cobertura de la UAI del Hospital de Cobán.

2.3.2 Marco muestral

Pacientes con diagnóstico de VIH que consultaron a la UAI del Hospital de Cobán.

2.3.3 Muestra

No probabilística. Pacientes con diagnóstico de VIH con conteos de CD4+ <150 células/ μ l, que consultaron a la UAI del Hospital de Cobán.

2.4 Selección de sujetos de estudio

2.4.1 Criterios de inclusión

Pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico de infección por VIH con conteos de CD4+ <150 células/ μ l, que fueron atendidos en la UAI durante los meses de abril a junio de 2017 que aceptaron participar voluntariamente.

2.4.2 Criterios de exclusión

Pacientes menores de 18 años y con registros clínicos incompletos.

2.5 Medición de variables

CUADRO 7
DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Instrumento
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido entre la fecha de nacimiento de un individuo y un momento determinado	Dato de la edad en años anotado en el registro clínico	Cuantitativa continua	Razón	Instrumento de recolección de datos
Sexo	Características fenotípicas que determinan las diferencias entre hombre y mujer	Dato escrito en el registro clínico referente si el paciente es sexo masculino o femenino	Cualitativa	Nominal	Instrumento de recolección de datos
Estado civil	Condición personal sobre	Dato escrito en el registro	Cualitativa	Nominal	Instrumento de

	derechos y obligaciones civiles, referente a su condición de soltería, matrimonio, viudez, etc. En el contexto del orden social	clínico referente al contexto social del paciente			recolección de datos
Etnia	Conjunto de personas que tienen en común rasgos culturales.	Dato escrito en el registro clínico referente al grupo con el que se identifica	Cualitativa	Nominal	Instrumento de recolección de datos
Ocupación	Tarea o función que una persona desempeña	Dato de la función que desempeña el paciente para sobrevivir, descrito en el registro clínico	Cualitativa	Nominal	Instrumento de recolección de datos
Escolaridad	Periodo de tiempo durante el cual una persona asiste a un centro de enseñanza	Dato escrito en el registro clínico referente si el paciente recibió enseñanza académica y hasta que nivel llevo	Cualitativa	Nominal	Instrumento de recolección de datos
Procedencia	Lugar de origen de una persona	Dato del lugar de donde viene el paciente, escrito en el registro clínico	Cualitativa	Nominal	Instrumento de recolección de datos
Conteo de LTCD4+	Conteo de linfocitos T CD4+ en sangre	Cantidad de linfocitos T CD4+ en unidades por microlitro	Cuantitativa discreta	Razón	Instrumento de recolección de datos
Carga Viral	Cantidad de copias de ARN viral existente en una muestra	Datos escrito en la historia clínica sobre la cantidad de copias del ARN viral detectadas	Cuantitativa discreta	Razón	Instrumento de recolección de datos
Factores de	Característica o	Dato en base	Cualitativa	Nominal	Instrumento

riesgo para Histoplasmosis	exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir Histoplasmosis	a condiciones que hacen que un determinado hecho tenga mayor probabilidad de ocurrir			de recolección de datos
Síntomas sugerentes de Histoplasmosis	Síntomas que pueden formar el diagnóstico presuntivo de Histoplasmosis en base a lo referido por el paciente	Datos obtenidos en la historia clínica en base a la anamnesis realizada al entrevistar al paciente	Cualitativa	Nominal	Instrumento de recolección de datos
Clínica positiva para Histoplasmosis	Hallazgo encontrados al examen físico que pueden contribuir al diagnóstico presuntivo de Histoplasmosis	Datos obtenidos en la historia clínica en base a los hallazgos encontrados al realizar el examen físico del paciente	Cualitativa	Nominal	Instrumento de recolección de datos
Histoplasmosis	Confirmación de la infección por <i>Histoplasma capsulatum</i>	Resultado positivo por medición de antígenos urinarios	Cualitativo	Nominal	Instrumento de recolección de datos

Fuente: Elaboración propia 2017.

2.6 Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

2.6.1 Técnicas de recolección de datos

Para la recolección de datos del presente estudio se utilizó un instrumento, el cual se llenó sobre la base de la información obtenida de la entrevista, el examen físico y la prueba de laboratorio de los pacientes.

Se contemplaron todos los elementos descritos en las variables, estructurados en tres partes.

- a. Datos generales del paciente. No. de expediente, edad, sexo, estado civil, etnia, procedencia, escolaridad, ocupación, etc.
- b. Anamnesis y exploración física: síntomas y signos sugerentes de Histoplasmosis diseminada.
- c. Resultados de las pruebas de laboratorio: detección de antígeno polisacárido de *Histoplasma capsulatum* en orina.

1.2.2 Procedimiento para la recolección de información

- a. Fase I: gestión de avales institucionales. Se solicitó autorización para realizar el estudio por parte de la dirección del Hospital de Cobán, el comité de docencia e investigación y la jefatura de la UAI. Se coordinó con los responsables de la UAI en cuanto a la distribución de espacio físico, tiempo y disposición de expedientes médicos para la realización del trabajo de campo.
- b. Fase II: preparativos de la investigación. Se realizó la estandarización del instrumento de recolección de datos, así como la validación del mismo previo a la investigación de campo.
- c. Fase III: Desarrollo del trabajo de campo. El investigador se presentó de 7:00-13:00 horas de lunes a viernes en un espacio físico que se asignó como área de investigación dentro de las instalaciones de la UAI del Hospital de Cobán. Los pacientes, después de asistir a su consulta de rutina con el médico tratante, fueron referidos al área destinada para la investigación, en donde se explicó acerca de los objetivos del estudio y la técnica a utilizar, solicitando su consentimiento. Luego se realizó la encuesta de manera individual a los pacientes que acepten participar. Una vez completada la entrevista se procedió a:

- 1) Realización de la anamnesis y exploración física en búsqueda de síntomas y signos sugerentes de Histoplasmosis diseminada (fiebre, pérdida de peso, sudoraciones nocturnas, diarrea, hepatomegalia o esplenomegalia, adenopatías, principalmente).
- 2) Posterior a la entrevista y evaluación clínica se procedió a tomar la muestra de orina. Se etiquetó el frasco con el nombre del paciente, número de expediente clínico y fecha y hora de la recolección de la misma. Utilizando equipo de bioseguridad (gafas, mascarilla y guantes quirúrgicos) se realizó limpieza del área del meato urinario con algodón y clorhexidina (asepsia y antisepsia) y se obtuvo la muestra, la cual fue almacenada inmediatamente en el refrigerador de la clínica a una temperatura de -3°C . Al terminar el día se colocaron las muestras en las hieleras para su traslado mediante cadena de frío, de 2 a 5°C , hasta el laboratorio en donde éstas se procesaron.
- 3) Días posterior a esto, al obtener el resultado de las pruebas se completó el instrumento de recolección de datos.

2.6.3 Instrumento

Se diseñó un instrumento de recolección de datos de tipo estructurado el cual se divide en tres secciones; la primera sección incluye datos generales del paciente y de la enfermedad de base; la segunda sección corresponde a datos obtenidos en la anamnesis y exploración física del paciente, la tercera registró el resultado obtenido de la prueba de laboratorio realizada (ver anexo), dicho instrumento, fue revisado y analizado por tres profesionales médicos expertos en el

tema, obteniendo una ponderación de validación de 0.8, por lo que, se considera un instrumento válido para proceder a realizar la recolección de la información.

2.7 Plan de procesamiento de datos

2.7.1 Plan de procesamiento

Los resultados obtenidos del instrumento de recolección de datos de cada paciente fueron tabulados y se creó una base de datos que incluyó todas las variables a estudio, la cual permitió clasificar las características sociodemográficas, clínicas y datos de pruebas de laboratorio, acorde a la frecuencia en la que se presentaron.

El enfoque que se le dio al estudio se centró en el cálculo de estadística descriptiva, se calculó la significancia estadística, y esto se realizó importando la base de datos al software *Epidemiological Information* (EPIINFO).

2.7.2 Plan de análisis de datos

Para el análisis de resultados se construyeron tablas y gráficas en el programa *Microsoft Excel* que permitieron describir y comparar las variables estudiadas.

Los datos se analizaron en razones y tasas, lo que permitió establecer una relación numérica entre las variables medidas y la población muestra. Además, se elaboraron tablas de distribución de frecuencias, y a partir de ellas, las medidas de tendencia central y de dispersión.

Se buscó caracterizar a los pacientes, partiendo de sus características epidemiológicas principalmente a través del enfoque de

razones y tasas, y de sus características clínicas, a través del enfoque de estadística descriptiva.

2.8 Límites de la investigación

2.8.1 Alcances

Se recolectó la información en base a los expedientes clínicos de los pacientes con conteos de CD4⁺ <150 células/ μ L. Los resultados obtenidos por esta investigación permitieron detallar el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes con Histoplasmosis, en base a cualidades propias de nuestro entorno, y así contribuir a la detección de casos de manera más temprana. Así mismo permitió actualizar los conocimientos sobre la incidencia de la Histoplasmosis en el país, así como su relación con el VIH/SIDA.

2.8.2 Límites

No toda la información a ser recolectada con el instrumento de recolección estuvo disponible en los expedientes clínicos. El diagnóstico de Histoplasmosis solo puede establecerse con certeza mediante el aislamiento de *Histoplasma capsulatum* en líquidos corporales o tejidos. La detección antigénica en la orina mediante ELISA, es la parte central del diagnóstico, sobre todo en aquellos pacientes con Histoplasmosis diseminada progresiva, por lo que la detección del antígeno en enfermedad pulmonar aguda o cavitaria es baja, limitando el diagnóstico.

2.9 Aspectos éticos de la investigación

Se explicó a cada paciente los objetivos del estudio y los procedimientos a los que serían sometidos y, se solicitó consentimiento informado a los que desearon participar de forma voluntaria por medio de un documento escrito, el cuál firmaron o imprimieron su huella.

Se garantiza la confidencialidad en el manejo de la información obtenida de los expedientes clínicos, sin revelar en ningún momento la identidad de los pacientes a quienes corresponde cada expediente, así como los resultados individuales. Los datos fueron utilizados solamente con fines científicos.

Este estudio se clasifica dentro de la Categoría II (con riesgo mínimo) ya que se realizaron procedimientos diagnósticos de rutina no invasivos.

2.10 Recursos

2.10.1 Humanos

- 1 investigador

2.10.2 Físicos

- Expedientes clínicos de los pacientes
- 1 computadora
- 1 refrigeradora
- 1 hielera

2.10.3 Materiales y suministros

- Fotocopias del instrumento de recolección de datos
- Útiles de oficina
- Insumos de laboratorio (algodón, clorhexidina, guantes)

2.10.4 Presupuesto

- Insumos de papelería e impresión Q750.00
- Gastos de transporte Q180.00
- Insumos de laboratorio Q.300.00

2.11 Cronograma de actividades

ACTIVIDADES		CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																															
		TIEMPO																															
		Febrero				Marzo				Abril				Mayo				Junio				Julio				Agosto							
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elaboración del anteproyecto	E																																
	R																																
Solicitud y aprobación del anteproyecto	E																																
	R																																
Elaboración del protocolo de investigación	E																																
	R																																
Aprobación del protocolo de investigación	E																																
	R																																
Realización del trabajo de campo	E																																
	R																																
Tabulación y análisis de los resultados	E																																
	R																																
Elaboración del informe final	E																																
	R																																

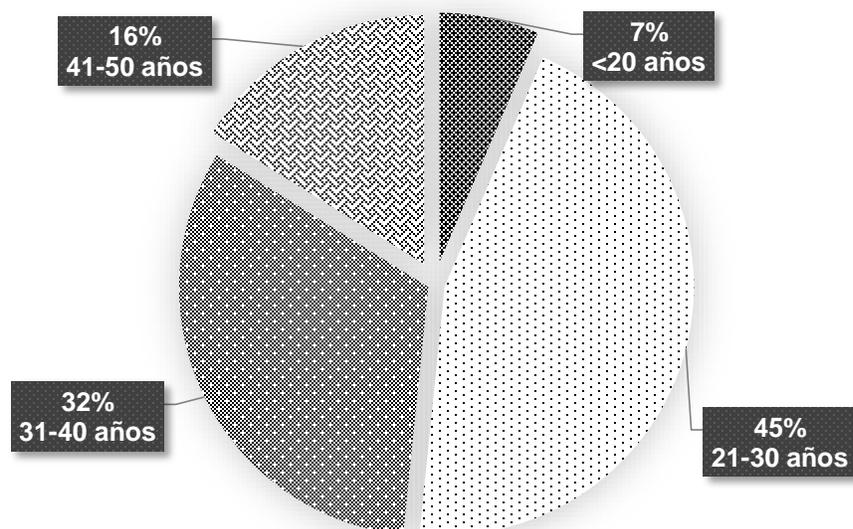
E: Tiempo estimado, el que se calcula.
R: tiempo real, el que efectivamente resultó para la ejecución del trabajo

CAPÍTULO 3

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.1 Presentación de resultados

GRÁFICA 1
DISTRIBUCIÓN SEGÚN GRUPO ETARIO DE LOS PACIENTES

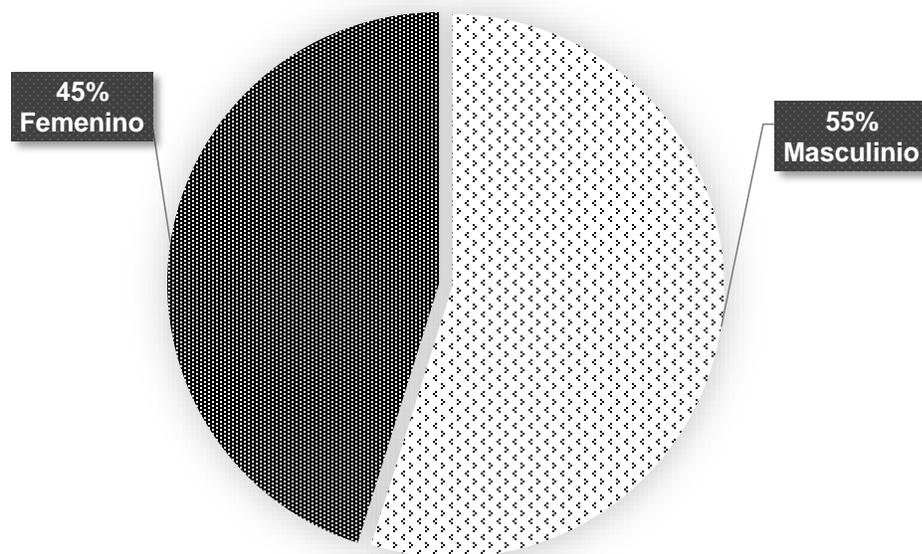


Fuente: Instrumento de recolección de datos 2017

Cerca del 50% de los pacientes correspondió al grupo etario de 21 a 30 años, en menor porcentaje, el 32% corresponde al rango de edad de 31 a 35 años. Un 16% se encontró en el grupo etario de 41 a 50 años. Los pacientes en los extremos de edad corresponden al menor porcentaje equivalente al 7%. La edad media fue de 31.71 años, una mediana de 30 años y una desviación mediana de 6.68 años. 77% de los casos se concentra en las edades de 20 a 39 años, esto concuerda con las estadísticas del Ministerio

de Salud Pública y Asistencia Social, en las que se reporta que la mayor proporción de casos en Guatemala se concentra en este rango de edad.

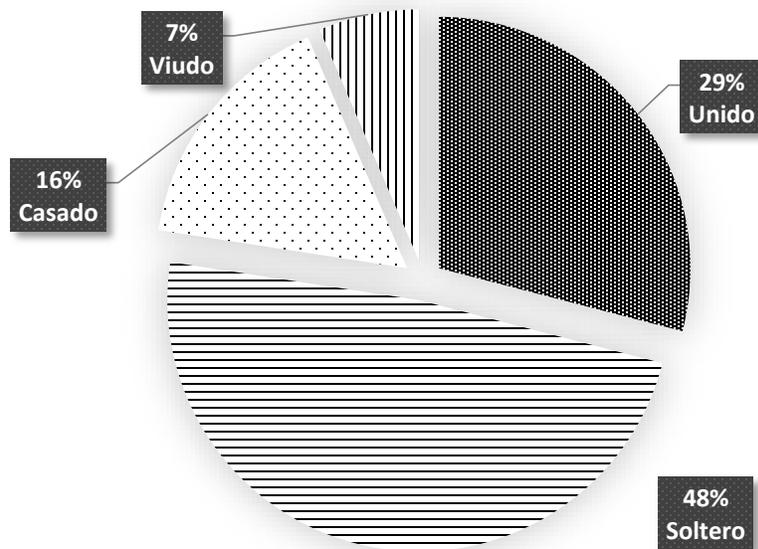
GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN SEGÚN SEXO DE LOS PACIENTES



Fuente: Instrumento de recolección de datos 2017

Del total de la población en estudio, la mayoría de pacientes correspondió al sexo masculino, el cual representó el 55% de los pacientes. Las referencias bibliográficas y estadísticas del Centro Nacional de Epidemiología han descrito que esta patología es más frecuente en pacientes de sexo masculino.

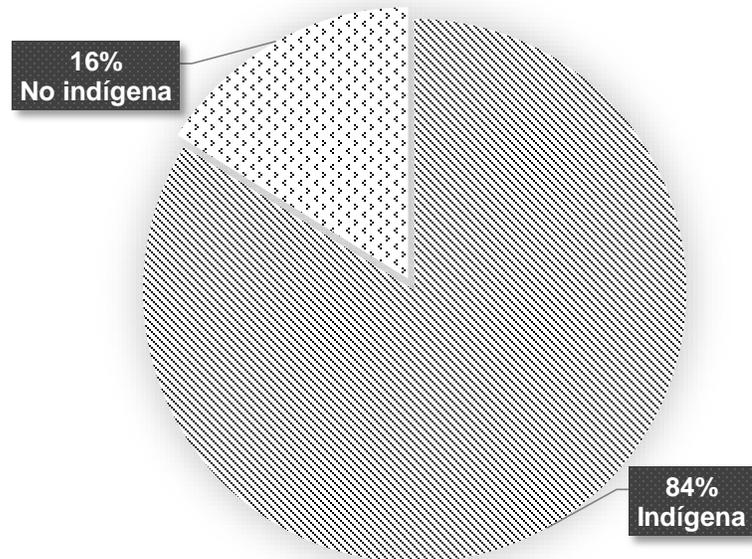
GRÁFICA 3 DISTRIBUCIÓN SEGÚN ESTADO CIVIL DE LOS PACIENTES



Fuente: Instrumento de recolección de datos 2017

La mayoría de pacientes a estudio, respecto al estado civil correspondió a soltero con un 48%, seguido de un 45% de pacientes que refirió tener un hogar formado con una pareja estable, de los cuales solo el 16% correspondió a unión conyugal legal, el 7% restante correspondió a pacientes viudos.

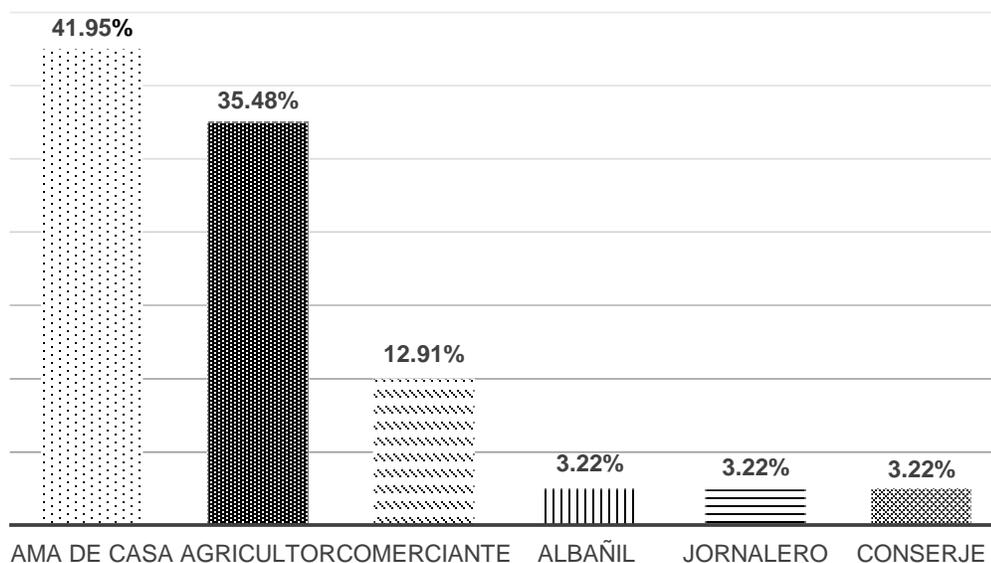
GRÁFICA 4. DISTRIBUCIÓN SEGÚN ETNIA DE LOS PACIENTES



Fuente: Instrumento de recolección de datos 2017

De acuerdo a etnia, la mayoría de los pacientes, un 84% se identificaron como pertenecientes al grupo étnico indígena, principalmente q'eqch'i. Esto concuerda con datos del Instituto Nacional de Estadística, en el que presenta que en Alta Verapaz un 79.1% de las personas se identifica como indígena.

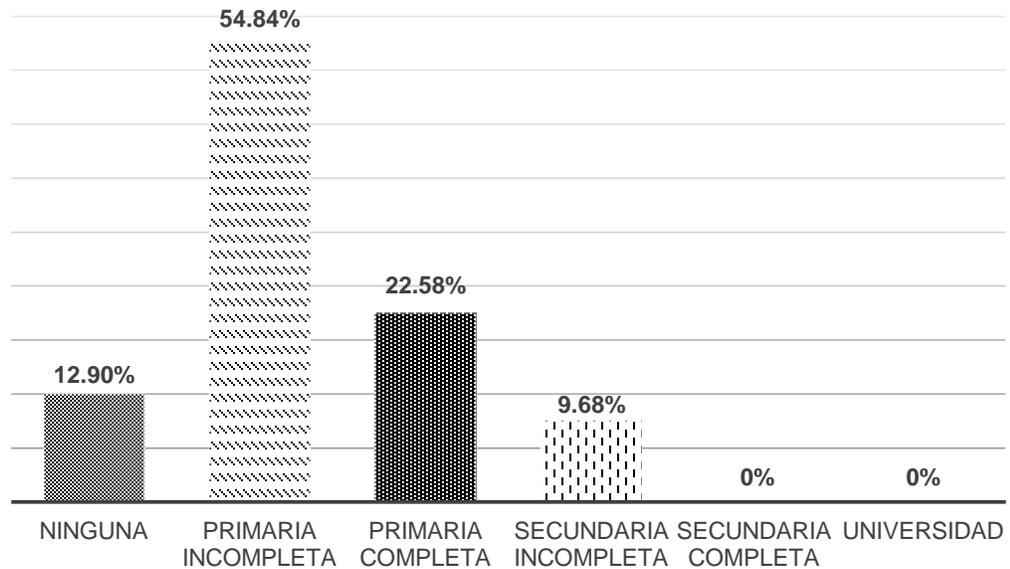
GRÁFICA 5 DISTRIBUCIÓN SEGÚN OCUPACIÓN DE LOS PACIENTES



Fuente: Instrumento de recolección de datos 2017

Entre la población en estudio se encontró que el 41.95% era ama de casa, seguido por un 35.48% que correspondió a agricultor, y un 12.91% comerciante. El 9.66% restantes correspondió a albañil, jornalero y conserje. En un 83% de las ocupaciones existió la realización de actividades que predisponen a padecer infecciones fúngicas (exposición a excreta de aves, remoción de tierra y tala de árboles, principalmente en actividades agrícolas y trabajos de demolición).

GRÁFICA 6 DISTRIBUCIÓN SEGÚN ESCOLARIDAD DE LOS PACIENTES



Fuente: Instrumento de recolección de datos 2017

Entre la población en estudio, se encontró que la mayoría de pacientes, el 54.84% correspondió a pacientes con nivel de educación primaria incompleta, seguido por el grupo con nivel de educación primaria completa con un 22.58%. Un 12.90% refirió no tener ningún nivel de educación, el 9.68% restantes correspondió a pacientes con nivel secundario incompleto, ningún paciente refirió tener estudios universitarios. La escolaridad de los pacientes es un factor importante a tomar en cuenta, debido a que repercute en la ocupación que pueden desempeñar los pacientes.

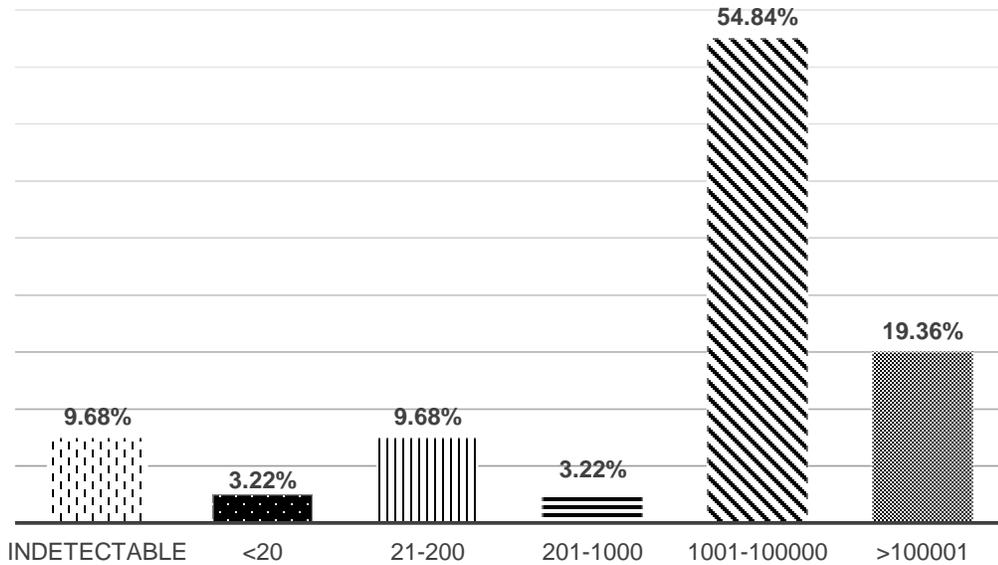
CUADRO 8 DISTRIBUCIÓN SEGÚN PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Cobán	05	16.13%
Carcha	02	06.46%
Chamelco	01	03.22%
Santa Cruz Verapaz	03	09.68%
Panzós	08	25.81%
Fray Bartolomé de las Casas	01	03.22%
Raxruhá	01	03.22%
Cahabón	01	03.22%
Senahú	03	09.68%
Tactic	02	06.46%
Chisec	02	06.46%
Baja Verapaz	01	03.22%
Quiché	01	03.22%
Total	31	100.00%

Fuente: Instrumento de recolección de datos 2017

La mayoría de pacientes refirieron proceder de cuatro de los municipios con mayor población del departamento de Alta Verapaz, correspondiente a Cobán con un 16.13%, Panzós con un 25.81%, Senahú con un 9.68% y Carchá con 6.46%. Además, por la cobertura geográfica de la Unidad de Atención Integral también se atienden pacientes residentes en municipios de departamentos vecinos, principalmente Baja Verapaz y Quiché, con un 3.22% de pacientes respectivamente.

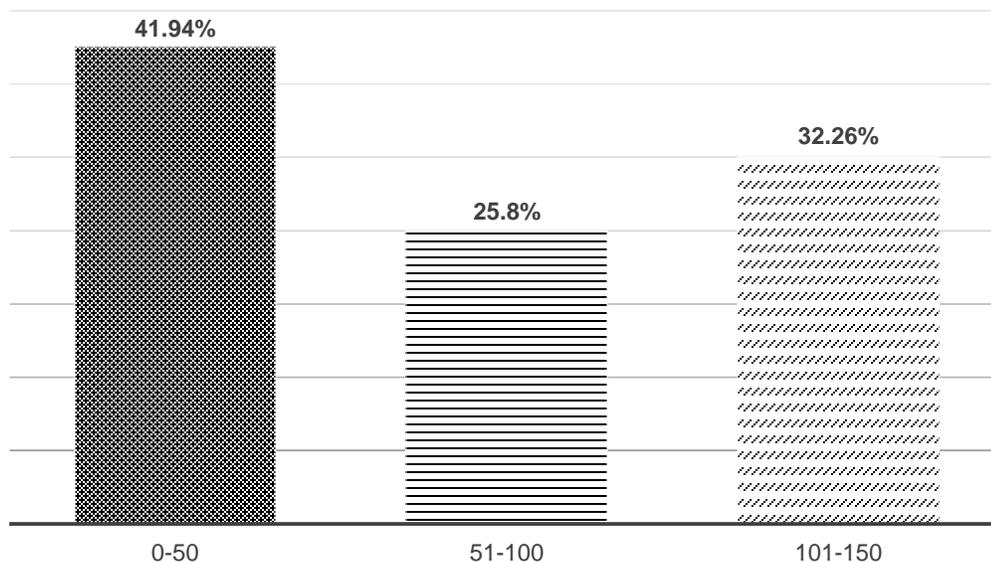
GRÁFICA 7 DISTRIBUCIÓN SEGÚN CARGA VIRAL DE LOS PACIENTES



Fuente: Instrumento de recolección de datos 2017

De acuerdo a los niveles de carga viral el 54.84% correspondió al rango de 1001 a 100 000 copias/ml, seguido por el rango >100 001 copias con 19.36% y el rango de 21 a 200 copias con 9.68%. Un 9.68% de los pacientes presento niveles indetectables, el porcentaje restante correspondió a pacientes con rango <20 copias/ml y al rango de 201 a 1000 copias/ml. Diversos estudios han demostrado que el riesgo de infección oportunista por *Histoplasma capsulatum* aumenta con carga viral por arriba de 110 000 copias/ml.

GRÁFICA 8 DISTRIBUCIÓN SEGÚN CONTEO DE LINFOCITOS CD4⁺ DE LOS PACIENTES



Fuente: Instrumento de recolección de datos 2017

En relación al conteo de linfocitos CD4⁺ en los pacientes, el 41.94% presentó un conteo de 0 a 50 células/μl, el 32.26% un conteo en el rango de 101 a 150 células/μl, y el menor porcentaje con 25.8% un conteo de 51-100 células/μl. La media fue 75.45 células/μl, con una mediana de 66 células/μl, y una desviación media de 46.711 células/μl. Diversos estudios han demostrado que conteos de CD4⁺ <150 células/μl predisponen a infecciones micóticas, por lo que únicamente se realizó la prueba diagnóstica a pacientes con conteos igual o inferior a éste.

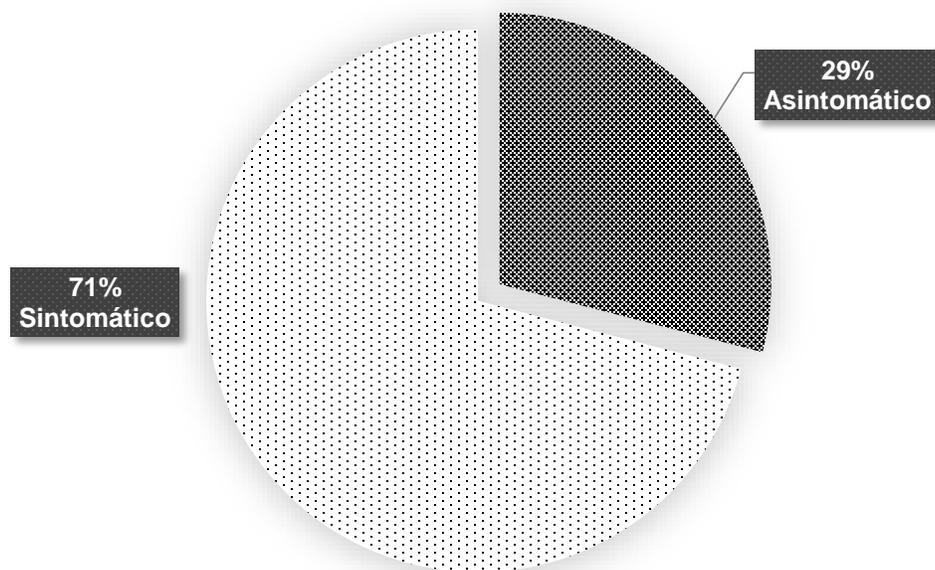
CUADRO 9 DISTRIBUCIÓN SEGÚN FACTORES DE RIESGO DE LOS PACIENTES

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Remoción de tierra	07	22.57%
Exposición a excreta de aves	04	12.90%
Trabajo de demolición	01	03.23%
Vivienda cerca de fuente hídrica	01	03.23%
Remoción de tierra + exposición a excreta de aves	08	25.80%
Remoción de tierra + vivienda cerca de fuente hídrica	02	06.45%
Remoción de tierra + trabajo de demolición	01	03.23%
Trabajo de demolición + vivienda cerca de fuente hídrica	01	03.23%
Exposición a excreta de aves + vivienda cerca de fuente hídrica	01	03.23%
Exposición a excreta de aves + remoción de tierra + vivienda cerca de fuente hídrica	04	12.90%
Ninguno	01	03.23%
Total	31	100.00%

Fuente: Instrumento de recolección de datos 2017

De acuerdo a los factores de riesgo referidos, la mayoría de pacientes presentó más de uno, el 25.80% describió estar expuesto a la remoción de tierra y además a excreta de aves. El 22.57% refirió estar expuesto únicamente a remoción de tierra, y el 12.90% refirió estar expuesto sólo a excreta de aves. Otro 12.90% presentó tres factores de riesgo: excreta de aves, remoción de tierra y vivienda cerca de fuente hídrica. El 3.23% de pacientes refirió no estar expuesto a ningún factor de riesgo.

GRÁFICA 9
DISTRIBUCIÓN SEGÚN PRESENCIA DE SINTOMATOLOGÍA
DE LOS PACIENTES



Fuente: Instrumento de recolección de datos 2017

Dentro de los pacientes incluidos en el estudio, el 71% presentó manifestaciones clínicas sugestivas de Histoplasmosis, mientras que el 29% se encontró asintomático.

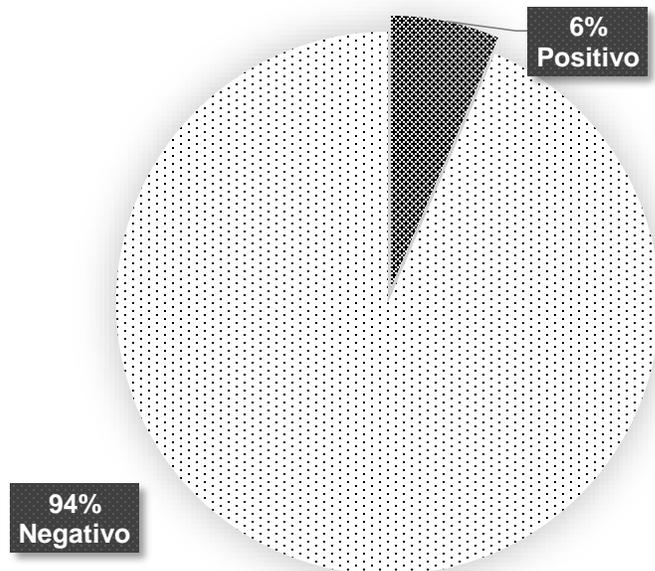
CUADRO 10 DISTRIBUCIÓN SEGÚN MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Síntomas generales	02	09.09%
Síntomas pulmonares	01	04.55%
Síntomas gastrointestinales	02	09.09%
Síntomas gastrointestinales + síntomas dermatológicos	02	09.09%
Síntomas generales + síntomas pulmonares	03	13.64%
Síntomas generales + síntomas gastrointestinales + síntomas pulmonares	01	04.55%
Síntomas generales + síntomas gastrointestinales + síntomas dermatológicos	03	13.64%
Síntomas generales + síntomas dermatológicos + hipertrofia linfática	01	04.55%
Síntomas generales + síntomas gastrointestinales + síntomas pulmonares + síntomas dermatológicos	02	09.09%
Síntomas generales + síntomas gastrointestinales + síntomas dermatológicos + hipertrofia linfática	02	09.09%
Síntomas generales + síntomas pulmonares + síntomas gastrointestinales + hipertrofia linfática	03	13.64%
Total	22	100.00%

Fuente: Instrumento de recolección de datos 2017

De acuerdo a la presencia de manifestaciones clínicas en los pacientes se demostró que el 13.64% describió síntomas generales asociados a síntomas pulmonares, un porcentaje similar refirió síntomas generales asociados a síntomas gastrointestinales y dermatológicos, otro porcentaje semejante presentó síntomas generales asociados a síntomas pulmonares y gastrointestinales, además de hipertrofia linfática. El 9.09% de pacientes refirió síntomas generales y síntomas gastrointestinales de manera aislada. Un porcentaje equivalente refirió síntomas gastrointestinales asociado a síntomas dermatológicos, y 9.09% refirió afección de cuatro sistemas orgánicos a la vez. El 4.55% refirió únicamente síntomas pulmonares, y el mismo porcentaje refirió síntomas pulmonares asociados a otros (síntomas dermatológicos, gastrointestinales e hipertrofia linfática)

GRÁFICA 10 DISTRIBUCIÓN SEGÚN RESULTADO PRUEBA DIAGNÓSTICA DE LOS PACIENTES



Fuente: Instrumento de recolección de datos 2017

Del total de la población a estudio, en un 94% no se logró la detección de antígeno de *Histoplasma capsulatum* en orina. Siendo éste positivo únicamente en 6% de la población. Lo que se encuentra en la media de incidencia reportado en la bibliografía consultada, la cual puede variar de 4 a 27%.

3.2 Discusión y análisis de resultados

Durante el periodo del estudio, se logró obtener un total de 31 pacientes infectados con el Virus Inmunodeficiencia Humana, en estadio 3 de la CDC (infección por VIH y recuento de linfocitos T CD4⁺ ≤200 células/μl), y con diagnóstico presuntivo de enfermedad oportunista.

Para iniciar, se analizan las características epidemiológicas de la población a estudio, encontrando que predominó el sexo masculino (55%), el mayor porcentaje de individuos son del grupo etario de 21 a 30 años (45%), seguido por el grupo de 31 a 40 años (32%) la edad media fue de 31.71 años, con una mediana 30 años y una desviación mediana de 6.68 años; estos datos concuerdan con las estadísticas del Centro Nacional de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) del año 2014, en el que se reporta que la mayor proporción de casos en Guatemala se concentra en las edades de 20 a 39 años y en personas de sexo masculino.

Del total de pacientes el 48% estaban solteros. De acuerdo a la etnia, un 84% se identificó como indígena. La procedencia de los pacientes fue predominante del departamento de Alta Verapaz (93.56%), principalmente de los municipios de Panzós (25.81%), Cobán (16.13%), Senahú (9.68%), Santa Cruz Verapaz (9.68%), y Carchá (6.46%). Así como de los departamentos más cercanos a éste, entre los que se encuentra Baja Verapaz (3.22%) y Quiché (3.22%), esto explicado por el área de cobertura de la Unidad de Atención Integral.

La escolaridad de los pacientes es un factor importante a tomar en cuenta, debido a que repercute en la ocupación que pueden desempeñar los pacientes. En la mayoría los pacientes, cuentan únicamente con estudios correspondientes a nivel primario (77.42%), seguido de personas que no tienen ningún nivel de escolaridad (12.90%). La población económicamente

activa de sexo masculino es la más afectada debido a la realización de actividades que predisponen a padecer infecciones fúngicas (remoción de tierra y tala de árboles, principalmente en actividades agrícolas y trabajos de demolición en la albañilería). Mientras que, en el sexo femenino el principal factor riesgo encontrado fue la exposición a excreta de aves. Otro factor de riesgo importante es la presencia de viviendas cerca de fuentes hídricas, principalmente en el valle fluvial del Rio Polochic.

Se identificaron los factores de riesgo para infecciones por hongos prevalentes en el grupo a estudio, entre los frecuentemente encontrados están: remoción de tierra (70.96%), exposición a excreta de aves (54.83%) y vivienda cerca de fuente hídrica (29.03%). La presencia de estos factores debió ser al menos 90 días antes de la toma de muestra diagnóstica.

A pesar de que Alta Verapaz es una región con relieve kárstico en el que es común la formación de cuevas y en el que existe una población significativa de murciélagos, éste no constituye un factor de riesgo en los pacientes a estudio.

Existen dos factores importantes a considerar en los pacientes infectados con VIH, la carga viral y el conteo de linfocitos T CD4⁺, ya que, el primero, notifica la cantidad de copias de material genético viral por mililitro de sangre y el segundo el estado inmunológico del paciente, en este estudio se evidenció que un 9.68% presenta carga viral indetectable, un 3.22% una carga viral <20 copias/ml, un 54.84% presenta un rango de carga viral entre 1001-100 000 copias/ml y un 19.35% presentaba un rango superior a 100 000 copias/ml.

Así mismo, el 41.94% de pacientes presentaba conteo de linfocitos CD4⁺ <50 células/ μ l, un 25.8% conteo de linfocitos CD4⁺ entre 51 y 100 células/ μ l, mientras que, 32.26% presentaba conteos en el rango de 101 a 150 células/ μ l. La media fue 75.45 células/ μ l, con una mediana de 66 células/ μ l,

y una desviación media de 46.711 células/ μ l. Estos datos nos permiten deducir que, los pacientes en los que existen cargas virales altas poseen un mayor grado de inmunosupresión y, por lo tanto, son susceptibles a infectarse por enfermedades oportunistas, como la Histoplasmosis.

Dentro de los hallazgos clínicos se tiene que los signos y los síntomas frecuentemente encontrados son las manifestaciones gastrointestinales y pulmonares, principalmente tos, dolor pleurítico, disnea, náuseas y/o vómitos, diarrea y dolor abdominal, acompañados de síntomas B (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso). Estos seguidos por la presencia de lesiones dermatológicas; ningún paciente presentó ulceraciones en mucosas.

Entre la sintomatología que referían los pacientes, compatible con Histoplasmosis, los síntomas más frecuentes fueron fiebre (45.45%), cefalea (45.45%), tos (36.36%), dolor abdominal (36.36%), y disnea (27.27%). Los hallazgos a la exploración física fueron principalmente hipertrofia amigdalina (31.82%), pérdida de peso (31.82%) y lesiones en piel (22.73%).

Se logró la detección del antígeno de *Histoplasma capsulatum* en orina, únicamente en dos pacientes. Los dos pacientes con presencia de antígeno de *Histoplasma capsulatum* en orina presentaron un valor de linfocitos T CD4⁺ por debajo de 50 células/ μ l, aunado a esto, dichos pacientes presentaron una viremia con valores elevados por arriba de 25 000 copias/ml. Los pacientes son varones y sigue la epidemiología descrita en la literatura que menciona que la enfermedad es más frecuente en varones que en mujeres.

De los pacientes con diagnóstico confirmado de Histoplasmosis, uno cumplió su tratamiento intrahospitalario y continuó con tratamiento ambulatorio asistiendo a seguimiento a la clínica, mientras que el otro

falleció. Se determinó la incidencia de Histoplasmosis diseminada en la Unidad de Atención Integral la cual fue de 6.45%.

En algunas áreas endémicas la Histoplasmosis diseminada es la enfermedad oportunista más común en los pacientes con SIDA, con una incidencia global de 0.9 %. Esta micosis ha aumentado su prevalencia desde los inicios de la pandemia de SIDA y ha afectado entre 2 y 5 % de estos pacientes. Otras fuentes revelan que la incidencia puede variar de 4 a 27 %, según la región geográfica; en Argentina y Estados Unidos es de 4% mientras que en áreas de alta endemicidad como Guyana Francesa o la India es de 41% a 53% respectivamente.

Un estudio de tesis realizado en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, sobre el perfil clínico de pacientes con Histoplasmosis, reportó que un 97% de los pacientes tenían coinfección con VIH, afectando principalmente al sexo masculino con 71%, y al grupo etario entre 20 y 39 años con 77%. Los síntomas más comunes fueron relacionados al síndrome de desgaste. Las principales coinfecciones fueron candidiasis oral 44% y tuberculosis 33%. En este la letalidad fue de 58%.

En un estudio realizado entre 2009 y 2014 en Buenos Aires, Argentina, fueron diagnosticados 171 casos con Histoplasmosis diseminada. Con una relación hombre/mujer 3.7:1, una edad media de 37.4 años, un recuento de linfocitos T CD4⁺ entre 4 y 264 células/ μ l. La principal manifestación clínica en estos pacientes fueron las lesiones cutáneas en un 64.3%, seguido de manifestaciones respiratorias con un 24%.

En Estados Unidos entre 2004 y 2008 se realizó un estudio en 6845 pacientes, de los cuales 303 (4.4%) eran VIH positivos. Este estudio demostró que la infección por *Histoplasma capsulatum* es la tercera micosis más frecuente en los pacientes (9.1%), después de la Criptococosis, y la Candidiasis. Los conteos de CD4⁺ fueron <200 células/ μ l en 91.2% de los

pacientes. El 100% de pacientes con Histoplasmosis tenían un conteo <50 células/ μ l, con un conteo medio de 13 células/ μ l. La media de carga viral fue 110 000 copias/ml.

En otro estudio realizado en Medellín, Colombia entre los años 1992 y 2008, se diagnosticó Histoplasmosis diseminada en 40 pacientes, de los cuales un 85% eran hombres, con edades promedio de 33.4 y 27 años. Las principales manifestaciones clínicas fueron tos (77.5%), fiebre (90%), anorexia con pérdida de peso (92.5%), lesiones en piel (55%) y crecimiento ganglionar (62.5%).

Otro antecedente importante lo constituye un estudio realizado en La Habana, Cuba en el periodo desde 1992 a 2003. En este estudio se diagnosticó Histoplasmosis en 44 pacientes, 52% de los pacientes desarrolló la forma cutánea de la enfermedad. Un 82.6% de los pacientes fueron hombres, y adultos jóvenes (56.5%). Un 78.9% de los pacientes presentó conteo de linfocitos T CD4⁺ por debajo de 200 células/ μ l.

Por último, en un estudio realizado en la Guyana Francesa entre los años 1982 y 2007, en el que se revisaron 200 casos de Histoplasmosis relacionada con SIDA. El estudio determinó que 92% de los pacientes no recibían Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA). Un 80% de pacientes en estudio presentó conteos de CD4⁺ menores a 100 células/ μ l. La mayoría de pacientes presentaron fiebre, linfadenopatias, síntomas pulmonares y digestivos. Las manifestaciones neurológicas y dermatológicas fueron poco comunes. Un 36.6% de los casos se asociaron a otra infección oportunista, en la mayoría de casos a tuberculosis.

Las infecciones fúngicas invasivas han emergido rápidamente como una amenaza global, debido al incremento de la población con inmunocompromiso. Las infecciones fúngicas requieren un diagnóstico y tratamiento rápido y especializado ya que se estima que 1.7 millones de

personas padecen una infección fúngica grave cada año y se estima que 790 000 pacientes fallecen.

De acuerdo a estadísticas globales, las principales micosis endémicas relacionadas con la infección por VIH son la meningitis criptocócica, la neumonía por *Pneumocystis*, la Histoplasmosis diseminada y la Peniciliosis diseminada.

En Guatemala, de acuerdo a datos obtenidos de la Red de Infecciones Fúngicas de Guatemala (FUNGIRED), las principales infecciones fúngicas invasivas son la Criptococosis, la Histoplasmosis y la Coccidiomicosis, siendo estas dos últimas endémicas, por las condiciones ambientales del país.

Diversos estudios colocan a la Histoplasmosis entre las primeras micosis más frecuentes en los pacientes con infección por VIH. En todos los estudios revisados se determinó que la población más afectada es del sexo masculino, y la edad más frecuente ronda entre los 20 y 39 años; la patología a estudio se manifestó principalmente en aquellos pacientes con conteos de CD4⁺ menores a 200 células/ μ l, esto se refleja en los resultados obtenidos en este estudio. Resulta interesante que en las referencias bibliográficas las manifestaciones cutáneas son frecuentes, sin embargo, en el presente estudio no se encontraron con tanta frecuencia.

La Histoplasmosis diseminada es una infección fúngica invasiva, de tipo oportunista que acontece casi exclusivamente en pacientes inmunocomprometidos, y conlleva una elevada mortalidad. En los últimos años se han desarrollado varios métodos alternativos a las técnicas convencionales para su detección precoz. La detección de antígeno es una técnica diagnóstica no convencional que permite realizar un diagnóstico temprano antes de que el microorganismo se aísle en cultivo o se visualice en una muestra histopatológica.

El diagnóstico de Histoplasmosis diseminada en este estudio se dio mediante el uso de criterios diagnósticos para Enfermedades Fúngicas Invasivas de la EORT/MSG, los cuales son: presencia de un factor del huésped (inmunodeficiencia severa secundaria a infección por VIH), más un cuadro clínico consistente con micosis endémica y evidencia micológica mediante la detección de antígeno de *Histoplasma capsulatum* en orina.

CONCLUSIONES

1. A nivel mundial, la Histoplasmosis diseminada es una de las cinco infecciones fúngicas más diagnosticadas en pacientes con infección por VIH/SIDA. En Guatemala, una zona endémica del hongo, es la segunda infección fúngica invasiva más frecuente. Sin embargo, la incidencia de Histoplasmosis ha sido escasamente documentada por la ausencia de métodos diagnósticos. Este estudio se basó en la detección de antígenos polisacáridos de *Histoplasma capsulatum* a través de inmunoanálisis ligado a enzimas en orina, obteniendo que, la incidencia de Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA en la UAI del Hospital de Cobán fue de 6.45%.
2. De las características epidemiológicas de la población a estudio, se encontró que, predominó el sexo masculino (55%), y el mayor porcentaje de individuos son del grupo etario de 21 a 30 años (45%). Del total de pacientes el 48% estaban solteros, y un 84% se identificó como indígena. La procedencia de los pacientes fue predominante del departamento de Alta Verapaz (93.56%), principalmente del municipio de Panzós (25.81%). El 54.84% correspondió a pacientes con nivel de educación primaria incompleta, asimismo, las ocupaciones más frecuentes fueron ama de casa (41.95%) y agricultor (35.48%).
3. Dentro de los hallazgos clínicos, los síntomas frecuentemente encontrados fueron: fiebre (45.45%), cefalea (45.45%), tos (36.36%), dolor abdominal (36.36%), y disnea (27.27%). Los hallazgos a la exploración física fueron principalmente: hipertrofia amigdalina (31.82%), pérdida de peso (31.82%) y lesiones en piel (22.73%).

4. La prevalencia de factores de riesgo en orden de frecuencia fue: la remoción de tierra (70.96%), exposición a excreta de aves (54.83%) y vivienda cerca de fuente hídrica (29.03%).

RECOMENDACIONES

1. Socializar los resultados del estudio al personal de la Unidad de Atención Integral, mediante educación continua para un adecuado manejo clínico y a través de la incorporación de técnicas lograr un diagnóstico oportuno para brindar el tratamiento preciso.
2. Realizar más estudios en la Unidad de Atención Integral que permitan establecer características de la población con VIH de Alta Verapaz y departamentos circundantes.
3. Sensibilizar al paciente sobre la importancia de la adherencia al tratamiento farmacológico, además del reconocimiento de signos y síntomas sugestivos de enfermedad oportunista para acudir tempranamente a consulta.
4. Educar a los pacientes para tomar acciones sobre los factores de riesgo modificables, principalmente el control de polvo y el manejo de excreta de aves, asimismo, el uso de mascarillas en caso fuera necesario.

APORTES

Se brindó extenso plan educacional a los pacientes acerca de los factores de riesgo, principalmente sobre el control de excreta de aves y la remoción de tierra, además se recomendó el uso de mascarillas en caso fuera necesario. Se inició profilaxis con fluconazol 200mg/día a los pacientes con resultado negativo de la prueba. Los pacientes con resultado positivo fueron hospitalizados y se les inició tratamiento con anfotericina B. Este estudio no buscó presentar datos definitivos, al contrario, presenta un modelo fiable sobre posibles estudios futuros que incluyan una población estadísticamente más significativa, probablemente mediante la inclusión de otros hospitales

BIBLIOGRAFÍA

- Acquired Immune Deficiency Syndrome Health Foundation -AHF-. *99% of AHF Guatemala Patients Adhere to Treatment Plan*. <https://www.aidshealth.org/#!/archives/2855> (22 de febrero de 2017).
- . *Guatemala, Country overview*. <https://www.aidshealth.org/#!/archives/countries/gt> (22 de febrero de 2017).
- Adenis, Antoine. Et.Al. "Histoplasmosis in HIV-Infected patients: A review of new developments and remaining gaps". *Current Tropical Medicine Reports*. 1 (enero 2014): 119-128.
- Antinori, Spinello. "Histoplasma capsulatum: more widespread than previously thought". *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 90, 6 (junio 2014): 982-983.
- Armstrong-James, Darius. Et.Al. "A neglected epidemic: fungal infections in HIV/AIDS". *Trends in Microbiology*. 22, 3 (marzo 2014): 120-128.
- Bahr, Nathan C. Et.Al. "Histoplasmosis infections worldwide: thinking outside of the Ohio River Valley". *Current Tropical Medicine Reports*. 2, 1 (abril 2015): 70-80.
- Brown, Gordon. Et.Al. "AIDS-related mycoses: the way forward". *Trends in Microbiology*. 22, 3 (marzo 2014): 107-109.
- Cáceres, Diego. Et.Al. "Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay that detects *Histoplasma capsulatum* antigenuria in colombian patients with AIDS for diagnosis and follow-up during Therapy". *Clinical and Vaccine Immunology*. 21, 9 (septiembre 2014): 1364-1368.
- Centro Nacional de Epidemiología –CNE-. *Boletín No- 1-2014: Estadísticas de VIH y VIH avanzado*. <http://infeciosashr.org/wpcontent/uploads/2014/12/VIH-GUATEMALA-Boletin-VIH-actualizadoSep2014.pdf> (1 de marzo de 2017).

- Coffin, John y Ronald Swanstrom. "HIV pathogenesis: dynamics and genetics of viral populations and infected cells". *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 3, 1 (abril 2013): 1-17.
- Corti, Marcelo. Et.Al. "Criptococosis e Histoplasmosis diseminadas y simultáneas como primera manifestación de SIDA". *Revista de Patología Tropical*. 43, 4 (enero 2015): 500-506.
- De Pauw, Ben. Et.Al. "Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG)". *Clinical Infectious Diseases*. 46, 1 (junio 2008): 1813-1821.
- Denning, David W. "Minimizing fungal disease deaths will allow the UNAIDS target of reducing annual AIDS deaths below 500 000 by 2020 to be realized". *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 371 (abril 2016): 1-10.
- , "The ambitious "95-95 by 2025" roadmap for the diagnosis and management of fungal diseases". *Thorax*. 70, 7 (julio 2015): 613-614.
- Günthard, Huldrych. Et.Al. "Antiretroviral treatment of adult HIV infection 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel". *Journal of the American Medical Association*. 312, 4 (julio 2014): 410-425.
- Hage, Chadi. Et.Al. "A multicenter evaluation of tests for diagnosis of Histoplasmosis". *Clinical Infectious Diseases*. 53 (septiembre 2011): 448-454.
- Hoffmann, E. Et.Al. "Disseminated Histoplasmosis and AIDS: a prospective and multicenter study to evaluate the performance of different diagnostic tests". *Mycoses*. 60, 1 (enero 2017): 20-24.
- Holbrook, Eric. Et. Al. "Redundant catalases detoxify phagocyte reactive oxygen and facilitate *Histoplasma capsulatum* pathogenesis". *Infection and Immunity*. 81, 3 (abril 2013): 2334-2346.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS –UNAIDS-. *AIDS by the Number*. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS-by-the-numbers-2016_en.pdf (20 de febrero de 2017).
- , *Global AIDS Update 2016*. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf (20 de febrero de 2017).

- . *Prevention Gap Report*. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gap-report_en.pdf (20 de febrero de 2017).
- . *UNAIDS Fact Sheet 2014*. <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/2014/2014gapreport/factsheet> (17 de febrero de 2017).
- Longo, Dan. Et.Al. *Principios de Medicina Interna*. México, D.F.: McGraw-Hill, 2012.
- Luckett, Keith. Et.Al. "Histoplasmosis in patients with cell-mediated immunodeficiency virus infection, organ transplantation, and Tumor Necrosis Factor-alfa Inhibition". *Open Forum Infectious Diseases*. 2, 1 (febrero 2015): 1-6.
- Maartens, Gary. Et.Al. "HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention". *Lancet*. 384, 1 (julio 2014): 258-271.
- Mandell, Gerald. Et.Al. *Enfermedades infecciosas, principios y práctica*. Barcelona, España: Elsevier, 2012.
- Marukutira, Tafireyi. Et.Al. "Clinical characteristics and outcomes in 303 HIV-infected patients with invasive fungal infections: data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance registry a multicenter, observational study". *HIV/AIDS – Research and Palliative Care*. 6, 1 (junio 2014): 39-47.
- Masur, Henry. Et.Al. "Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: updated guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the IDSA". *Clinical Infectious Diseases*. 58, 1 (mayo 2014): 1308-1311.
- Myint, Thein. Et.Al. "Histoplasmosis in patients with Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS) multicenter study of outcomes and factors associated with relapse". *Medicine*. 93, 1 (enero 2014): 11-18.
- Nacher, Mathieu. Et. Al. "Disseminated Histoplasmosis in HIV-infected patients in South America: a neglected killer continues on its rampage". *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 7, 11 (noviembre 2013): 1-3.
- . "How many have died from undiagnosed Human Immunodeficiency Virus-associated Histoplasmosis, a treatable disease? time to act". *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 90, 2 (febrero 2014): 193-194.

- , "Risk Factors for Disseminated Histoplasmosis in a Cohort of HIV-Infected in French Guiana". *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 8, 1. (enero 2014): 1-7.
- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. *Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents*. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf (20 de febrero de 2017).
- Programa Nacional de Prevención y Control de ITS/VIH/SIDA. *Informe nacional sobre los progresos realizados en la lucha contra el VIH y SIDA*. http://files.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2014countries/GTM_narrative_report_2014.pdf (21 de febrero de 2017).
- Qin, Lingyan. Et.Al. "A novel method of combining Periodic Acid Schiff staining with Wright-Giemsa staining to identify the pathogens *Penicillium marneffeii*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucor* and *Leishmania donovani* in bone marrow smears". *Experimental and Therapeutic Medicine*. 9 (enero 2015): 1950-1954.
- Radu Mircea y Joshua Daniel Nosanchuk. "Histoplasma virulence and host responses". *International Journal of Microbiology*. 1 (febrero 2012): 1-5.
- Scheel, Christina. Et.Al. "Development and evaluation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay to detect *Histoplasma capsulatum* antigenuria in immunocompromised patients". *Clinical and Vaccine Immunology*. 16, 6 (junio 2009): 852-858.
- Spec, Andrej. Et.Al. "AST to ALT ratio is elevated in disseminated histoplasmosis as compared to localized pulmonary disease and other endemic mycoses". *Medical Mycology*. 55, 5 (octubre 2016): 541-545.
- The INSIGHT START Study Group. "Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection". *The New England Journal of Medicine*. 373, 9 (agosto 2015): 795-807.
- Theel, Elitza. Et.Al. "Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of *Histoplasma capsulatum* antigen from urine specimens". *Journal of Clinical Microbiology*. 51, 11 (noviembre 2013): 3555-3559.
- Thompson III, George. Et.Al. "Isavuconazole treatment of Cryptococcosis and dimorphic mycoses". *Clinical Infectious Diseases*. 63, 1 (agosto 2016): 356-362.

Vite-Garín, Tania. Et.Al. "The importance of molecular analyses for understanding the genetic diversity of *Histoplasma capsulatum*: An overview". *Revista Iberoamericana de Micología*. 31, 1 (noviembre 2013): 11-15.

Wheat, L. Joseph. Et.Al. "Clinical practice guidelines for the management of patients with Histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America". *Clinical Infectious Diseases*. 45, 1 (octubre 2007): 807-825.

----- "Fungal infections". *Infectious Diseases Clinics of North America*. 30, 1 (marzo 2016): 207-227.

Xu, Huanbin. Et.Al. "Mucosal immunology of HIV". *Immunological Reviews*. 254, 1 (febrero 2013): 10-33.



Vº Bº

Adán García Véliz

Lic. en Pedagogía e Investigación Educativa
Bibliotecario



ANEXOS

ANEXO 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario del Norte
Carrera de Médico y Cirujano
Trabajo de Tesis**

No. Correlativo: _____

Por medio de este documento acepto participar VOLUNTARIAMENTE en el proyecto de investigación titulado:

“Diagnóstico de Histoplasmosis diseminada asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) a través de la detección de antígeno polisacárido en orina con un inmunoanálisis ligado a enzimas (ELISA)”.

Se me ha informado que el objetivo de éste estudio es determinar la incidencia de Histoplasmosis en pacientes que asisten a consulta a la Unidad de Atención Integral del Hospital de Cobán, se me ha explicado claramente y he entendido los procedimientos a los que seré sometido.

Se me ha asegurado que no se me identificará por mi nombre en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio y que los datos serán manejados de manera confidencial.

Por lo tanto, firmo el presente documento y acepto participar en el estudio

Nombre y firma del paciente

Fecha

Nombre y firma del investigador

Fecha

ANEXO 2 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario del Norte
Carrera de Médico y Cirujano
Trabajo de Tesis**

Diagnóstico de Histoplasmosis diseminada asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) a través de la detección de antígeno polisacárido en orina con un inmunoanálisis ligado a enzimas (ELISA).

No. de expediente: _____

No. correlativo: _____

Datos generales			
Edad		Sexo	
Procedencia		Escolaridad	
Ocupación		Estado civil	
Etnia			
Datos de la enfermedad de base			
Carga viral		CD4 ⁺ /μl	
Factores de riesgo			
Exposición a excreta de aves		Trabajo de demolición	
Remoción de tierra		Vivienda cerca de fuente hídrica	
Visita cuevas		Otro	
Manifestaciones clínicas			
Fiebre		Tos	
Diarrea		Cefalea	
Disnea		Nauseas/vómitos	
Pérdida de peso		Sudoración nocturna	
Dolor abdominal		Dolor pleurítico	
Hepatomegalia		Esplenomegalia	
Adenopatías		Lesiones en piel	
Método diagnóstico			
Antígeno polisacárido de <i>Histoplasma capsulatum</i>			

ANEXO 3

VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario del Norte
Carrera de Médico y Cirujano
Trabajo de Tesis

ÍTEM	CRITERIOS A EVALUAR								OBSERVACIONES (si debe eliminarse o modificarse un ítem por favor indique)
	Claridad en la redacción		Coherencia interna		Inducción a la respuesta (sesgo)		Mide lo que pretende		
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	
1 Edad									
2 Sexo									
3 Estado civil									
4 Etnia									
5 Ocupación									
6 Escolaridad									
7 Procedencia									
8 Carga viral									
9 Conteo de CD4 ⁺									
10 Factores de riesgo									
11 Síntomas sugerentes									
12 Clínica									
13 Método diagnóstico									
Aspectos generales							Sí	No	
Los ítems permite el logro del objetivo de la investigación									
Los ítems están distribuidos en forma lógica y secuencial									

El número de ítems es suficiente para recoger la información. En caso de ser negativa su respuesta, sugiera los ítems a añadir			
VALIDEZ			
APLICABLE <input type="checkbox"/>	NO APLICABLE <input type="checkbox"/>	APLICABLE ATENDIENDO A LAS OBSERVACIONES <input type="checkbox"/>	
Validado por		Número de colegiado	Firma
Teléfono		Fecha	

No. 163-2017

**USAC
CUNOR**

Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario del Norte



El Director del Centro Universitario del Norte de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer los dictámenes de la Comisión de Trabajos de Graduación de la carrera de:

MÉDICO Y CIRUJANO

Al trabajo titulado:
TESIS

DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS DISEMINADA ASOCIADA AL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA A TRAVÉS DE LA DETECCIÓN DE ANTÍGENO POLISACARIDO EN ORINA CON UN INMUNOANÁLISIS LIGADO A ENZIMAS

Presentado por el (la) estudiante:

CARLOS RAÚL AQUINO MORALES

Autoriza el

IMPRIMASE

Cobán, Alta Verapaz 23 de Agosto de 2017

Lic. Erwin Gonzalo Eskenasy Morales
DIRECTOR

