



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

“Histoplasmosis en pacientes con VIH/SIDA en el
Hospital General de México 1997-2009. Revisión de Casos.”.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

I N F E C T O L O G I A

PRESENTA:

DRA. WENDY KARELY MONCADA NAVAS

ASESORES DE TESIS:

DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA

DRA. MARIA LUISA HERNANDEZ MEDEL



México D.F.

Julio 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE TESIS

“Histoplasmosis en pacientes con VIH/SIDA en el Hospital General de México 1997-2009.
Revisión de Casos”.

DRA. WENDY KARELY MONCADA NAVAS
AUTOR

DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA
ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

DRA. MARIA LUISA HERNANDEZ MEDEL
ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO DE INFECTOLOGÍA

Agradecimientos.

En agradecimiento a Dios, por estar conmigo en cada paso que doy, por ser la razón de mi fé y la fuente de mi fortaleza.

A mis padres, Reina por enseñarme que no hay límites y Manfredy por creer en mi y acompañarme siempre.

A mis hermanos, Cynthia y Manfredy, por su apoyo y amor incondicional.

A Denis, porque ha enriquecido mi vida de tantas maneras, me ha mostrado un mundo lleno de posibilidades y me enseña a ser mejor cada día. Lo adoro.

A Juan Pablo y a Yesi, por acompañarme en esta aventura.

A mis pacientes, quienes son mi inspiración

Al Laboratorio de Micología por su colaboración.

Índice de Contenido.

1. Introducción.
2. Resumen.
3. Marco teórico.
 - 3.1. Ecología y epidemiología.
 - 3.2. Micología.
 - 3.3. Patogénesis.
 - 3.4. Manifestaciones clínicas.
 - 3.4.1. Histoplasmosis pulmonar aguda.
 - 3.4.2. Histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica.
 - 3.4.3. Mediastinitis granulomatosa.
 - 3.4.4. Mediastinitis fibrosa.
 - 3.4.5. Histoplasmosis pulmonar crónica.
 - 3.4.6. Histoplasmosis diseminada.
 - 3.5. Diagnóstico.
 - 3.5.1. Cultivo.
 - 3.5.2. Histopatología.
 - 3.5.3. Detección de antígenos.
 - 3.5.4. Ensayos de PCR.
 - 3.5.5. Detección de anticuerpos.
 - 3.5.6. Pruebas cutáneas.
 - 3.6. Tratamiento.
 - 3.7. Pronóstico.
4. Planteamiento del problema.
5. Justificación.
6. Objetivos.
 - 6.1. Objetivo general.
 - 6.2. Objetivos específicos.
7. Materiales y métodos.
8. Resultados.
9. Discusión.
10. Conclusiones.
11. Bibliografía.

1. Introducción.

La Histoplasmosis, es una infección fúngica sistémica causada por un hongo dimórfico, *Histoplasma capsulatum*. Aunque tiene distribución mundial, es más prevalente en algunas regiones de Norte y Centro América.(1). Las razones precisas para la distribución geográfica se mantienen sin definir, pero el clima, la humedad, y características del suelo son probablemente importantes. Los humanos se infectan por la inhalación de microconidias infectantes. Las levaduras patógenas se diseminan por vía hematológica a múltiples órganos.

El riesgo para desarrollar Histoplasmosis sintomática depende del balance entre dos fuerzas opuestas: el tamaño del inóculo y la efectividad de la respuesta inmune del huésped. Los individuos inmunocompetentes con infección primaria son usualmente asintomáticos. (2) Esta es una enfermedad que rara vez es fatal, usualmente se manifiesta como una infección pulmonar autolimitada. Sin embargo, en las personas con inmunodeficiencias, la infección puede ser diseminada y potencialmente mortal.(1)

Es una infección común y frecuentemente muy severa en los pacientes con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) quienes residen en áreas geográficas donde la infección es endémica. Se ha reportado que ocurre en aproximadamente 5% de los pacientes con SIDA que viven en estas áreas. A diferencia de las personas inmunocompetentes, quienes rara vez desarrollan enfermedad diseminada, >90% de los pacientes infectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) con histoplasmosis presentan la forma diseminada.

Es considerada enfermedad definidora de SIDA desde 1987. (3) Generalmente ocurre cuando el conteo de linfocitos T CD4+ es menor de 100 células/mm³. Los órganos más frecuentemente infectados son pulmones y órganos hematopoyéticos, aunque todos los órganos son susceptibles. Sin tratamiento, tiene un curso rápidamente fatal. El diagnóstico y tratamiento oportuno es importante para el pronóstico.(4)

El objetivo de este estudio es conocer la incidencia, presentación clínica y mortalidad de los pacientes con VIH/SIDA con Histoplasmosis en el Hospital General de México, del año 1997 al 2009.

1. RESUMEN.

Objetivo. Conocer la incidencia, presentación clínica y mortalidad de los pacientes con VIH/SIDA con Histoplasmosis en el Hospital General de México, del año 1997 al 2009.

Materiales y Métodos. Es un estudio de tipo descriptivo, retroprospectivo que incluye 17 pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA e histoplasmosis hospitalizados en el Servicio de Infectología del Hospital General de México durante el período del 1 de enero de 1997 hasta el 30 de junio del 2009.

Resultados. 17 pacientes con VIH/SIDA C3 se diagnosticaron con Histoplasmosis. La media de células CD4 fue de 67.4, con rango de 3-187. 6 (35.3%) pacientes tenían otras infecciones oportunistas. Las infecciones más frecuentes fueron: 4 (66.7%) pacientes con Tuberculosis diseminada, 3 (50%) pacientes con Candidiasis Oral y 1 (16.6%) paciente con Criptococosis pulmonar.

El diagnóstico de Histoplasmosis se hizo por cultivo en 16 (94.1%) pacientes, 1 (6.25%) en muestra de lavado bronquial y 15 (93.75%) en muestra de médula ósea. 9 (52.9%) pacientes recibieron tratamiento para Histoplasmosis. La mortalidad fue de 64.7% (11 de 17 pacientes).

Conclusión. La histoplasmosis es una causa importante de mortalidad en los pacientes con VIH/SIDA. Se debe sospechar en los pacientes con conteos de CD4+ menores de 100 células/mm³, con fiebre, síntomas respiratorios y pérdida de peso. Frecuentemente tienen co-infecciones. Siendo una de las más frecuentes Tuberculosis. Esto se debe tomar en cuenta, ya que muchos casos de histoplasmosis son mal diagnosticados y tratados inicialmente como Tuberculosis diseminada.

3. Marco teórico.

La Histoplasmosis fue descrita por primera vez hace más de 100 años, en 1905, por un médico estadounidense, Samuel Darling, quien trabajaba en la Zona del Canal de Panamá. Describió la forma diseminada de esta enfermedad fatal en los tejidos de un joven de Martinica. (5) Más de 20 años después, el organismo finalmente se aisló en un medio artificial.

3.1. Ecología y epidemiología.

El agente etiológico es *Histoplasma capsulatum*. (Ver Figura 1). Existen dos variedades que son patogénicas en el humano, *H. capsulatum* var. *capsulatum* e *H. capsulatum* var. *duboisii*.

Casos de Histoplasmosis se han reportado en todos los continentes, excepto en la Antártida. El *Histoplasma capsulatum* se encuentra más frecuentemente en América del Norte y Centro América, pero el organismo existe en diversas partes del mundo. (6) En México, el mayor número de casos se presenta en Veracruz, Oaxaca, Tabasco, Guerrero, Colima y Morelos. (7)

Las condiciones que favorecen el crecimiento del hongo en la tierra son: temperatura de 22 a 29°C, precipitación anual de 35 a 50 pulgadas, humedad relativa de 67 a 87%. Estas condiciones se encuentran típicamente en la zona templada entre las latitudes 45° Norte a 30° Sur. El organismo se encuentra típicamente a 20 cm de la superficie, prefiere la tierra con alto contenido de nitrógeno y humedad. Se encuentra en el suelo con grandes cantidades de guano de aves y murciélagos. (6)

La infección ocurre durante las actividades día-a-día en áreas donde el *H. capsulatum* es endémico o en el curso de actividades ocupacionales o recreacionales que trastocan la tierra o el sucio y guano acumulado en viejas estructuras y cuevas. (8) Las personas en más riesgo son: los espeleólogos, agricultores, arqueólogos, constructores, jardineros. Los elementos infectantes son inhalados y eventualmente se establecen en pulmón.(6)

Figura 1. *Histoplasma capsulatum*. (Doctor Fungus 2000).



3.2. Micología.

El *H. capsulatum* está clasificado como miembro de la familia de Ascomycetes. El organismo tiene dos formas: una fase micelial y una fase de levadura. La fase micelial está presente a temperatura ambiente.

La evaluación microscópica de la fase micelial, permite observar dos tipos de conidias. La macroconidia o conidia tuberculada que mide 8-15 μm de diámetro y tiene una pared gruesa con proyecciones en su superficie; y las microconidias, estructuras pequeñas y lisas, que son la forma infectante, porque su pequeño tamaño le permite alojarse en los bronquiolos terminales y alveólos. (Ver Figura 2).

A 37°C in vitro y en tejidos, el organismo se convierte en levadura. Al exponerse a estas temperaturas, pasa por alteraciones genéticas, bioquímicas y físicas, que resultan en células uninucleadas de levaduras. Estas formas miden de 2 a 5 μm de diámetro.

Forma una colonia blanca a beige en agar dextrosa Sabouraud a 25-30°C. (6)

Figura 2: Macroconidias y microconidias de *H. capsulatum*. (Doctor Fungus 2000).



3.3. Patogénesis.

El desarrollo de infección depende de una compleja interacción entre el huésped y el hongo.(9)

La transición de la fase micelial a la fase de la levadura es el determinante crítico en el establecimiento de la infección. Esto es sostenido porque es raro encontrar las partículas de micelio en los tejidos de humanos con infección establecida. Sin embargo, siempre se encuentran levaduras. (10)

Una vez que las conidias se establecen en los alveólos, se unen a la familia de integrinas CD11/CD18 y son envueltas por neutrófilos y macrófagos. La duración de esta etapa de transición puede ser de horas a días. (11) Estos macrófagos tienen propiedades fungicidas contra *Histoplasma capsulatum*. Durante las próximas 24 a 48 horas, los macrófagos se acumulan y se adhieren a las levaduras por medio de proteínas de adherencia. En personas inmunocompetentes, el *H. capsulatum* prolifera en los macrófagos, eventualmente matándolos. Puede inducir un estado de “bloqueo de macrófagos”, dañando la respuesta inmune del huésped. (9) Después de la transformación de las conidias a levaduras en los pulmones, las levaduras migran, presumiblemente de forma intracelular, a los nódulos linfáticos locales y subsecuentemente a órganos distantes. (11)

Macrófagos infectados transportan al organismo a otros tejidos retículoendoteliales, causando diseminación subclínica. Las células natural killer matan al *H. capsulatum* de forma extracelular. Durante las primeras semanas de infección, se desarrollan anticuerpos y refuerzan las propiedades fungicidas de las células natural killer por medio de mecanismos citotóxicos dependientes-de-anticuerpos.

La inmunidad de células T juega un papel importante en determinar el resultado de la infección. Esta inmunidad se desarrolla de 10 a 21 días después de la exposición. Las células T activan macrófagos, reforzando sus capacidades fungicidas.

Las personas con defectos en su inmunidad fallan en controlar la infección por *Histoplasma capsulatum*. (9) Los macrófagos de individuos infectados por VIH manifiestan actividad defectuosa en su interacción con el hongo. Estas células se unen menos a levaduras que las de los pacientes no infectados con VIH. Hay una correlación directa entre el conteo de linfocitos T CD4+ y la capacidad de los macrófagos para unirse a las levaduras. Al entrar a las células, las levaduras crecen más rápidamente en los macrófagos de personas infectadas con VIH. La glicoproteína de envoltura 120 del virus es la responsable de la inhibición de la adherencia de los macrófagos a las levaduras, pero no de las características alteradas de crecimiento de las levaduras dentro de los fagocitos.

Entre los elementos de respuesta inmune adquirida, las células T juegan un papel central en el aclaramiento del hongo. La contribución primaria de estas células a la defensa del huésped es la liberación de citocinas que activan los fagocitos mononucleares. La importancia de las células CD4+ en el control de la infección es sostenida por el hecho que la infección es más frecuente en los pacientes con SIDA con conteos de CD4+ menores de 100 células/mm³. El factor de necrosis tumoral y la interleucina-12 juegan un papel importante también. (11)

Aunque la infección es limitada por la inmunidad mediada por células, los tejidos no se esterilizan. Los individuos infectados tienen levaduras, algunas de las cuales se mantienen viables por años. Estas no constituyen un riesgo al menos que el individuo se vuelva inmunosupreso por el uso de algunos medicamentos o por infección con virus

como VIH. Se desconoce el estado metabólico del la levadura en el individuo. Pero se sabe se puede reactivar la infección. (12)

La característica fundamental de la respuesta tisular al hongo es el desarrollo de granulomas caseificantes o no-caseificantes en los cuales hay depósitos de calcio. El granuloma consiste en fagocitos mononucleares y linfocitos, principalmente células T. La función del granuloma es detener el crecimiento del hongo. La inflamación granulomatosa organizada se ve en enfermedad autolimitada. En la histoplasmosis diseminada progresiva, la apariencia histopatológica es la entrada masiva de macrófagos con algunos linfocitos. Rara vez se encuentran granulomas, y la falta de una respuesta inflamatoria organizada es el resultado de inmunidad celular alterada. (13)

3.4. Manifestaciones clínicas.

La exposición al hongo es muy común en las personas que viven en zonas endémicas, pero la enfermedad sintomática es rara. La gran mayoría de personas infectadas no tienen síntomas o una enfermedad leve que no es reconocida como histoplasmosis. Las manifestaciones clínicas descritas a continuación, ocurren en menos del 1% de las personas infectadas que desarrollan síntomas. (6)

Una historia detallada de actividades diarias o durante viajes es crucial para llegar al diagnóstico. Contactos con enfermedad similar es información muy útil para el diagnóstico. (14)

3.4.1. Histoplasmosis pulmonar aguda.

Usualmente es una enfermedad autolimitada que ocurre principalmente en niños expuestos al organismo por primera vez. (6) La extensión de la enfermedad y el modo de presentación después de la exposición inicial correlaciona con el tamaño del inóculo que fue inhalado y la inmunidad específica del huésped contra el hongo. El período de incubación es de 7 a 21 días, y la mayoría de individuos manifiestan síntomas al día 14.(15)

Los síntomas incluyen fiebre, malestar general, cefalea y debilidad. Dolor subesternal y tos seca son útiles para orientar a Neumonía aguda. Al examen físico, crepitos pueden estar presentes. La histoplasmosis pulmonar aguda es autolimitada, se acompaña por manifestaciones reumatológicas y dermatológicas en aproximadamente en 5%. Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes son eritema nodoso y eritema multiforme. El cuadro clínico puede acompañarse de mialgias, artralgias y artritis simétrica.(6)

El cuadro clínico descrito cambia cuando el huésped es inmunocomprometido o el inóculo de conidias es masivo. En el paciente con deficiencia en la inmunidad mediada por células, la infección pulmonar frecuentemente progresará e involucrará múltiples lóbulos. La radiografía de tórax muestra un infiltrado difuso en parches en uno o más lóbulos, en algunas ocasiones con nódulos linfáticos hiliares y mediastinales aumentados de tamaño.

(Ver Figura 3) El involucro pleural es raro. A medida se resuelve al neumonía, los nódulos restantes se calcifican. (6)

El diagnóstico diferencial incluye blastomicosis pulmonar aguda y neumonías atípicas por *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. y *Chlamydia* spp. (14)

Figura 3: Histoplasmosis pulmonar severa aguda. (6)

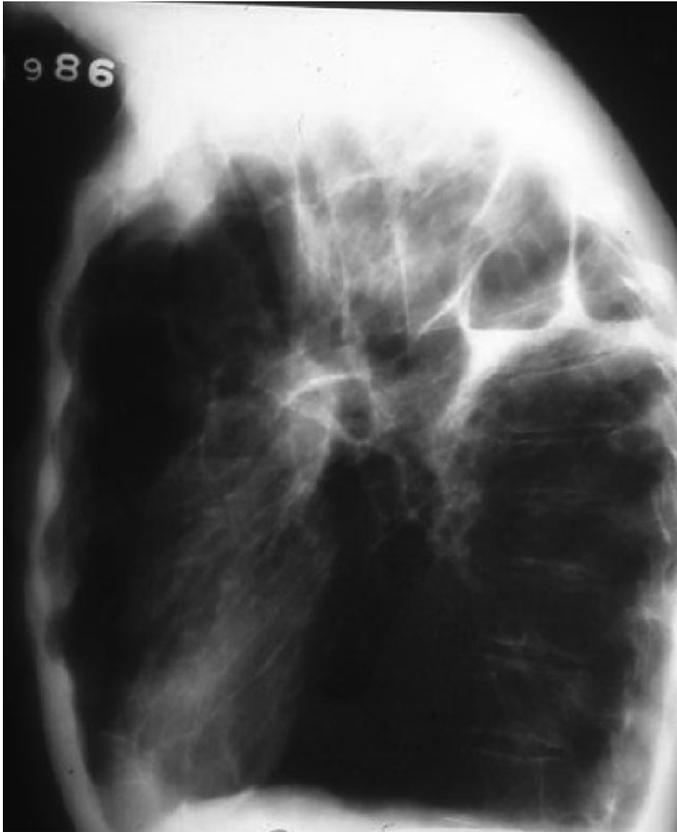


3.4.2. Histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica.

Es una forma única en infecciones por hongos que parece tener una predilección por las personas mayores. (6) Esto se debe a que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica está asociada con el desarrollo de esta forma de histoplasmosis. Los síntomas incluyen anorexia, pérdida de peso, tos productiva con esputo purulento y hemoptisis, fatiga y sudoración nocturna. (6,14).

La inflamación intersticial causada por el hongo usualmente está adyacente a la bula enfisematosa y frecuentemente involucra los segmentos pulmonares apicales y apicales posteriores. El engrosamiento de las paredes de las bulas con subsecuente necrosis y fibrosis es común y resulta en la formación de cavitaciones. (Ver Figura 4). Engrosamiento pleural adyacente a las cavitaciones es común. Rara vez se acompaña de derrame pleural. Se observan nódulos calcificados en el mediastino. (6)

Figura 4: Radiografía lateral de paciente con Histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica.
(6)



El diagnóstico diferencial incluye: tuberculosis, neumonías fúngicas crónicas (blastomicosis, esporotricosis, coccidioidomicosis) y otras infecciones por micobacterias no tuberculosas. Estudios microbiológicos confirman el diagnóstico. (14)

3.4.3. Mediastinitis granulomatosa.

Es una complicación poco común de la histoplasmosis pulmonar. Se caracteriza por el aumento de tamaño de múltiples nódulos que sufren caseificación gaseosa. Esta masa de nódulos se mantienen aumentados de tamaño por meses a años. Pueden comprimir la Vena Cava Superior, el esófago, los bronquios mayores, causando síntomas que varían según la estructura afectada. (6) Pueden erosionarse a la luz del esófago, causando la formación de fístulas traqueo-esofágicas. (14) También pueden drenar espontáneamente a los tejidos blandos del cuello, a la vía aérea y al pericardio. (6)

Las radiografías de tórax muestran nódulos linfáticos hiliares, subcarinales, paratraqueales o mediastinales aumentados de tamaño. La extensión se define mejor con una tomografía computada, además de identificar la presencia de necrosis. En ocasiones es necesario realizar broncoscopia y esofagoscopia para documentar compresión extrínseca, divertículos por tracción y fístulas. (15)

3.4.4. Mediastinitis fibrosa.

Es poco común, pero frecuentemente fatal. La condición se presenta después de infección de los nódulos mediastinales. La mayoría de los pacientes son adultos jóvenes, entre 20 y 40 años, predominan las mujeres. (6) Se caracteriza por fibrosis excesiva alrededor de los nódulos linfáticos que invaden las estructuras mediastinales. Puede alcanzar hasta 3 cm de grosor. Un pequeño número de levaduras pueden encontrarse en el granuloma central, pero los cultivos son negativos. (15)

La enfermedad progresa lentamente a través de los años, gradualmente envolviendo la vena cava superior, las arterias y venas pulmonares o los bronquios. Con menos frecuencia el ducto torácico, el nervio laríngeo recurrente y la aurícula derecha. Los síntomas incluyen disnea, tos, hemoptisis, y dolor torácico. Pueden cursar con Síndrome de vena cava superior o insuficiencia cardíaca derecha. Signos sistémicos de infección como fiebre, escalofríos y sudoración nocturna, usualmente están ausentes.

Las radiografías de tórax pueden estar normales o mostrar adenopatías mediastinales o hiliares. Si la mediastinitis produce obstrucción de la vía aérea, pueden haber atelectasias. La tomografía de tórax es útil en evaluar este cuadro. (6)

3.4.5 Histoplasmosis pulmonar crónica.

Esta manifestación ocurre en pacientes con enfisema, quienes típicamente experimentan enfermedad pulmonar progresiva si no es tratada. Clínicamente resembra reactivación de tuberculosis. Los pacientes presentan tos crónica, disnea, dolor torácico, fatiga, fiebre y sudoración. Generalmente afecta los lóbulos superiores, puede ser bilateral o unilateral. Pueden observarse opacidades rodeadas de bulas preexistentes, produciendo apariencia de cavitación. El proceso inflamatorio progresivamente destruye el tejido pulmonar y retrae las estructuras hiliares hacia arriba como consecuencia de pérdida del volumen pulmonar. Puede haber engrosamiento pleural. (Ver Figura 5). El 75% de los casos presenta nódulos linfáticos calcificados o granulomas pulmonares. (6)

Figura 5: Radiografía de paciente con Histoplasmosis pulmonar crónica.



3.4.6. Histoplasmosis diseminada.

Se sabe que la mayoría de los pacientes infectados con *H. capsulatum* experimentan diseminación hematológica asintomática a través del sistema retículo endotelial. El desarrollo de la enfermedad asociada con la diseminación inicial del hongo depende del huésped. Los pacientes inmunosupresos son incapaces de desarrollar inmunidad mediada por células por lo que manifiestan enfermedad sintomática durante el período agudo de diseminación. Los factores de riesgo para desarrollar Histoplasmosis Diseminada están bien definidos. (Ver Tabla 1) (6)

Tabla 1: Factores de riesgo para Histoplasmosis Diseminada. (6)

Factores de Riesgo
Edad (infantes).
SIDA.
Malignidades hematológicas.
Transplantes de órganos sólidos.
Transplantes de médula ósea.
Agentes inmunosupresores. -Corticoesteroides. -Antagonistas de factor de necrosis.
Deficiencias congénitas de células T. -Deficiencia de interferón gamma. -Síndrome de hiperinmunoglobulina M.

El SIDA ha ayudado a redefinir el espectro de la enfermedad observado en histoplasmosis diseminada. Pacientes con conteo de células CD4+ menor de 100 células/mm³ están en mayor riesgo. La incidencia de Histoplasmosis diseminada en estos pacientes ha disminuido con el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva. (16)

Los síntomas de histoplasmosis diseminada incluyen fiebre, malestar general, anorexia y pérdida de peso. Al examen físico, hay hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, palidez y petequias, en algunos pacientes pueden haber ulceraciones en mucosas. Estas también pueden estar en la lengua, encías, labios, faringe y laringe. (6) En Latino América el 80% de los casos tiene manifestaciones cutáneas. Las lesiones que se pueden presentar son pápulas, nódulos, lesiones moluscoideas, vegetaciones, rash parecido a rosácea, pápulas queratóticas, úlceras, eritema, hiperpigmentación difusa, lesiones purpúricas. Afectan principalmente la cara, las extremidades y tronco. (17) Las lesiones en piel son tres veces más frecuentes que las lesiones en mucosas. (1)

Otras manifestaciones son artritis, síndrome del túnel carpiano y lesiones óseas líticas. (9) Puede haber involucro del tracto gastrointestinal, que generalmente es asintomático o puede presentarse con síntomas abdominales vagos. Puede haber dolor abdominal difuso y diarrea. En algunos casos, hay afección de las glándulas adrenales (Enfermedad de Addison). (6)

La endocarditis es una manifestación rara de histoplasmosis diseminada. La infección puede ocurrir en válvulas nativas, protésicas y en mixomas auriculares. Los pacientes presentan los síntomas de histoplasmosis diseminada y además fenómenos embólicos. Los hemocultivos son negativos. (18)

Pueden tener afección de sistema nervioso central ya sea como manifestación de infección diseminada o como infección focal aislada. (6) Las formas reconocidas de infección de sistema nervioso central son meningitis linfocítica crónica, tumoraciones parenquimatosas en cerebro o médula espinal, embolia cerebral y encefalitis difusa. 50% de los pacientes con histoplasmosis cerebral tienen enfermedad diseminada. Presentan cefalea, alteraciones del estado de alerta, confusión, afección de nervios craneales, déficits focales, convulsiones y ataxia. Usualmente no hay signos meníngeos. (2) Puede haber meningitis crónica que se caracteriza por involucro meníngeo basilar que puede llevar a hidrocefalia. (6)

La infección por *H. capsulatum* produce una amplia gama de manifestaciones clínicas y patológicas que deben reconocerse para diagnosticar y tratar correctamente la enfermedad. Un resumen de estas manifestaciones clínico-patológicas se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. El espectro de la enfermedad producida por *Histoplasma capsulatum*. (19)

Manifestaciones	Enfermedad Pulmonar Aguda	Enfermedad Pulmonar Cavitaria Aguda	Enfermedad Diseminada
Clínica.	Usualmente asintomática.	Fiebre, tos productiva, dolor torácico.	Fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, alteraciones hematológicas.
Prueba cutánea positiva.	>90%	70-90%	30-55%
Anticuerpos para <i>H. capsulatum</i>.	25-85%	75-95%	70-90%
Antigenuria.	20%	40%	60-90%
Cultivo positivo en muestra de expectoración o de lavado bronquioalveolar.	<25%	5-70%	50-70%
Histología.	Granulomas caseificantes o no-caseificantes, pocas levaduras, células gigantes.	Granulomas no-caseificantes, fibrosis intersticial, necrosis, cavitaciones, levaduras.	Proliferación de macrófagos difusa, células gigantes abundantes.

3.5. Diagnóstico.

Varios estudios están disponibles para el diagnóstico de Histoplasmosis. Estos incluyen pruebas cutáneas de hipersensibilidad a la histoplasmina, exámenes serológicos para anticuerpos a antígenos de la levadura o micelio, exámenes serológicos para antígenos polisacáridos de *Histoplasma capsulatum*, tinciones especiales en muestras histopatológicas de biopsias y cultivos. Cada prueba tiene sus ventajas y limitaciones. (20) Todas son razonablemente específicos y pueden servir como la base para el diagnóstico en pacientes con datos clínicos compatibles. (15)

3.5.1. Cultivo.

El estándar de oro es el aislamiento del hongo en tejidos o líquidos corporales. El medio para cultivo que se utiliza es Sabouraud dextrosa agar, incubado a 25°C para permitir el crecimiento de la fase micelial del *Histoplasma capsulatum*. Después de varias semanas, hasta 6 semanas a veces, ocurre el crecimiento de una colonia de blanca a beige. El crecimiento se nota a la tercera semana, y más del 90% de los cultivos muestran al hongo al séptimo día. (Ver Figura 6).

Se forman dos tipos de conidias en la hifa. La macroconidia o conidia tuberculada, que mide de 8 a 15 μm de diámetro y tiene proyecciones en su superficie; y las microconidias, estructuras que miden de 1 a 5 μm de diámetro. La identificación de las macroconidias permite un diagnóstico presuntivo de histoplasmosis. Se debe realizar un examen definitivo para verificar que la levadura sea *H. capsulatum*. Hay algunas pruebas disponibles comercialmente, la prueba ADN quemiluscente para *H. capsulatum* (Accu-Probe) es el más utilizado para la identificación definitiva. Es altamente específica.

Para los pacientes con infección diseminada, se pueden tomar muestras de sangre, médula ósea, hígado, lesiones dérmicas o de cualquier otro sitio de infección. Cuando se cultivan muestras de esputo o del lavado broncoalveolar se debe utilizar un medio selectivo que agregue hidróxido de amonio a la superficie del agar para aumentar el pH; esto disminuye el crecimiento del hongo comensal, permitiendo el crecimiento de *H. capsulatum*.

La mayoría de los cultivos positivos ocurren en los pacientes con infección diseminada, histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica e histoplasmosis pulmonar aguda después de la exposición a un inóculo del hongo grande.

Para otras formas de histoplasmosis como: infección pulmonar aguda leve a moderada, mediastinitis granulomatosa, fibrosis mediastinal y meningitis crónica, los cultivos por lo general son negativos. (6) En el caso de infección cerebral, se sugiere cultivo de líquido cefaloraquídeo, tejido cerebral o meninges. Al cultivar una muestra de más de 10 mL, aumenta la sensibilidad. (21)

En general, la mayor parte de los cultivos positivos para *H. capsulatum* son en médula ósea (>75%) o hemocultivos (50-70%). (22)

Figura 6: Cultivo de *H. capsulatum* en Sabouraud dextrosa agar. (Doctor Fungus 2000)



3.5.2. Histopatología.

Para los pacientes agudamente enfermos, la biopsia de tejidos debe realizarse lo antes posible para buscar *H. capsulatum*. Encontrar las levaduras con las características anteriormente descritas permite un diagnóstico tentativo. Otros microorganismos pueden parecerse a la apariencia de *H. capsulatum*, pero generalmente, el cuadro clínico hace la diferencia.

Las muestras de tejidos deben ser teñidas con las tinciones metenamina de plata o PAS (periodic acid-Schiff) para visualizar mejor el hongo. Típicamente las levaduras se encuentran dentro de los macrófagos, aunque a veces pueden encontrarse libres en los tejidos.

En pacientes con infección diseminada, las lesiones en médula ósea, hígado, piel, mucosas, usualmente revelan microorganismos. A veces se pueden encontrar levaduras dentro de neutrófilos en frotis de sangre periférica.

3.5.3. Detección de antígenos.

En 1986, se describió por primera vez la detección del antígeno polisacárido de *H. capsulatum* en orina y en suero. Cuando la prueba se hace en orina es más sensible. En los pacientes con infección diseminada y SIDA, el antígeno se detecta en orina en 95% de los pacientes y en suero en 86% de los pacientes. También es útil en los pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda. Pero en histoplasmosis cavitaria crónica, la antigenuria es positiva sólo en 10 al 20% de los pacientes. Por lo general, no se detecta el antígeno

en orina ni en suero, en los pacientes con mediastinitis granulomatosa y fibrosis mediastinal. Hay poca información acerca de la utilidad de la prueba para detección de antígenos en muestra de lavado bronquioalveolar en pacientes con histoplasmosis pulmonar.

Pueden haber falsos-positivos en pacientes quienes tienen otras micosis endémicas. (Ver Tabla 3). (6)

Tabla 3: Causas de pruebas con falsos-positivos para *Histoplasma capsulatum*.(6)

Posibles causas de resultados falsos-positivos.
Prueba de detección de antígeno en orina.
-Blastomycosis.
-Penicilosis.
-Paracoccidioidomycosis.
-Histoplasmosis africana (<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>).
Prueba de detección de antígeno en suero.
-Factor reumatoide.

3.5.4. Ensayos de PCR.

Varios laboratorios están diseñando ensayos de PCR que puedan ayudar a la identificación más rápida de *H. capsulatum* en tejidos infectados obtenidos de una biopsia. Hasta este momento, no hay ensayos de PCR que estén disponibles comercialmente para ser utilizados de rutina. Hay datos prometedores de un ensayo de PCR en tiempo real. El papel futuro de estos para el diagnóstico todavía no está claro.

3.5.5. Detección de anticuerpos.

Estos exámenes juegan un papel importante en el diagnóstico de algunas formas de histoplasmosis. Los ensayos estándar son por fijación de complemento e inmunodifusión.

La fijación por complemento usa dos antígenos separados, levadura y micelial (o histoplasmina). El diagnóstico se basa en la elevación de títulos 4 veces en la fijación de complemento. Un título único mayor o igual a 1: 32 es sugestivo pero no diagnóstico. Los anticuerpos persisten por años después de la infección, por lo que, la presencia de una titulación única y baja significa que el paciente estuvo expuesto a *H. capsulatum* en algún momento. Es menos específico que el ensayo por inmunodifusión. Hay reacción cruzada con infecciones por otros hongos o con procesos granulomatosos.

El ensayo por inmunodifusión examina la presencia de bandas de precipitinas M y H. La banda M se desarrolla con la infección aguda, frecuentemente está presente en la infección crónica y persiste por meses a años después que se resuelve la infección. Esta prueba no se ha estandarizado, por lo cual no está disponible. (6)

La serología para *H. capsulatum* se vuelve positiva en las 4 semanas después de la infección o reinfección (la seroconversión ocurre en los pacientes inmunosupresos) y se revierte a negativa en 5 años. (23)

Los ensayos para la detección de anticuerpos son más útiles en los pacientes con formas crónicas de histoplasmosis y en pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda, en quienes una elevación en los títulos 4 veces es diagnóstica. En vista que los anticuerpos se desarrollan en 2 a 6 semanas, estos ensayos son más útiles en pacientes con infección aguda severa y en los inmunosupresos, quienes montan una pobre respuesta inmune. (Ver Tabla 4).

En casos de Meningitis por *H. capsulatum*, la presencia de anticuerpos en líquido cefaloraquídeo es diagnóstica aunque no haya crecimiento en el cultivo. (6)

3.5.6. Pruebas cutáneas.

Históricamente, la prueba cutánea de histoplasmina era sumamente importante para determinar las áreas en donde el *H. capsulatum* es endémica. No es una herramienta útil para el diagnóstico por la reacciones cruzadas con otros hongos, especialmente *Blastomyces dermatitidis*. (6)

En población sana, la reactividad a la histoplasmina se desarrolla al poco tiempo después de la infección y persiste de por vida en 90% de las infecciones. (23, 24)

Tabla 4: Resumen de pruebas serológicas diagnósticas para Histoplasmosis. (9, 25)

<p>Prueba Cutánea de Histoplasmina. -Se mantiene positiva por años. -No es específica. -No distingue entre infección pasada y activa. -No es útil para diagnóstico. -Utilizado en estudios epidemiológicos.</p>	<p>Prueba de Fijación de Complemento. -Sensibilidad 80-90%. -Mayores falsos-positivos. -Se aclara en 1 a 5 años. -Útil para diagnóstico como prueba de tamizaje.</p>
<p>Prueba de Inmunodifusión. Bandas M. -Más sensible que las bandas H (75-85%) -Se mantienen positivas por varios años. -Falsos-positivos ocasionalmente con otras enfermedades fúngicas. -Indica infección pasada o activa. Bandas H. -Baja sensibilidad (15-20%). -Se aclara en 6 meses. -Indica infección activa.</p>	<p>Detección de Antígeno polisacárido. -Positivo en 90% en enfermedad diseminada. -Aclara espontáneamente o con tratamiento. -Recurre con las recaídas. -Falsos-positivos con blastomicosis severa diseminada. -Diagnóstico rápido de infección severa y recaída.</p>

3.6. Tratamiento.

El tratamiento no es necesario en la mayoría de las personas que tienen Histoplasmosis aguda; sin embargo, las formas crónicas de la infección e Histoplasmosis Pulmonar Aguda Severa debe ser tratada. Hay varias opciones de tratamiento (Ver Tabla 5). Se han realizado varios estudios clínicos que establecen la efectividad de la Anfotericina B. Estos estudios verifican reportes anteriores que la Histoplasmosis Diseminada y la Pulmonar crónica son fatales sin tratamiento. La mortalidad en aquellos con enfermedad diseminada sin tratamiento fue de 83%, comparado con 23% en el grupo tratado con Anfotericina B. Actualmente la Anfotericina B es el régimen preferido para el inicio del tratamiento, para luego cambiar a un agente azole.

Con la introducción del Ketoconazole fue posible este cambio de terapia. Probó ser efectivo en las formas pulmonares y diseminadas; con una tasa de éxito del 85% en 6 meses de tratamiento. Los efectos secundarios son significativos, ocurren en 60% de los pacientes.

El Fluconazole es menos efectivo. Con tasas de éxito del 63% en pacientes sin SIDA y de 50% en pacientes con SIDA.

El Itraconazole es más efectivo que los demás azoles y con menos efectos secundarios. Es el tratamiento de elección para la histoplasmosis de leve a moderada y para el cambio a vía oral después de la Anfotericina B.

Los datos de estudios clínicos con los nuevos azoles, Voriconazole y Posaconazole, son limitados. Ambos tienen actividad in vitro contra *H. capsulatum*. (6)

Tabla 5: Opciones de tratamiento para Histoplasmosis. (6)

Agente	Descripción
Anfotericina B	Utilizado para enfermedad pulmonar severa o enfermedad diseminada por algunas semanas, hasta que el paciente muestre mejoría; se prefieren las preparaciones liposomales.
Itraconazole	Agente de elección para enfermedad diseminada o pulmonar de leve a moderada.
Fluconazole	Agente de segunda línea; no es tan eficaz como el itraconazole.
Ketoconazole	Raramente utilizado por la toxicidad.
Voriconazole	Puede ser efectivo; poca experiencia clínica.
Posaconazole	Puede ser efectivo; poca experiencia clínica.
Equinocandinas	No tienen actividad; no deben utilizarse.

Las Guías para el manejo de Histoplasmosis, de la Infectious Diseases Society of America, sugieren un manejo específico según la forma clínica. (Ver Tabla 7).
(26)

Tabla 7: Tratamiento según la forma clínica de Histoplasmosis. (26)

Forma Clínica	Tratamiento
Pulmonar Aguda Severa.	-Anfotericina B (liposomal) (3-5 mg/Kg/d por 1-2 semanas) seguido por Itraconazole (200mg 3 veces/día por 3 días luego 200mg 2 veces/día) por 12 semanas. -Anfotericina B deoxicolato (0.7-1 mg/Kg/d) como alternativo a la formulación liposomal.
Pulmonar Aguda leve-moderada.	-El tratamiento usualmente no es necesario. Si los síntomas continúan por más de 1 mes, se recomienda Itraconazole (200mg 3 veces/día por 3 días luego 200mg 2 veces/día) por 6-12 semanas.
Pulmonar Cavitaria Crónica.	-Itraconazole (200mg 3 veces/día por 3 días luego 200mg 1 o 2 veces/día) de 12-24 meses.
Pericarditis.	-Se recomienda uso de anti-inflamatorios no esteroideos y prednisona. -Itraconazole (200mg 3 veces/día por 3 días luego 200mg 1 o 2 veces/día) por 6-12 semanas.
Linfadenitis mediastinal.	-El tratamiento usualmente no es necesario. Si los síntomas continúan por más de 1 mes, se recomienda Itraconazole (200mg 3 veces/día por 3 días luego 200mg 2 veces/día) por 6-12 semanas.
Granuloma mediastinal.	-Itraconazole (200mg 1 o 2 veces/día) de 12 semanas se recomienda cuando no se puede diferenciar entre fibrosis y granuloma mediastinal.
Histoplasmosis Diseminada Progresiva.	-Anfotericina B (liposomal) (3 mg/Kg/d por 1-2 semanas) seguido por Itraconazole (200mg 3 veces/día por 3 días luego 200mg 2 veces/día) por 12 meses. - Anfotericina B deoxicolato (0.7-1 mg/Kg/d) como alternativo a la formulación liposomal. -En enfermedad leve-moderada, Itraconazole (200mg 3 veces/día por 3 días luego 200mg 2 veces/día) por 12 meses. -Se recomienda tratamiento supresor de por vida con Itraconazole (200mg/día) en los pacientes con inmunosupresión que no pueda ser revertida.
Profilaxis en pacientes inmunosupresos.	Se recomienda en pacientes con Infección por VIH con conteo de células CD4+ menor de 150 células/mm ³ en áreas endémicas (incidencia de histoplasmosis >10 casos por 100 pacientes-años.).
Sistema nervioso central.	-Anfotericina B (liposomal) (5 mg/Kg/d por 4-6 semanas) seguido por Itraconazole (200mg 2 o 3 veces/día) por lo menos por 12 meses.
Embarazo.	-Anfotericina B (liposomal) (3-5 mg/Kg/d por 4-6 semanas).

3.7. Pronóstico.

En los pacientes con infección por VIH sin tratamiento, la enfermedad tiene un curso rápidamente fatal. Algunos estudios muestran que hay una asociación entre disnea, trombocitopenia (plaquetas $<100\ 000/\text{mm}^3$) y aumento de la DHL (2 veces más del límite normal superior) con la muerte temprana. Además de otros factores como hipotensión, falla respiratoria, deterioro del estado general, desnutrición con hipoalbuminemia, e insuficiencia renal. El diagnóstico y tratamiento temprano son fundamentales para mejorar el pronóstico de los pacientes.(4)

4. Planteamiento del Problema

¿Cuál es la incidencia, la presentación clínica y mortalidad de los pacientes con VIH/SIDA con Histoplasmosis en el Hospital General de México, del año 1997 al 2009?

5. Justificación

La frecuencia de micosis invasivas, oportunistas se ha incrementado significativamente en las últimas dos décadas. Este incremento está asociado a alta morbilidad y mortalidad. Se relaciona directamente al creciente aumento de los pacientes quienes están en riesgo para el desarrollo de serias infecciones fúngicas, incluyendo a los pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos y aquellos sometidos a procedimientos quirúrgicos (especialmente de tracto digestivo), pacientes con SIDA, neoplasias, y edad avanzada, pacientes recibiendo terapia inmunosupresora y en infantes prematuros.(27)

La Histoplasmosis es una infección común y frecuentemente muy severa en los pacientes con SIDA quienes residen en áreas geográficas donde la infección es endémica. Se ha reportado que ocurre en aproximadamente 5% de los pacientes con SIDA que viven en estas áreas. A diferencia de las personas que no están infectadas con VIH, quienes rara vez desarrollan enfermedad diseminada, >90% de los pacientes infectados con VIH e histoplasmosis presentan enfermedad diseminada. Siendo considerada como enfermedad definidora de SIDA desde 1987. (3) Generalmente ocurre cuando el conteo de linfocitos T CD4+ es menor de 100 células/mm³. Los órganos más frecuentemente infectados son pulmones y órganos hematopoyéticos, aunque todos los órganos son susceptibles. Sin tratamiento, tiene un curso rápidamente fatal. El diagnóstico y tratamiento oportuno es importante para el pronóstico.(4)

No existen estudios que nos proporcionen información sobre la incidencia, factores de riesgo asociados, presentación clínica, factores pronósticos y mortalidad de estos pacientes en el Hospital General de México.

6. Objetivos.

6.1. Objetivo general.

Conocer la incidencia, presentación clínica y mortalidad de los pacientes con VIH/SIDA con Histoplasmosis en el Hospital General de México, del año 1997 al 2009.

6.2. Objetivos específicos.

-Conocer las principales formas de presentación clínica de la Histoplasmosis en los pacientes con VIH/SIDA del Hospital General de México.

-Describir los hallazgos laboratoriales en los pacientes con VIH/SIDA e Histoplasmosis en el Hospital General de México.

-Identificar los factores pronósticos en los pacientes con VIH/SIDA e Histoplasmosis en el Hospital General de México.

7. Materiales y métodos.

Es un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo. Se estudiaron 17 pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA hospitalizados en el Servicio de Infectología del Hospital General de México durante el período del 1 de enero de 1997 hasta el 30 de junio del 2009. Se incluyeron los pacientes mayores de 15 años con diagnóstico serológico efectuado con la técnica ELISA, que estuvieran o no recibiendo tratamiento antirretroviral altamente efectivo, con diagnóstico de histoplasmosis. Se excluyeron los pacientes que no reunieran los criterios mencionados.

Histoplasmosis se definió por un cultivo positivo para *H. capsulatum* o hallazgo histopatológico del microorganismo. Histoplasmosis diseminada se definió por la identificación del hongo en muestras de sangre o médula ósea, asociado a síntomas sistémicos.

Se clasificó a los pacientes de acuerdo a Definición de Caso de SIDA para Adolescentes y Adultos 1993, los criterios están en la Tabla 8.

Tabla 8: Categorías clínicas de pacientes VIH positivos de acuerdo a los Criterios de la Definición de Caso de SIDA para Adolescentes y Adultos 1993.

Categorías del Conteo de Células CD4+	Categorías Clínicas		
	A Asintomático o Linfadenopatía Persistente Generalizada o Infección aguda por VIH.	B Sintomático (no A no C).	C Condición marcadora de SIDA.
<200 células/mm ³	A1	B1	C1
201-499 células/mm ³	A2	B2	C2
>500 células/mm ³	A3	B3	C3

Los pacientes fueron diagnosticados y tratados en el Servicio de Infectología, se efectuó exámenes laboratoriales (biometría hemática, química sanguínea) que incluyeron en algunos casos conteos de linfocitos T CD4, estudios de gabinete y aspirados de médula ósea. Se les practicó los exámenes microbiológicos pertinentes. Los exámenes microbiológicos se efectuaron en el Laboratorio de Micología del Hospital General de México y los estudios histopatológicos en el Servicio de Patología.

Se recolectó información de las características demográficas, fecha de diagnóstico de VIH e histoplasmosis, manifestaciones clínicas, hallazgos laboratoriales, conteos de CD4+ y carga viral (si estaban disponibles), resultados microbiológicos, tratamiento y evolución.

El seguimiento de la evolución de los pacientes se llevó a cabo durante su estancia hospitalaria y por la consulta externa una vez se egresaron

Los datos se procesaron en el programa SPSS versión 12, para el análisis estadístico de construyeron tablas de frecuencias y cruces de variables para luego realizar el análisis y pruebas estadísticas.

8. Resultados.

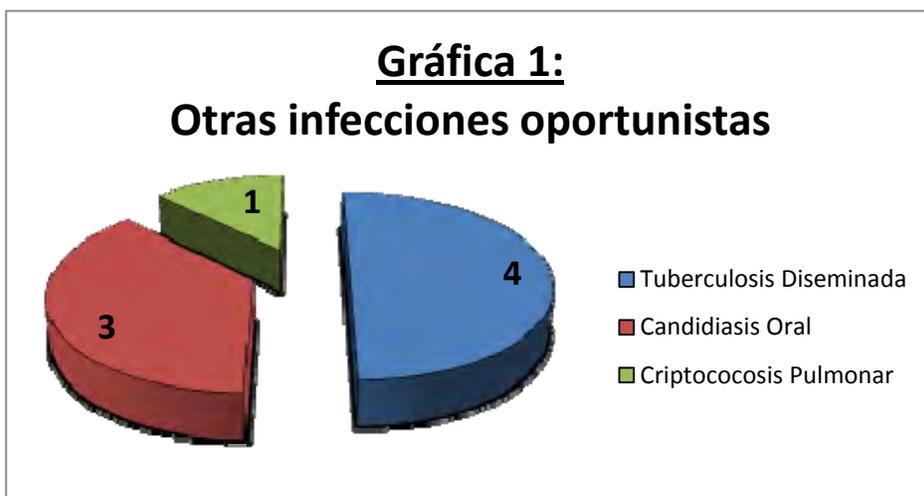
Durante el período del 1 de enero de 1997 hasta el 30 de junio del 2009, en el Servicio de Infectología del Hospital General de México, 17 pacientes con VIH se diagnosticaron con Histoplasmosis.

De ellos, 17 (100%) eran del sexo masculino. El promedio de edad fue de 31.2 años, con un rango de edad de 17 a 49 años. La procedencia de los pacientes fue: 9 (52.9%) del Distrito Federal, 4 (23.5%) del Estado de México y 1 (5.9%) de los estados de Hidalgo, Guerrero, Puebla y Morelos.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al sistema revisado de Definición de Caso de SIDA para Adolescentes y Adultos 1993. Todos los pacientes, 17 (100%) se clasificaron en la categoría clínica C3. 2 (11.8%) pacientes tenían tratamiento antirretroviral, 3 (17.6%) pacientes lo había abandonado en los últimos 6 meses y 3 (17.6%) habían tenido 3 esquemas previos.

Al momento del diagnóstico de Histoplasmosis, 5 (29.4%) pacientes tenían conteo de CD4+ y carga viral. 4 (23.5%) de los pacientes tenían menos de 100 células CD4+/mm³. La media de células CD4 fue de 67.4, con rango de 3-187. 5 (100%) tenían carga viral para VIH detectable. La media de carga viral 195, 681.4, con un rango de 3900 a >500000.

Respecto a la presencia de otras infecciones oportunistas al momento del diagnóstico de histoplasmosis, 6 (35.3%) pacientes las padecían. De estos, 4 (66.7%) pacientes tenían 1 sola infección y 2 (33.3%) tenían 2 infecciones. Las infecciones más frecuentes fueron: 4 (66.7%) pacientes con Tuberculosis diseminada, 3 (50%) pacientes con Candidiasis Oral y 1 (16.6%) paciente con Criptococosis pulmonar. (Ver Gráfica 1).



4 (23.5%) pacientes tenían Tuberculosis diagnosticada por cultivo. Los 4 (100%) pacientes en muestra de médula ósea. Además del cultivo positivo en médula ósea, 2 (50%) pacientes en muestra de lavado bronquial y 1 (25%) paciente en muestra de orina.

El tiempo de evolución de los síntomas fue de 61.5 días, con un rango de 8-210 días. Los hallazgos clínicos y laboratoriales más frecuentes están resumidos en la Tabla 9. La forma clínica más frecuente fue la diseminada en 17 (100%) pacientes.

Tabla 9: Síntomas, hallazgos al examen físico y resultados laboratoriales de 17 pacientes con histoplasmosis y SIDA, en el Hospital General de México.

Síntoma o Hallazgo	Número (%) de pacientes (n=17)
Fiebre.	17 (100%)
Síntomas respiratorios.	7 (41.2%)
Pérdida de peso.	17 (100%)
Hepatomegalia y/o esplenomegalia.	6 (35.3%)
Adenopatías.	5 (29.4%)
Lesiones en piel.	4 (23.5%)
Falla respiratoria.I	4 (23.5%)
Aspartato aminotransferasa. (>2 veces del límite superior normal)	15 (88.2%)
Deshidrogenasa láctica. (>2 veces del límite superior normal)	14 (82.4%)
Hipoalbuminemia,	15 (88.2%)
Plaquetas <100 000/mm³	11 (64.7%)
Hemoglobina <8.5mg/dl	7 (41.2%)
Insuficiencia renal	5 (29.4%)

El diagnóstico de Histoplasmosis se hizo por observación en examen directo en 4 (23.5%) pacientes, 1 (25%) en muestra de lavado bronquial y 3 (75%) en muestra de médula ósea. Por examen histopatológico en 4 (23.5%) pacientes, 1 (25%) en biopsia de ganglio y 3 (75%) en biopsia de piel. Por cultivo en 16 (94.1%) pacientes, 1 (6.25%) en muestra de lavado bronquial y 15 (93.75%) en muestra de médula ósea. (Ver Gráfica 2 y Tabla 10).

Gráfica 2: Diagnóstico de Histoplasmosis

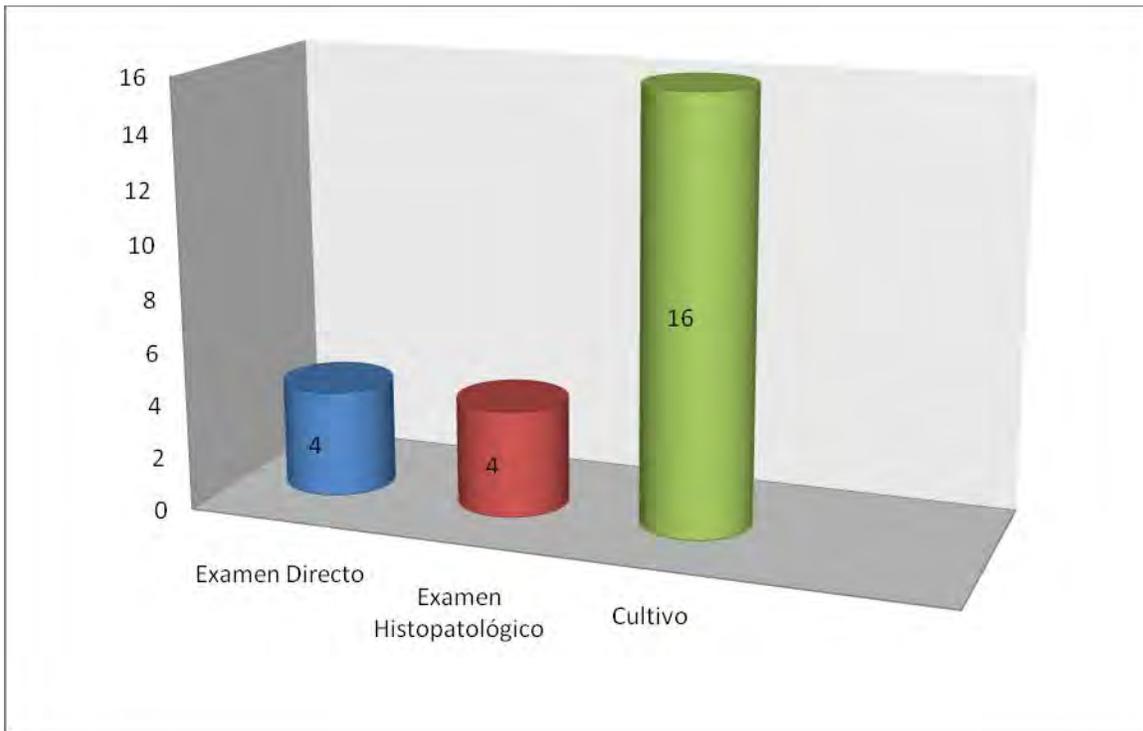


Tabla 10: Diagnóstico de Histoplasmosis.

Forma de Diagnóstico	Tipo de Muestra	Número de Pacientes (%)
Examen directo.	Lavado bronquial.	1 (25%)
	Médula ósea.	3 (75%)
Examen histopatológico.	Biopsia de ganglio.	1 (25%)
	Biopsia de piel.	3 (75%)
Cultivo.	Lavado bronquial.	1 (6.25%)
	Médula ósea.	15 (93.75%)

9 (52.9%) pacientes recibieron tratamiento para Histoplasmosis. 3 (33.3%) pacientes recibieron Anfotericina B, 1 (11.1%) recibió Itraconazole y 5 (55.6%) pacientes recibieron Anfotericina B seguido por Itraconazole. 6 (35.3%) pacientes fueron egresados con tratamiento vía oral.

La mortalidad fue de 64.7% (11 de 17 pacientes). 1 de los pacientes tuvo recaída de Histoplasmosis después del tratamiento.

9. Discusión.

La Histoplasmosis, es una infección fúngica sistémica que tiene una distribución mundial. Siendo más prevalente en algunas regiones de Norte y Centro América.(1). En México, el mayor número de casos se presenta en Veracruz, Oaxaca, Tabasco, Guerrero, Colima y Morelos. (7). De los pacientes estudiados, la mayoría, 9 (52.9%) eran procedentes de México Distrito Federal.

La Histoplasmosis es una infección común y muy severa en los pacientes con SIDA quienes residen en áreas geográficas donde la infección es endémica. (1) Se ha reportado que en estas áreas, la incidencia de histoplasmosis en los pacientes con SIDA es del 5 al 20%.(22) La de nuestro estudio fue de 0.48%, más baja de lo reportado anteriormente. Más del 90% de estos pacientes presentan enfermedad diseminada. (1) Lo cual concuerda con los datos de nuestro estudio ya que todos nuestros pacientes tenían enfermedad diseminada.

La infección es más frecuente en los pacientes con SIDA C3 con conteos de CD4+ menores de 100 células/mm³. En nuestro estudio, todos los pacientes, 17 (100%) se clasificaron en la categoría clínica de SIDA C3. Sólo 5 (29.4%) tenían conteo de células CD4+ al momento del diagnóstico de histoplasmosis, de los cuales 4 (23.5%) fueron menores de 100 células/mm³.

En cuanto a la edad, sexo, tipo de forma clínica, manifestaciones clínicas, resultados anormales de laboratorio, evolución clínica y mortalidad, nuestros hallazgos fueron similares a los reportados en estudios previos.

Según la literatura, la mayor parte de los cultivos positivos para *H. capsulatum* son en médula ósea (>75%) o hemocultivos (50-70%). (22). Lo que concuerda con lo encontrado en este estudio en el cual el diagnóstico se hizo por cultivo en médula ósea en 16 (94.1%) pacientes.

Los pacientes con SIDA e Histoplasmosis frecuentemente tienen co-infecciones. 6 (35.3%) pacientes en nuestro estudio tenían otras infecciones oportunistas. Siendo Tuberculosis la más frecuente en 4 (23.5%) pacientes, seguido de Candidiasis oral. Este hallazgo es muy importante, ya que muchos casos de histoplasmosis son mal diagnosticados inicialmente como Tuberculosis diseminada (22).

Los factores de severidad encontrados en nuestros pacientes son similares a los descritos en otros estudios. Siendo estos: trombocitopenia (plaquetas <100 000/mm³), aumento de la DHL (2 veces más del límite normal superior), hipotensión, falla respiratoria, deterioro del estado general, desnutrición con hipoalbuminemia, e insuficiencia renal. (4)

10. Conclusiones.

1. La histoplasmosis es una causa importante de mortalidad en los pacientes con VIH/SIDA. Se debe sospechar en los pacientes con conteos de CD4+ menores de 100 células/mm³, con fiebre, síntomas respiratorios y pérdida de peso.
2. La presentación clínica más común en el Hospital General de México es la forma diseminada.
3. Frecuentemente tienen co-infecciones. Siendo una de las más frecuentes Tuberculosis. Esto se debe tomar en cuenta, ya que muchos casos de histoplasmosis son mal diagnosticados y tratados inicialmente como Tuberculosis diseminada.
4. Los factores de severidad y pronóstico son: trombocitopenia (plaquetas <100 000/mm³), aumento de la DHL (2 veces más del límite normal superior), hipotensión, falla respiratoria, deterioro del estado general, desnutrición con hipoalbuminemia, e insuficiencia renal.
5. El diagnóstico y tratamiento temprano son fundamentales para mejorar el pronóstico de los pacientes.

11. Bibliografía.

1. Cunha V.S., Zampese S., Aquino R. et al. Mucocutaneous manifestations of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: particular aspects in Latin-American population. *Clinical and Experimental Dermatology* 2007; 32: 250-255.
2. Saccente M. Central nervous system histoplasmosis. *Current treatment options in neurology* 2008; 10: 161-167.
3. Hajjeh R.A., Pappas P.G., Henderson H. et al. Multicenter case-control study of risk factors for Histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32: 1215-1218.
4. Couppié P., Sobesky M., Aznar C. et al. Histoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome: A study of prognostic factors. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 134-138.
5. Darling S.T. A protozoan general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necroses in the liver, spleen, and lymph nodes. *JAMA* 1906; 46: 1283-1285.
6. Kauffman C.A. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clinical Microbiology Reviews* 2007; 20(1): 115-132.
7. Vargas M.C., Estrada M., Pérez-Torres A. et al. Histoplasmosis diseminada. Informe de un caso de autopsia y revisión de la literatura. *Rev Fac Med* 2006; 49 (3): 110-114.
8. Cano M. Hajjeh. The epidemiology of histoplasmosis: a review. *Seminars in Respiratory Infections* 2001; 16: 109-118.
9. Wheat L.J. Diagnosis and Management of Histoplasmosis. *European Journal of Microbiology and Infectious Diseases* 1989; 8(5): 480-490.
10. Medoff G., Sacco M., Maresca B. et al. Irreversible block of the mycelial to yeast phase of *Histoplasma capsulatum*. *Science* 1986; 231: 176-479.
11. Baughman R.P., Kim C.K., Vinegar A. et al. The pathogenesis of experimental pulmonary histoplasmosis. Correlative studies of histopathology, bronchoalveolar lavage, and respiratory function. *American Reviews of Respiratory Disease* 1986; 143: 771-776.
12. Wheat L.J., Connolly-Stringfield P.A., Baker R.L. et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: Clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 361-374.
13. Goodwin R.A., Shapiro J.L., Thurman G.H. et al. Disseminated histoplasmosis: Clinical and pathologic correlations. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 1-31.
14. Kauffman C.A. Pulmonary Histoplasmosis. *Current Infectious Diseases* 2001; 3: 279-285.
15. Wheat L.J., Conces D., Allen S. et al. Pulmonary Histoplasmosis Syndromes: Recognition, Diagnosis, and Management. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 25(2):129-144.

16. Wheat L.J., Chetchotisakd P., Williams B. et al. Factors associated with severe manifestations of Histoplasmosis in AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30: 877-81.
17. Bonifaz A., Chang P., Moreno K. et al. Disseminated cutaneous histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome: report of 23 cases. *Clinical and Experimental Dermatology* 2008; 16: 1-5.
18. Bhatti S.L., Vilenski R., Tight. *Histoplasma* endocarditis: clinical and mycologic features and outcomes. *Journal of Infection* 2004; 51: 2-9.
19. Gallin J.L., Goldstein I.M., Synderman R. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. 2nd edition. New York: Raven Press; 1992: 943.
20. Wheat L.J. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: Update 2000. *Seminars in Respiratory Infections* 2001; 16: 131-140.
21. Wheat L.J., Musial C.E., Jenny-Avital E. Diagnosis and Management of central nervous system Histoplasmosis. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40: 844-852.
22. Gutierrez M.E., Cantón A., Sosa N. et al. Disseminated Histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: A review of 104 patients. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40: 1199-1202.
23. McKinsey D.S., Spiegel R.A., Hutwagner L. et al. Prospective study of Histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24: 1195-1203.
24. Reyes-Montes M.R., Bobadilla-Del Valle M., Martínez-Rivera A. et al. Relatedness analyses of *Histoplasma capsulatum* isolates from mexican patients with AIDS-associated histoplasmosis by using histoplasmin electrophoretic profiles and randomly amplified polymorphic DNA patterns 1999; 37(5): 1404-1408.
25. Tobón A.M., Agudelo C.A., Rosero D.S. et al. Disseminated histoplasmosis: A comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene* 2005; 73(3): 576-582.
26. Wheat L.J., Freifield A.G., Kleiman M.B. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45: 807-825.
27. Plaffer M.A., Pappas P.G., Wingard J.R. Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43 (Suppl 1): S3-14.