



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA

CARACTERÍSTICAS Y DESENLACES CLÍNICOS

EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIH Y

COINFECCIÓN CON CRIPTOCOCOSIS O

HISTOPLASMOSIS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ALBERTO MAGALLANES LÓPEZ

DR. ALEXANDRA MARTIN ONRÄET ARCINIEGAS

DIRECTOR DE TESIS

DR. ANA PATRICIA RODRÍGUEZ ZULUETA

DIRECTOR DE TESIS



MÉXICO, D.F.

A 15 DE SEPTIEMBRE DE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	5
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	14
MÉTODOS	15
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	36
REFERENCIAS	37
ANEXOS	41

RESUMEN

Introducción.

El VIH ha ocasionado un poco más de 85 millones de infecciones, 40 millones de personas han muerto a consecuencia de dicha infección. Al final del 2022, aproximadamente 40 millones de personas viven con VIH, estimándose cerca de 0.7% de la población a nivel mundial, con una variación considerable entre regiones y países. Las infecciones fúngicas invasivas han aumentado en forma general, en particular entre la población inmunocomprometida. *Histoplasma capsulatum* constituye una de las principales causas de infecciones oportunistas en este grupo de población en las Américas ocasionando más de 15,000 nuevos casos cada año y ocasionando 5-15% de las muertes en pacientes con SIDA en esta región. En México, constituye la segunda causa de fungemia en PVVIH solo después de especies de *Cándida spp* y una de las principales, seguido de *Cryptococcus neoformans* en algunos estudios en México con una mortalidad alta, aunque no se conocen aún las características clínicas y desenlaces en la región.

Métodos.

Tipo de estudio. Retrospectivo, observacional y analítico. **Población de estudio.** Pacientes que viven con VIH en el Instituto Nacional de Cancerología y el Hospital General “Dr. Manuel Gea Gonzalez” con la presencia de alguna co-infección fúngica diagnosticado en un periodo de 2018 a 2022 por *H. capsulatum* o *C. neoformans* demostrado por cultivo o por prueba antigénica positiva. Para la descripción de los datos se utilizaron frecuencia y proporciones para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se usaron media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil acorde a la distribución de las variables. Se calculó la prevalencia de ambas infecciones, dividiendo el número total de pruebas rápidas positivas para cada infección, sobre el total de pacientes de nuevo ingreso en quienes se realizaron las pruebas rápidas para escrutinio, durante el periodo de estudio. Se usó t de student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Se realizó la prueba X2 o la prueba exacta de Fischer para comparar variables cualitativas. Se realizó un análisis multivariado con un modelo de regresión logística, para buscar la asociación de variables con mortalidad, incluyendo en el modelo aquellas variables con valor de

$p < 0.01$ en el análisis univariado. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa ante un valor de $P = 0.05$.

Resultado. Del 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2022, se incluyeron 77 casos, de los cuales 87% ($n=67$) eran hombres, y 13% ($n=10$), eran mujeres, de *H. capsulatum* (67.5%, $n=52$) y *C. neoformans* (32.5%, $n=25$) en personas que viven con VIH. El 32.5 % ($n=25$) fueron pacientes del Instituto Nacional de Cancerología y el 67.5% ($n=52$) eran del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. La mediana de edad fue de 35 años (RIC 29-42). La CV al momento del diagnóstico fue de 132,810 copias/mL (log 5.12) (RIQ 20,130-400,366) con cifra de linfocitos T CD4⁺ de 28 cels/mm³ (RIQ 16-65). El 12.16% ($n=9$) se documentó anticuerpos anti-VHBc, y el 4.1% ($n=3$) con antígeno de superficie de VBH; por otro lado el 2.7% ($n=2$) tenía anticuerpos contra VHC y el 12.16% ($n=9$) con VDRL positivo. El 7.8% ($n=6$) tenía coinfección extra con Tuberculosis extrapulmonar, infección por *MAC* y retinitis por CMV, solo el 5.2% ($n=4$) con tuberculosis pulmonar y el 2.6% ($n=2$) con virus herpes simple diseminado. El 20.8% ($n=16$) tenía sarcoma de Kaposi, el 16.9% ($n=13$) linfoma no hodgkin y el 1.3% ($n=1$) tenía otro tipo de neoplasia.

El 25% ($n=13$) de los pacientes con infección por *H. capsulatum* y el 36% ($n=9$) de *C. neoformans* falleció. El 1.9% ($n=1$) tuvo síndrome de reconstitución inmune por *C. neoformans* e *H. capsulatum* respectivamente. El 12% ($n=3$) tuvo falla a tratamiento por *C. neoformans*. Hubo mayor mortalidad de pacientes con falla a tratamiento (1.8% vs 9%; $p=0.05$). Se encontró una proporción menor de realización de pruebas de antígeno, en la población donde hubo mortalidad, donde el 90.9% fue sometido a pruebas de diagnóstico, en comparación a la población que sobrevivió, y se realizó en el 100% ($n=55$) de ellos con significancia estadística ($p=0.023$).

Conclusiones. Las infecciones de ambos grupos recibieron el tratamiento recomendado en una proporción muy baja, lo que podría estar condicionando los efectos adversos encontrados, y falla al tratamiento el cual se asoció a mayor mortalidad para la población con criptococosis, así como la proporción de mortalidad aún elevada en comparación a lo reportado en la literatura.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la epidemia, el VIH ha ocasionado un poco más de 85 millones de infecciones, 40 millones de personas han muerto a consecuencia de dicha infección. Al final del 2022, aproximadamente 40 millones de personas viven con VIH (PVVIH), estimándose cerca de 0.7% de la población a nivel mundial, con una variación considerable entre regiones y países. Continúa contribuyendo de forma importante a la morbilidad y mortalidad a nivel global. En muchos países de latino América, no existe estimaciones subnacionales, lo cual es alarmante dado a la carga de localización de VIH en áreas urbanas y subgrupos de alto riesgo como lo son los usuarios de drogas intravenosas, hombres que tienen sexo con hombres y trabajadores sexuales (50). Si bien hay una mejora en la expectativa de vida en personas que viven con VIH, persisten actualmente algunas disparidades entre personas que viven con VIH, cifra de CD4+, nivel educativo e historia de tuberculosis incluso previo a la introducción al tratamiento antirretroviral (TAR). (51); así mismo la tasa de mortalidad en PVVIH con diagnóstico tardío de infección por VIH, es mayor ya que esto representa una oportunidad perdida de inicio de tratamiento antirretroviral temprano y el diagnóstico temprano de infecciones oportunistas. (52) En México se estiman aproximadamente 355, 969 casos de PVVIH. (1) Las infecciones fúngicas invasivas han aumentado en forma general, en particular entre la población inmunocomprometida. En 2022 la OMS desarrolló la primera lista de patógenos fúngicos prioritarios, buscando cubrir necesidades de información, diagnóstico y nuevas alternativas de tratamiento contra estos microorganismos. La lista de priorización se centró en patógenos fúngicos que pueden causar infecciones fúngicas agudas y subagudas, para los cuales existe desafío de diagnóstico y tratamiento. Los patógenos incluidos se categorizaron en patógenos de prioridad crítica, alta y media, dentro de los cuales *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum* son de prioridad crítica. (2)

La histoplasmosis asociada al VIH es más extendida de lo que se pensaba y en áreas endémicas, se produce en el 2-25% de los pacientes con VIH/SIDA y representa una infección definitoria de SIDA. Las tasas de mortalidad oscilan entre el 10% y el 60%, dependiendo de si el diagnóstico lo realizan médicos experimentados con una infraestructura adecuada y acceso a antifúngicos distintos del fluconazol. (5)

Por otro lado, la llegada de la pandemia del VIH ha provocado un resurgimiento de la enfermedad criptocócica en las últimas tres décadas. La infección por criptococos se produce a través de los pulmones, desde donde se disemina a otras partes del cuerpo, especialmente al sistema nervioso central (SNC). La manifestación clínica más común de la infección criptocócica en los pacientes infectados por el VIH es la meningitis criptocócica (MC). Sin el TAR, las tasas de mortalidad son extremadamente altas en los pacientes con VIH y MC. (5).

Histoplasma capsulatum

La infección causada por *H. capsulatum* es endémica en algunas zonas de norteamérica, centroamérica y sudamérica, así como en Asia y África. Afectando primordialmente a individuos inmunocomprometidos, especialmente en PVVIH, la presentación más común constituye la diseminada. Constituye una de las principales causas de infecciones oportunistas en este grupo de población en las Américas ocasionando más de 15,000 nuevos casos cada año y ocasionando 5-15% de las muertes en pacientes con SIDA en esta región. (3)

Histoplasma capsulatum es un hongo dimórfico, el cual existe en forma de hongo filamentoso en el ambiente natural, y como levadura a temperatura corporal. (4)

Crece en suelos con alto contenido de nitrógeno asociado a la presencia de excremento de aves y murciélagos. La demolición, construcción, agricultura, crianza de pollos, excavaciones arqueológicas se han asociado a un mayor de riesgo, aunado a algunas inmunodeficiencias primarias, secundarias a fármacos. Se adquiere a través de la inhalación de microconidios aerolizados de sitios del ambiente. En pacientes inmunocompetentes, la inmunidad celular, llevada a cabo por los linfocitos Th1/Th17, monta una respuesta efectiva para evitar la replicación de *H. capsulatum* en el huésped. Sin embargo logra sobrevivir a la fagocitosis y macrófagos facilitando la diseminación a través del sistema retículo-endotelial. Esto no es efectivo en PVVIH y existe una correlación directa entre el conteo total de CD4+ y el control de la primo-infección.(4,5)

Después de la inhalación de los microconidios, la mayoría de los individuos expuestos permanecen asintomáticos o desarrollan síntomas autolimitados, con un periodo de incubación entre 3 a 17 días.

La presentación clínica depende de factores como edad, estado de inmunosupresión y del tamaño del inóculo. Las manifestaciones clínicas se pueden dividir en presentación pulmonar aguda y subaguda, crónica cavitaria y nódulos pulmonares; además de una presentación mediastinal, que incluye 3 presentaciones, dentro de las cuales la adenitis mediastinal, granuloma mediastinal y fibrosis mediastinal. Histoplasmosis diseminada es una de las presentaciones comúnmente asociadas a VIH avanzado, en pacientes con conteo menor de 150 cels/microL, y en otras formas de inmunosupresión. Dentro de las manifestaciones clínicas hay pérdida de peso, fiebre, fatiga, dificultad respiratoria y diarrea, además de linfadenopatías, hepatomegalia o esplenomegalia, con lesiones cutáneas, que suelen presentarse de forma tardía. Los hallazgos de laboratorio incluyen pancitopenia, transaminasemia, elevación de DHL. La radiografía puede ser normal, aunque cuando existe diseminación del sistema reticuloendotelial puede resultar en un patrón miliar. (6)

El aislamiento de *H. capsulatum* son el estándar de oro en el diagnóstico de histoplasmosis. La sensibilidad de los cultivos para detección de *H. capsulatum* depende de la presentación clínica, el estado inmune del hospedero y de la carga de la enfermedad. Pacientes con histoplasmosis diseminada tienen una tasa mayor de cultivos positivos (74%) que los pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda (42%). En pacientes que viven con VIH, los cultivos de muestras respiratorias pueden ser positivos en más del 90%. La presencia de levaduras consistentes en *H. capsulatum* en el tejido, o en cualquier líquido estéril, en el contexto clínico apropiado, apoya el diagnóstico de histoplasmosis.

La detección de antígeno urinario de histoplasma ha demostrado mejor sensibilidad que en suero, para todas las manifestaciones de histoplasmosis, incluso combinadas, tiene mejor rendimiento. Lo que lo hace una prueba sensible y fácil de interpretar. Una limitación importante es la reactividad cruzada con otros patógenos fúngicos, como *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *T. marneffeii*, menos común, *Coccidioides*

immitis y *Coccidioides posadasii*. Los métodos moleculares son métodos novedosos, aunque no han sido aprobados para uso clínico.⁽⁷⁾

Figura 1. Rendimiento pruebas diagnósticas Histoplasmosis

	Sensibilidad % (95% IC)	Especificidad % (95% IC)	Exactitud % (95% IC)
Cultivo	77	ND	ND
Serología	58	100	89
Antígeno	95	97	95
Pruebas moleculares	95	99	96

Los PVVIH con enfermedad avanzada tienen mayor riesgo de desarrollar histoplasmosis, sobre todo si viven en regiones endémicas para esta enfermedad. Se han reportado coinfecciones hasta 50% de los casos en Latinoamérica, y se ha asociado una mortalidad de hasta 30% en la región. ⁽⁸⁾

La histoplasmosis diseminada en PVVIH es una enfermedad que pone en riesgo la vida y requiere el inicio de tratamiento antifúngico oportuno. El tratamiento con anfotericina b deoxicolato tiene buenas tasas de éxito de tratamiento, pero está asociado a toxicidad, principalmente falla renal, alteraciones electrolitos y anemia. Se ha comparado el uso de formulaciones liposomales de anfotericina, donde tienen una tasa de éxito de 82% versus 56%, con baja mortalidad (2-13%) y menor nefrotoxicidad. Por lo que para histoplasmosis grave a moderada en PVVIH está recomendado un régimen de dos semanas con Anfotericina Liposomal 3.0 mg/kg. En países con recursos limitados, la recomendación es con Anfotericina B deoxicolato (0.7-1.0 mg/kg) como terapia de inducción por dos semanas. Posterior a esto, una terapia de mantenimiento con itraconazol por 12 meses ha mostrado una disminución de recaídas, que ocurren en ausencia de tratamiento dentro de los 6-18 meses. Incluso en pacientes que logran supresión viral y un estado inmunológico estable con recuento de más 200 cels/ m3 con resolución clínica de histoplasmosis se sugiere una terapia de mantenimiento de corta duración (de 3-6 meses).

El síndrome de reconstitución inmune asociado a histoplasmosis es inusual el cual típicamente ocurre con una mediana a los 60 días de iniciado tratamiento antirretroviral, para lo cual se recomienda no suspender tratamiento antirretroviral y garantizar un tratamiento antifúngico adecuado. La OMS incluyó en su lista de medicamentos esenciales para el tratamiento de histoplasmosis a la anfotericina B liposomal, sin embargo, esta no está disponible en muchos países, sobre todo donde existe una carga importante de histoplasmosis. (3) La dosis única con 10 mg/kg de Anfotericina liposomal parece ser segura y no es inferior al manejo estándar con la misma formulación, que podría implicar una reducción de costos en este grupo de pacientes. (9)

Cryptococcus neoformans

La enfermedad criptocócica es causada por una levadura de *Cryptococcus spp*, dentro de los cuales *Cryptococcus neoformans* y *C. gatti* son las causas más importantes de infección humana (5), sobre todo en pacientes inmunosuprimidos. Algunas de las enfermedades asociadas con el desarrollo de enfermedad criptocócica son SIDA, diabetes, enfermedad hepática crónica, enfermedad renal crónica, uso prolongado de esteroides y pacientes sometidos a trasplante. *Cryptococcus neoformans* está presente en el medio ambiente y normalmente se encuentra en el suelo, árboles y excretas de aves. (10) La infección inicia posterior a la inhalación de basidiosporas que se depositan en alveolo pulmonar. En individuos inmunocompetentes se desencadena una respuesta celular por linfocitos T cooperadores tipo1, resultando en la formación de granulomas. Sin embargo, muchos factores de virulencia protegen al microorganismo, como la producción de melanina, del estrés oxidativo y la ureasa neutraliza el pH ácido de las fagolisosomas.

Dentro de las manifestaciones clínicas se incluyen la afección al sistema nervioso central e infección a nivel pulmonar, y entre otras manifestaciones se encuentra la infección cutánea, ocular y a nivel prostático. La meningitis por *C. neoformans*, suelen afectar de forma más frecuente a PVVIH, presentando síntomas de meningitis, fiebre, cefalea, deterioro del estado de alerta, papiledema y parálisis de nervios craneales pueden reflejar presión intracraneal elevada, que a su vez suele tener una contribución en morbilidad y mortalidad. La infección pulmonar se presenta hasta en el 50% de los casos, donde es frecuente la infección por *C. gatti* que suelen causar enfermedad pulmonar grave, más que *C. neoformans*, suelen ir desde colonización asintomática

hasta síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Las manifestaciones cutáneas y oculares, se relacionan a inoculación directa, y en menor medida a diseminación hematológica (en caso de afección cutánea). La infección prostática se puede ver reflejada por la presencia de disuria o uropatía obstructiva. Suele ser un potencial reservorio para recaídas de infección en pacientes inmunosuprimidos.

Para el diagnóstico de criptococosis puede realizarse con microscopía, serología o cultivo. La microscopía de tinta de la India es una técnica económica y rápida para identificar especies de *Cryptococcus* en el LCR y otros fluidos corporales. Aunque es muy específica, la sensibilidad de las pruebas de tinta de China (86 %) depende del usuario y es significativamente menor en las enfermedades cuando la carga de patógenos es menor. *Cryptococcus spp* se reconoce a través de la tinción histológica de los tejidos por su forma esférica u ovalada. El antígeno criptocócico se puede detectar en el suero, el plasma o el líquido cefalorraquídeo a través de la aglutinación de látex o un ensayo de flujo lateral. La prueba de aglutinación de látex es sensible y específica (ambos >90%), aunque puede variar según el fabricante y es menos sensible para el diagnóstico de infecciones por *C. gattii*. La detección de antígenos criptocócicos en la sangre juega un papel importante en el diagnóstico de la meningitis criptocócica. Los pacientes con una prueba de antígeno criptocócico sérico positiva deben someterse a una punción lumbar. El antígeno criptocócico también se puede detectar en la sangre varias semanas antes del desarrollo de los síntomas de la meningitis; este antígeno criptocócico asintomático es un predictor tanto de la meningitis como de mortalidad. La terapia anticipada para el PVVIH con antigenemia asintomática puede disminuir la mortalidad. El cultivo del LCR es el estándar de oro para el diagnóstico de la meningitis criptocócica. Su principal desventaja es el tiempo necesario para hacer el diagnóstico, que puede ser de hasta 1 semana para resultados definitivos.(10)

Las guías de tratamiento de la OMS sugieren como tratamiento el manejo con una dosis única de anfotericina liposomal, seguido de un régimen con 14 días de flucitosina y fluconazol como terapia de inducción para meningitis por criptococo. Sin embargo el acceso a anfotericina liposomal permanece extremadamente limitado en países de bajos y medianos ingresos, por el alto precio, ausencia de registro y número limitado de fabricantes, además de flucitosina con las mismas limitantes. Por esta razón la OMS

recomienda algunas alternativas en el régimen de inducción si no hay disponibilidad del régimen recomendado.

Figura 2. Régimen de tratamiento recomendado por la OMS para pacientes con VIH y Criptococosis meníngea

Régimen de inducción alternativo
Si no hay disponibilidad de anfotericina liposomal:
Anfotericina B deoxicolato (1mg/kg al día) por 7 días + Flucitosina (100 mg/kg) seguido de 7 días de Fluconazol 1200mg al día
Sin no hay disponibilidad de flucitosina y anfotericina liposomal
Anfotericina B deoxicolato (1 mg/kg al día) + fluconazol (1200 mg al día) por 14 días
Si no hay disponibilidad de flucitosina:
Anfotericina B liposomal (3-4 mg/kg al día) + fluconazol (1200 mg al día) por 14 días
Si no hay disponibilidad de formulaciones liposomales de anfotericina
Fluconazol (1200 mg al día) + Flucitosina (100 mg/kg al día) por 14 días

Seguido de estas terapias de inducción, se sugiere continuar con manejo de consolidación y mantenimiento con fluconazol 800 mg al día por 8 semanas, y posteriormente 200 mg al día, respectivamente. (11)

En PVVIH, la terapia antirretroviral, se recomienda retrasar su inicio por evidencia de mayor mortalidad en pacientes con inicio temprano, por lo que es recomendable en este contexto su inicio a las 4 semanas de tratamiento de meningitis criptocócica o de 4 a 6 semanas seguido de un régimen de inducción a base de fluconazol y flucitosina. (12)

Histoplasmosis, criptococosis y VIH en Latinoamérica

Las personas con enfermedad avanzada por VIH, siguen siendo susceptibles a infecciones oportunistas y tienen mayor riesgo de muerte en el primer año después de comenzar el TAR, a pesar que la mortalidad ha disminuido con el acceso a antirretrovirales desde el 2003. Las infecciones fúngicas siguen siendo un desafío importante para los pacientes con enfermedad avanzada con VIH y entornos de recursos limitados. En América latina ha sido catalogada por la OMS como zona endémica de histoplasmosis, llegando a tener una incidencia que va desde 1.89-7.4% en distintas regiones. Se ha estimado una mortalidad mayor causado por histoplasmosis en PVVIH, incluso mayor que en coinfección con Tuberculosis (13,14), que llega a ser hasta del 60% en América latina. (15) En México, constituye la segunda causa de fungemia en PVVIH solo después de especies de *Cándida* y una de las principales, seguido de *Cryptococcus neoformans* en algunos estudios en México. (16,17)

En Latinoamérica se han reportado casos de histoplasmosis desde 1980 en países de américa central (Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá) y Sudamérica (Argentina, Brasil, Colombia, Guyana Francesa y Perú), donde la mayoría de los casos han sido diagnosticados a través de microscopia, histopatología y cultivos. Fue después del 2014 donde se caracterizó un incremento en la detección de casos, a través del antígeno urinario de Histoplasma, con un mejor rendimiento diagnóstico. Se ha encontrado unas tasas de coinfección que van del 14 al 100%, donde Histoplasmosis-Tuberculosis fue la coinfección más común. Existe una tasa de mortalidad muy variable que va desde el 6-57%. (8)

Las pruebas de tamizaje en personas con diagnóstico reciente de VIH han mostrado una disminución de la mortalidad de 33% a un 21% en personas con riesgo independientemente de la presencia de síntomas, dicho tamizaje realizado con pruebas de antígeno urinario de Histoplasma. (18) En otros estudios reportaron una disminución de la mortalidad hasta de un 27% a un 14%, comparando individuos a los que se realizó pruebas de detección de antígeno contra aquellos que se sometieron a pruebas convencionales. (19)

La meningitis por *Cryptococcus neoformans* se encuentra, solo por detrás de Tuberculosis, como una de las causas infecciosas de mortalidad relacionadas a SIDA, con una mayor presencia de casos en África. (20) A nivel global se estima una carga anual de 223100 casos con 181100 muertes hasta 2014, siendo en América latina un total de 5300 casos anuales y 2400 muertes(13), llegando a tener mortalidad de 42% entre 340 pacientes con criptococosis meníngea de 1985 a 2014.(21) Sin embargo, en estos estudios el estándar de tratamiento actual, aún no estaba vigente. Estudios más recientes, con una población de más de 500,000 PVVIH, de 89 sitios (norteamérica, américa latina, sureste y este de áfrica, así como la región de Asia pacífico) encontraron una incidencia de 1.54 por 1000 personas año, menor que estudios previos, pero con una mortalidad de 31.6%, donde el 34% y 12% de las regiones estudiadas, tuvieron acceso a anfotericina B liposomal y flucitosina. (22)

El acceso a pruebas de diagnóstico, de bajo costo y de buen rendimiento, son medidas que sugiere la OMS en su lista de patógenos fúngicos de prioridad crítica, con el fin de disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes. El uso de estas pruebas, tanto de flujo lateral y kits comerciales de inmunoensayo enzimático, ha mostrado una mayor detección de estas coinfecciones en algunas regiones de América latina. En un estudio realizado en África se encontró que el escrutinio con terapia anticipada en PVVIH con resultado positivo resultó en una reducción de 28.4% en comparación con el estándar de atención en este grupo de población.(23) El uso de estas estrategias ha permitido reducir la incidencia de meningitis por *C. neoformans*. También en América latina se ha informado una prevalencia de 8.1% a 12.4% de antígeno sérico de criptococo, y 4.81% de antigenemia aislada(24–26)

Justificación y Planteamiento del problema.

Existe poca información reportada en México acerca de la frecuencia de la histoplasmosis y criptococosis en pacientes que viven con VIH. Es importante conocer las características de los pacientes y desenlaces en una población sin acceso a flucitosina en los casos de criptococosis y con acceso intermitente a Anfotericina B liposomal en los casos de criptococosis e histoplasmosis. El acceso a pruebas antigénicas ha demostrado tener un impacto en detección y es importante reportar el impacto que tiene su uso en los desenlaces.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es el desenlace clínico en personas que viven con VIH y con coinfección con criptococosis o histoplasmosis en el Instituto Nacional de Cancerología y el Hospital General “Dr. Manuel Gea Gonzalez” durante el periodo de 2018 a 2022?

Objetivos.

Objetivo primario.

Describir los desenlaces de los pacientes que viven con VIH (PVVIH) y coinfección con criptococosis o histoplasmosis en los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología y el Hospital General “Dr. Manuel Gea Gonzalez”

Objetivos secundarios

1. Describir la mortalidad de los pacientes que viven con virus de inmunodeficiencia humana con criptococosis e histoplasmosis.
2. Describir las características microbiológicas en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana y criptococosis, con enfoque a susceptibilidades.
3. Describir la proporción de pacientes diagnosticados con pruebas antigénicas (con/sin síntomas) para histoplasmosis y/o criptococosis.
4. Describir la frecuencia de efectos adversos asociados al tratamiento.
5. Identificar variables asociadas a mortalidad por cualquier causa en pacientes que viven con virus de inmunodeficiencia humana y coinfección por criptococosis e histoplasmosis.

6. Describir la prevalencia de criptococosis e histoplasmosis en pacientes que viven con virus de inmunodeficiencia humana que ingresan al Hospital General “Dr. Manuel Gea Gonzalez” y al Instituto Nacional de Cancerología en un periodo de 2018 a 2022.

MÉTODOS

Tipo de estudio. Retrospectivo, observacional y analítico.

Población de estudio. Pacientes que viven con VIH en el Instituto Nacional de Cancerología y el Hospital General “Dr. Manuel Gea Gonzalez” con la presencia de alguna co-infección fúngica diagnosticado en un periodo de 2018 a 2022.

Sitio del estudio.

Instituto Nacional de Cancerología.

Es un hospital de tercer nivel, ubicado en la Ciudad de México, dependiente de la Secretaría de Salud, encargado de brindar atención especializada a pacientes no derechohabientes de la seguridad social, provenientes de todo el país, con diagnóstico confirmado de cualquier tipo de neoplasia, tanto sólida como hematológica, de tipo médico-quirúrgico, radioterapia, quimioterapia a este tipo de pacientes; siendo un órgano rector del cáncer en México.

El Instituto Nacional de Cancerología cuenta con 131 camas censables. Cuenta con un servicio de Infectología encargado de brindar atención clínica con orientación en enfermedades infecto-contagiosas, asociadas a atención en salud, uso racional de antimicrobianos, atención en pacientes inmunosuprimidos. Además, existe la clínica de cáncer y síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), que se fundó desde 1990, y cuenta con aproximadamente 550 pacientes que viven con VIH y con cáncer activo o historia de cáncer. En la clínica se atienden pacientes con sospecha de cáncer o neoplasia confirmada. Se reciben aproximadamente 90 pacientes nuevos cada año. Así como del seguimiento, orientación y educación del paciente para actividades de prevención primaria y secundaria de enfermedades infecto-contagiosas.

Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Es un hospital de segundo nivel, ubicado al sur de la Ciudad de México, dependiente de la Secretaría de Salud, encargada de brindar atención a pacientes no derecho habientes de la seguridad social, provenientes de todo el país, para todo tipo de padecimientos agudos y crónicos, y atención médica integral de alta calidad en especialidades y subespecialidades, contando con un servicio de urgencias, pediatría, cirugía general, medicina interna y ginecología y obstetricia.

El hospital cuenta con 110 camas censables. Cuenta con un servicio de infectología encargado de brindar atención clínica en pacientes con sospecha de enfermedades infecto-contagiosas, incluidas VIH, con enfoque en diagnóstico, atención primaria, fomentar y educación al paciente para prevención complicaciones infecto-contagiosas con una visión integral.

Obtención de datos. Tanto en el Instituto Nacional de Cancerología como en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, las muestras que requieren cultivos para hongos o micobacterias son enviadas al laboratorio de microbiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Se recabó información a través de los datos del laboratorio de microbiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de los cultivos positivos con identificación de *Histoplasma capsulatum* y *Cryptococcus neoformans*, con pruebas de susceptibilidad a través de sistema automatizado VITEK® 2 para este último microorganismo para Flucitosina, Anfotericina y fluconazol. Se obtuvo acceso intermitente a esta última prueba de susceptibilidad por disponibilidad para evaluar dicha prueba. No se realizaron pruebas de susceptibilidad, para *Histoplasma capsulatum*. Los cultivos realizados a muestras biológicas fueron puestos a disposición de laboratorio del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, bajo sus propios estándares de calidad y manejo de muestras. Se utilizaron medios de cultivo para microorganismos fúngicos entre los cuales destacan agar dextrosa Sabouraud y Mycocell para favorecer el desarrollo de estos patógenos. El proceso de identificación para dichos microorganismos se realizó a través de sistemas automatizados con espectrometría de masas, la desorción/ionización láser asistida por matriz e identificación morfológica tanto microscópica como macroscópica.

Para la detección del antígeno de *Histoplasma capsulatum* en muestras de orina mediante un enzimoimmunoensayo comercial (IMMY ALPHA *Histoplasma* Antigen Enzyme Immunoassay ®) siguiendo las instrucciones del fabricante. Es un ensayo inmunoenzimático tipo sándwich en microplaca para la detección cualitativa de Galactomanano de *Histoplasma* en muestras de orina. El galactomanano es un polisacárido que se encuentra en la pared celular fúngica. Los anticuerpos monoclonales de AntiHistoplasma IgG son utilizados para recubrir los pocillos de las microplacas y poder capturar los anticuerpos.

Para la detección de antígeno de *Cryptococcus neoformans* se utilizó una técnica de aglutinación con partículas de látex adsorbidas con anticuerpos monoclonales específicos contra la cápsula del hongo. Con un equipo comercial IMMY (Myco IMMUN) para la detección de antígenos de la cápsula de *Cryptococcus neoformans* en suero o líquido cefalorraquídeo. Se utilizó un kit que incorpora el uso de partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos monoclonales de IgM murino (ratón). El antígeno CPS en el suero o LCR del paciente interactúa con las partículas de látex sensibilizadas produciendo una aglutinación visible.

Se revisó la base de datos y laboratorio de microbiología del Instituto Nacional de Cancerología y del Hospital General "Manuel Gea Gonzalez" así como expedientes clínicos de dichos centros, para recolección y registro de variables de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del estudio en un periodo de tiempo comprendido para la realización del estudio.

Todos los datos fueron capturados en una base de datos de Excel estandarizada. Se evaluaron los siguientes desenlaces: mortalidad, su asociación con la realización de pruebas diagnósticas, tipo de tratamiento, presencia de complicaciones. Todas las definiciones se mencionan en el anexo 1.

Tamaño de la muestra. Se realizó un muestreo por conveniencia. Se incluyeron todos los casos mayores de 18 años con infección por VIH y antígeno sérico y/o cultivo positivo de *Cryptococcus neoformans* de cualquier muestra biológica, antígeno urinario, cultivo positivo y/o reporte histopatológico de *Histoplasma capsulatum* de cualquier muestra biológica.

Análisis Estadístico. Se describen los datos con proporciones simples para las variables cualitativas, y con media (+/- DE) o mediana (RIQ) según la distribución de las variables cuantitativas. Se calculó la prevalencia de ambas infecciones, dividiendo el número total de pruebas rápidas positivas para cada infección, sobre el total de pacientes de nuevo ingreso en quienes se realizaron las pruebas rápidas para escrutinio, durante el periodo de estudio.

Para el análisis estadístico, se realizó un análisis univariado asociando variables clínicas, demográficas y microbiológicas con mortalidad. Se usó la prueba X^2 o la prueba exacta de Fischer para comparar variables cualitativas y la prueba T de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Se realizó un análisis multivariado con un modelo de regresión logística, para buscar la asociación de variables con mortalidad, incluyendo en el modelo aquellas variables con valor de $p < 0.01$ en el análisis univariado. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa ante un valor de $P = 0.05$. El análisis se realizó con el software estadístico Jamovi 2.4.1 y STATA versión 16.

Consideraciones éticas. Se sometió a comités institucionales de ética e investigación para su revisión y aprobación. El estudio fue aprobado en el INCAN, con número de referencia: CI/0147/2023. Se trata de un estudio retrospectivo de tipo observacional, lo cual representa riesgo mínimo para la población estudiada. Al ser de naturaleza retrospectiva no se requiere consentimiento informado. Este proyecto no cuenta con financiamiento externo y los recursos para su realización son los propios de los investigadores y estos declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado a esta propuesta.

RESULTADOS

Se obtuvo un total de 77 pacientes que viven con VIH, con histoplasmosis (n=52, 67.5%) y criptococosis (n=25, 32.5%), que fueron diagnosticados durante el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2022, y se incluyeron dentro de nuestro estudio. El 87% (n=67) fueron hombres, y 13% (n=10) fueron mujeres. La mediana de edad de la población del estudio fue de 35 años (RIQ 29-42 años). Hubo una mayor proporción de pacientes diagnosticados en el Hospital General "Dr. Manuel Gea Gonzalez", de 67.5% (n=52), comparado con los del Instituto Nacional de Cancerología, que fue de 32.5% (n=25). La mediana de carga viral basal, es decir al momento del diagnóstico de VIH, fue de 176, 446 copias/mL (RIQ 63, 582-701, 901); en cuanto a la cifra de CD4 basales, también definida como el conteo absoluto al momento del diagnóstico de VIH, fue de 37 cels/mm³ (RIQ 20-96). Al momento del diagnóstico de la infección fúngica, encontramos una mediana de carga viral de VIH 139, 435 copias/mL (RIQ 25, 943-523, 233); así mismo, la mediana de la cifra absoluta de CD4 fue de 30 cels/mm³ (RIQ 18-72). Se encontró durante el escrutinio de enfermedades de transmisión sexual (ETS), una proporción de sífilis con VDRL (+) de 12.2% (n=9); además de AgVHBs en tres pacientes (4.1%), y anticuerpos contra VHBc en 9 pacientes (12.3%); y anticuerpos anti-VHC en 2 pacientes (2.7%) de nuestra población de estudio.

Se documentó la presencia de otras infecciones oportunistas, dentro de las cuales las más frecuentes en nuestra población fueron la Tb extrapulmonar (n=6), infección diseminada por MAC (n=6) y retinitis por CMV (n=6) con una proporción global de que fue de 31.2% (n=24). Se reportaron 4 pacientes (5.2%) más de dos coinfecciones oportunistas, donde destacaban retinitis por CMV, Tb extrapulmonar, infección por MAC diseminada y meningoencefalitis por VHS. Se encontró un 20.8% (n=16) de presencia de sarcoma de Kaposi en la población total estudiada, seguido de linfoma no Hodgkin 16.9% (n=13), y la presencia de otras neoplasias en un solo paciente (1.3%). En la tabla 1 y 2 se resumen las principales características de la población del estudio.

Tabla 1. Características iniciales de pacientes que viven con VIH e infección con *Cryptococcus spp* e *Histoplasma capsulatum*

Características	n=77
Sexo al nacer	
Hombre n(%)	67 (87%)
Mujer n(%)	10 (13%)
Edad (mediana, RIQ)	35 (29-42)
Procedencia	
Instituto Nacional de Cancerología n(%)	25 (32.5%)
Hospital General Manuel Gea González n(%)	52(67.5%)
Histoplasmosis	52 (67.5%)
Criptococosis	25 (32.5%)
CV basal, mediana (RIQ)	144078 copias/mL (log 5.15) (RIQ 28274-604996)
CD4 basal, mediana (RIQ)	31 cels/mm3 (RIQ 17-91)
CV al momento de diagnóstico, mediana (RIQ)	132810 copias/mL (log 5.12) (RIQ 20130-400366)
CD4 al momento de diagnóstico, mediana (RIQ)	28 cels/mm3 (RIQ 16-65)
Escrutinio ETS (VHB, VHC y Sífilis) n(%)	
Hepatitis B	
-Antígeno VHBs	3 (4.1%)
-Anticuerpos anti-VHBc	9 (12.16%)
Hepatitis C	
-Anticuerpos contra VHC	2 (2.7%)
Sífilis	
-VDRL	9 (12.16%)
Coinfecciones Oportunistas n=24 n(%)	
Tb pulmonar	4 (5.2%)
Tb extrapulmonar	6 (7.8%)
MAC	6 (7.8%)
VHS	2 (2.6%)
Retinitis CMV	6 (7.8%)
Dos o más coinfecciones, n	
-Tb extrapulmonar + VHS	1 (1.3%)
-MAC + Retinitis CMV	2 (2.6%)
-MAC + VHS + Retinitis CMV	1 (1.3%)
Ninguna	47 (61%)
Neoplasia	
-Linfoma No Hodgkin	13 (16.9%)
-Sarcoma de Kaposi	16 (20.8%)
-Otro tipo de neoplasia	1 (1.3%)
-No neoplasia	47 (61%)

RIQ: rango intercuartil; ETS: enfermedades de transmisión sexual; VHB: virus hepatitis b; VHC; virus hepatitis C; VDRL: venereal disease research laboratory; MAC: *Mycobacterium avium intracellulare*; Tb: tuberculosis; CMV: Citomegalovirus

Tabla 2. Características iniciales de pacientes que viven con VIH e infección con *Cryptococcus spp* e *Histoplasma capsulatum* por tipo de infección fúngica

Características	C. neoformans n=25	H. capsulatum n=52
Sexo al nacer		
Hombre n(%)	100% (25)	42 (80.77%)
Mujer n(%)	0% (0)	10 (19.23%)
Edad (mediana, RIQ)	36 (62-22)	35 (55-21)
Procedencia		
Instituto Nacional de Cancerología n(%)	7 (28%)	18 (34.62%)
Hospital General Manuel Gea González n(%)	18 (72%)	34 (65.38%)
CV basal, mediana (RIQ)	142834 copias/mL (log 5.15) (RIQ 88844.5-584592)	284622 copias/mL (RIQ 72840.5-1176138)
CD4 basal, mediana (RIQ)	24 cels/mm3 (RIQ 18-67.5)	42 cels/mm3 (RIQ 20-88)
CV al momento de diagnóstico, mediana (RIQ)	128881 copias/mL (RIQ 20130- 349875)	217528 copias/mL (RIQ 68139- 1074060)
CD4 al momento de diagnóstico, mediana (RIQ)	24 cels/mm3 (RIQ 17-86)	29 cels/mm3 (RIQ 18-56)
Escrutinio ETS (VHB, VHC y Sífilis) n(%)		
Hepatitis B		
-Antígeno VHBs	1 (4%)	2 (8%)
-Anticuerpos anti-VHBc	2 (8%)	7 (13.4%)
Hepatitis C		
-Anticuerpos contra VHC	1 (4%)	1 (4%)
Sífilis		
-VDRL	4 (16%)	5 (9.6%)
Coinfecciones Oportunistas n=24 n(%)		
Tb pulmonar	3 (12%)	1 (1.9%)
Tb extrapulmonar	1 (4%)	5 (9.6%)
MAC	2 (8%)	4 (7.6%)
VHS	2 (8%)	0 (0%)
Retinitis CMV	0 (0%)	6 (11.5%)
Dos o más coinfecciones, n		
-Tb extrapulmonar + VHS	0 (0%)	1 (1.9%)
-MAC + Retinitis CMV	1 (4%)	1 (1.9%)
-MAC + VHS + Retinitis CMV	1 (4%)	0 (0%)
Neoplasia		
-Linfoma No Hodgkin	4 (16%)	9(17.3%)
-Sarcoma de Kaposi	5 (20%)	11 (21.1%)
-Otro tipo de neoplasia	0 (0%)	1 (1.9%)
-No neoplasia	16 (64%)	31 (59.6%)

RIQ: rango intercuartil; ETS: enfermedades de transmisión sexual; VHB: virus hepatitis b; VHC: virus hepatitis C; VDRL: venereal disease research laboratory; MAC: *Mycobacterium avium intracellulare*; Tb: tuberculosis; CMV: Citomegalovirus

En cuanto a las características iniciales por tipo de infección fúngica, el 100% (n=25) de los pacientes con *C. neoformans* fueron hombres. La mediana de edad fue de 36 años (RIQ 62-22). El 28% (n=7) eran pacientes del Instituto Nacional de Cancerología y el 72% (n=18) eran del Hospital General "Dr. Manuel Gea Gonzalez", con una mediana de carga viral basal de 142, 834 copias/mL (log 5.15) (RIQ 88, 844.5-584, 592) y 24 cels/mm³ (RIQ 18-67.5) de linfocitos T CD4⁺ y al momento del diagnóstico de 128, 881 copias/mL (5.11) (RIQ 20, 130-349, 875) y 24 cels/mm³ (RIQ 17-86) respectivamente. El 4% (N=1) tuvo antígeno VHBs así como anticuerpos anti-VHC, hubo 8% (n=2) de anticuerpos anti-VHBc y 16% (n=4) de VDRL positivo. El 12% (n=3) tuvo coinfección oportunista adicional compatible con tuberculosis pulmonar, un 8% (n=2) tuvo infección por MAC y VHS diseminado, mientras que el 4% (n=1) tuvo tuberculosis extrapulmonar, no se documentaron casos de retinitis por CMV en ningún paciente con *C. neoformans*. Hubo presencia de Linfoma de Hodgkin en 16% (n=4) y 20% (n=5) con Sarcoma de Kaposi, el resto (64%) de este grupo de pacientes no tuvo ningún tipo de neoplasia.

Mientras que en *H. capsulatum* el 80.7% (n=42) fueron hombres y 19.3% (n=10) fueron mujeres. La mediana de edad fue de 35 años (RIQ 21-55). El 34.62% (n=18) provenían del Instituto Nacional de Cancerología y el 65.38% (n=34) del Hospital General "Dr. Manuel Gea González, con una mediana de carga viral basal de 284, 622 copias/mL (log 5.45) (RIQ 72, 840.5-1, 176,138) y 42 cels/mm³ (RIQ 20-88) de linfocitos T CD4⁺, mientras que al momento de diagnóstico de la infección fúngica la carga viral de VIH fue de 217, 528 copias/mL (log 5.33) (RIQ 68, 139-1, 074, 060) con una cifra de linfocitos t CD4⁺ 29 cels/mm³ (RIQ 18-56). Hubo 13.4% (n=7) de pacientes con anticuerpos anti-VHBc, con solo 8% (n=2) de pacientes con antígeno de superficie para VHB, y un 4% (n=1) con anticuerpos contra VHC. Se encontro en el 9.6% (n=5) VDRL positivo. De otras coinfecciones oportunistas encontramos que el 11.5% (n=6) tenia retinitis por CMV, seguido de tuberculosis extrapulmonar (9.6%; n=5) y MAC con un 7.6% (n=4); con solo 1 paciente con tuberculosis pulmonar (1.9%). El 21.1% (n=11) tenia sarcoma de Kaposi, mientras que el 17.3% (n=9) tenia linfoma No Hodgkin, solo 1 paciente tenia otro tipo de neoplasia (1.9%), mientras que el 59.6% (n=31) no tenia ningún tipo de neoplasia.

En los pacientes con infección por *H. capsulatum* (n=52), la presentación clínica que predominó fue la diseminada (100%), no se reportó alguna otra forma clínica de infección por *H. capsulatum*. El 9.1% (n=7) presentó síndrome hemofagocítico asociado a infección

por histoplasmosis. El 75% (n=39) de los pacientes con histoplasmosis tuvieron antígeno urinario positivo, con una proporción de cultivos positivos de 65.4% (n=34) del total de la población. En cuanto al tratamiento, solo el 3.8% (n=2), recibieron Anfotericina B liposomal, con una mediana de días de 16 (RIQ 15-17); y el 63.4% (n=33) recibieron tratamiento con Anfotericina B deoxicolato, con una mediana de días de 14 días (RIQ 9-14). El 21.1% (n=11) de los pacientes presentaron nefrotoxicidad asociada a la presentación de anfotericina B deoxicolato. El 82.6% (n=43) recibieron tratamiento con Itraconazol. Hubo un 25% (n=13) mortalidad de proporción de la población con infección por *H. capsulatum*. Solo 1 (1.9%) paciente tuvo síndrome de reconstitución inmune asociado a esta infección.

En los casos de criptococosis, la forma de presentación para infección por *C. neoformans*, fue la presentación diseminada con una proporción de 48% (n=12), seguido de la afección a nivel de sistema nervioso central en un 44% (n=11), y con un 8% (n=2) para pacientes con antigenemia por *C. neoformans* aislada, sin involucro en SNC. Se encontró que el 84% (n=21) de la población tuvo antígeno de *Cryptococcus neoformans* positivo. En cuanto a los hallazgos microbiológicos, el 68% (n=17) de los pacientes tuvo cultivo positivo para dicho microorganismo, de los cuales se realizaron al menos 29 pruebas de susceptibilidad a dicha proporción de pacientes; la proporción de resistencia de los cultivos con reporte de susceptibilidad a flucitosina (5FC) fue de 3.4% (n=1), de 4.7% (n=2) para fluconazol (FLU) y ninguna para anfotericina (ANF). La proporción de pacientes que recibieron anfotericina B liposomal fue de 8% (n=2) con una mediana de días de 12.5 (RIQ 12-13), y un 76% (n=19) para anfotericina B deoxicolato (mediana días 17; RIQ 9-28). El 32% (n=8) presentaron nefrotoxicidad asociada a formulación de anfotericina deoxicolato. Se realizó ajuste de tratamiento en 13.8% de los pacientes con criptococosis que tuvieron nefrotoxicidad asociada y en 1.9% de los pacientes con histoplasmosis. El 56% (n=14) recibieron dosis igual o menor de fluconazol de 800 mg (mediana de días 51; RIQ 12-365), y de 44% (n=11) para dosis mayor a 800 mg de fluconazol (mediana de días 17; RIQ 11-28). El 12% (n=3) recibió tratamiento solo con fluconazol, ya que no presentaban afección meníngea, es decir prueba antigénica positiva en suero, sin evidencia antigénica o microbiológica en líquido cefalorraquídeo, y el 24% (n=6) tenían afección a sistema nervioso central y recibieron solo fluconazol. El 6.1% (n=2) presentaron hepatotoxicidad asociada.

El 36% (n=9) de los pacientes con criptococosis, fueron defunciones, con un 1.9% (n=1) de síndrome de reconstitución inmune asociado a criptococosis meníngea. El 12% (n=3) tuvieron falla a tratamiento.

Tabla 3. Características microbiológicas y desenlaces por tipo de infección fúngica.

Variable	<i>Histoplasma capsulatum</i> n= 52	<i>Cryptococcus neoformans</i> n=25
Presentación Clínica, n(%)		
Diseminada	52 (100%)	13 (52%)
Otras presentaciones	0 (0%)	
SNC (<i>C. neoformans</i>)		9 (36%)
Antigenemia (<i>C. neoformans</i>)		3 (12%)
SHH	7 (9.1%)	
Diagnóstico	Antígeno urinario Histoplasma n(%) 39 (75%)	Antígeno Criptococo positivo n(%) 21 (84%)
Cultivos, (n=74)	34 (65.4%)	17 (68%)
Pruebas de susceptibilidad <i>C. neoformans</i> R/S (%)	-	-5FC 1/29 (3.4%) -FLU 2/21 (4.7%) -ANF 0/29 (0%)

SHH: síndrome hemofagocítico

Por último, hubo dos pacientes con coinfección por *H. capsulatum* y *C. neoformans* que fueron incluidos en el grupo de infección por histoplasmosis. En uno de los pacientes de 35 años con CD4⁺ al momento del diagnóstico de infección fúngica de 110 cels/mm³ se documentó enfermedad diseminada por *C. neoformans*, con antígeno de cryptococo positivo, además de documentación del microorganismo en muestras de líquido cefalorraquídeo, sangre periférica y medula ósea, además de biopsia de hueso con hallazgos histopatológicos de estructuras compatibles con *Histoplasma capsulatum* y *Cryptococcus neoformans*, el cual falleció durante su estancia intrahospitalaria; el otro paciente de 56 años de edad con cifra de CD4⁺ 13 cels/mm³ al cual se le documentó antígeno de histoplasma y cryptococo positivo, y *Cryptococcus neoformans* en líquido cefalorraquídeo en cultivo a los 30 días, el paciente se egresó vivo y actualmente en seguimiento. En la tabla 3 y 4 se resumen las características asociadas a cada tipo de infección fúngica, así como dichas características microbiológicas.

En la población estudiada, hubo 22 defunciones de la población total (n=77). Encontramos que el 40.9% (n=9) de los pacientes que fallecieron, tenían al menos una infección oportunista extra; mientras que el 13.6% (n= 3), presentó síndrome de reconstitución inmunológica. Además 59.1% (n=13) tenía algún tipo de neoplasia. Solo uno de los pacientes que fallecieron (4.54%) recibió anfotericina B liposomal. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en variables como hemoglobina, albumina y leucocitos al momento del ingreso, ni tampoco en las variables antes mencionadas. Hubo mayor mortalidad de pacientes con falla a tratamiento (1.8% vs 9%; p=0.05). Se encontró una proporción menor de realización de pruebas de antígeno, en la población donde hubo mortalidad, donde el 90.9% fue sometido a pruebas de diagnóstico, en comparación a la población que sobrevivió, y se realizó en el 100% (n=55) de ellos con significancia estadística (p=0.023). De las pruebas antigénicas realizadas, el 18.18% (n=4) fueron por escrutinio, en las defunciones de la población estudiada, en comparación con el 29.1% (n=16) de los sobrevivientes (tabla 5).

Tabla 4. Características microbiológicas y desenlaces por tipo de infección fúngica (continuación)

Variable	<i>Histoplasma capsulatum</i> n= 52	<i>Cryptococcus neoformans</i> n=25
Tratamiento		
Anfotericina B Liposomal		
Pacientes que recibieron (%)	2 (3.8%)	2 (8%)
Mediana de días de tratamiento (RIQ)	16d (15-17)	12.5d (12-13)
Anfotericina B Deoxicolato		
Pacientes que recibieron (%)	33 (63.4%)	19 (76%)
Mediana de días de taratamiento (RIQ)	14d; (9-14)	17d (9-28)
Fluconazol ≤800		
Pacientes que recibieron (%)	-	14 (56%)
Mediana de días de tratamiento (RIQ)	-	51d (12-365)
Fluconazol >800		
Pacientes que recibieron (%)	-	11 (44%)
Mediana de días de taratamiento (RIQ)	-	17d (11-28)
Nefrotoxicidad por Anfotericina deoxicolato	11 (21.1%)	8 (32%)
Itraconazol	43 (82.6%)	-
Ajuste de tratamiento, n=4	1 (1.9%)	3 (12%)
Hepatoxicidad	-	2 (6.1%)
Desenlaces		
Mortalidad, n=22	13 (25%)	9 (36%)
SIRI	1 (1.9%)	1 (1.9%)
Falla a tratamiento	-	3 (12%)

SIRI: Síndrome de reconstitución inmune

Tabla 5. Asociación de variables con mortalidad

Variable	Sobrevivió (n=55)	Mortalidad (n=22)	valor p
CD4 basal, mediana (RIQ)	35 (19.5-75.5)	30 (16.5-106)	0.79
CD4 al momento del diagnóstico, mediana (RIQ)	27 (18-51)	35.5 (16.5-97.5)	0.93
Infecciones Oportunistas, n(%)	21 (38.1%)	9(40.9%)	0.82
SIRI	6(10.9%)	3 (13.6%)	0.73
Neoplasia	31(56.4%)	13 (59.1%)	0.93
Anfotericina Liposomal	4(7.2%)	1(4.54%)	0.66
Hepatotoxicidad	1 (1.82%)	1 (4.55%)	0.46
Falla a tratamiento	1(1.8%)	2(9%)	0.052
Antígeno <i>Cryptococcus</i> e <i>Histoplasma</i> -Escrutinio	55(100%)	20(90.9%)	0.023
	16 (29.1%)	4 (18.18%)	0.32
Alb	2.9 (2.3-3.3)	2.5 (1.91-3.06)	0.15
Hb	10.3 (7.8-12.4)	11.1 (8.2-12.2)	0.61
Leu	4.05 (2.25-6.07)	4.8 (3.6 -7.7)	0.06

SIRI: Síndrome de reconstitución inmune

Para el cálculo de prevalencia, se obtuvieron 568 pacientes de nuevo ingreso (en ambos hospitales en el periodo de estudio). De estos 568 pacientes, el 85% (n=485) fueron sometidos a realización de antígeno urinario de *Histoplasma*, y se encontró una prevalencia de 7% (n=36). Para el escrutinio de criptococosis, de un total de 392 pacientes sin tratamiento antirretroviral, se realizó el antígeno de *Cryptococcus* sérico en 81.37% (n=319%), dentro de los cuales el 4.3% (n=17) tuvieron antígeno positivo. De esos pacientes, 1.77% (n=7) pacientes fueron sometidos a punción lumbar para determinación de antígeno y solo 2 pacientes una prueba de *Cryptococcus* en suero y líquido cefalorraquídeo positivo (ver figura 4 y 5).

Escrutinio de pacientes VIH naïve con menos de 100 cels/mm³ de CD4⁺ para *C. neoformans*

Figura 4a

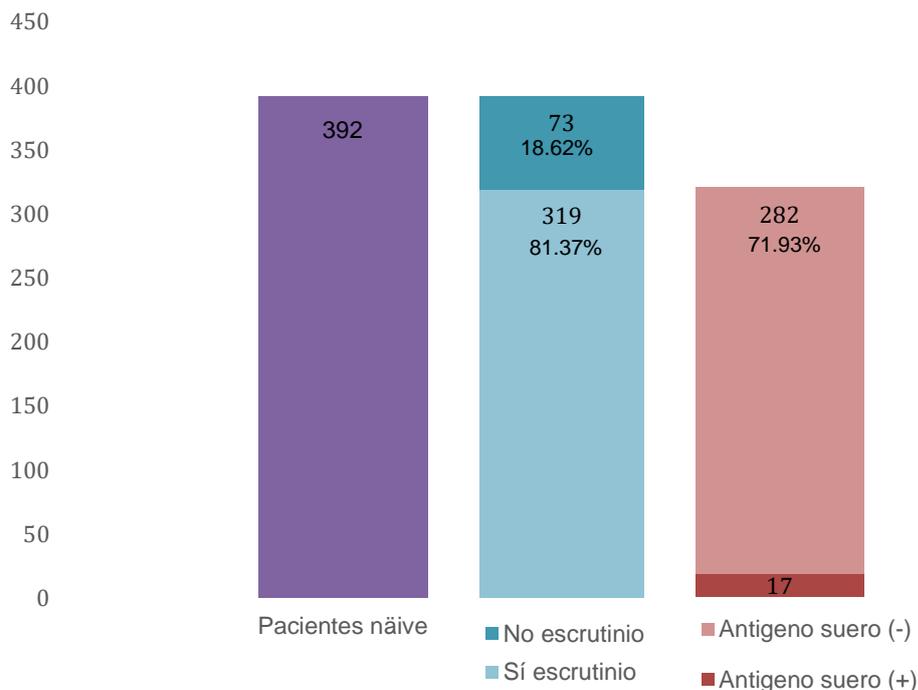


Figura 4b

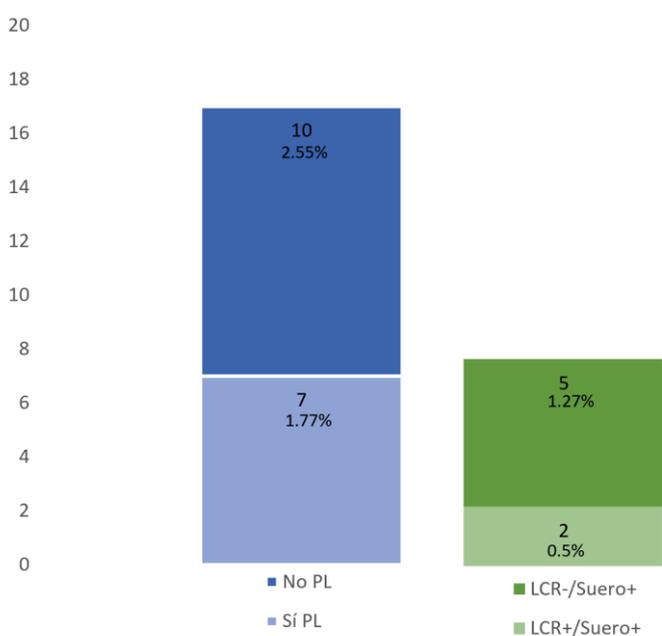


Figura 4. a) Escrutinio con antígeno de criptococo en sangre y LCR en pacientes asintomáticos. Se realizó el escrutinio en el 81.37% (n=319) de 392 pacientes naïve, dentro del cual el 4.3% (n=17) tuvieron antígeno positivo dentro de los cuales, solo a 7 (Fig. 4 b) pacientes fueron sometidos a punción lumbar para realización de prueba antigénica y solo 2 pacientes tuvieron antígeno de *Cryptococcus* en suero y líquido cefalorraquídeo positivo.

Escrutinio de pacientes VIH naïve con menos de 100 cels/mm3 de CD4 para *H. capsulatum*

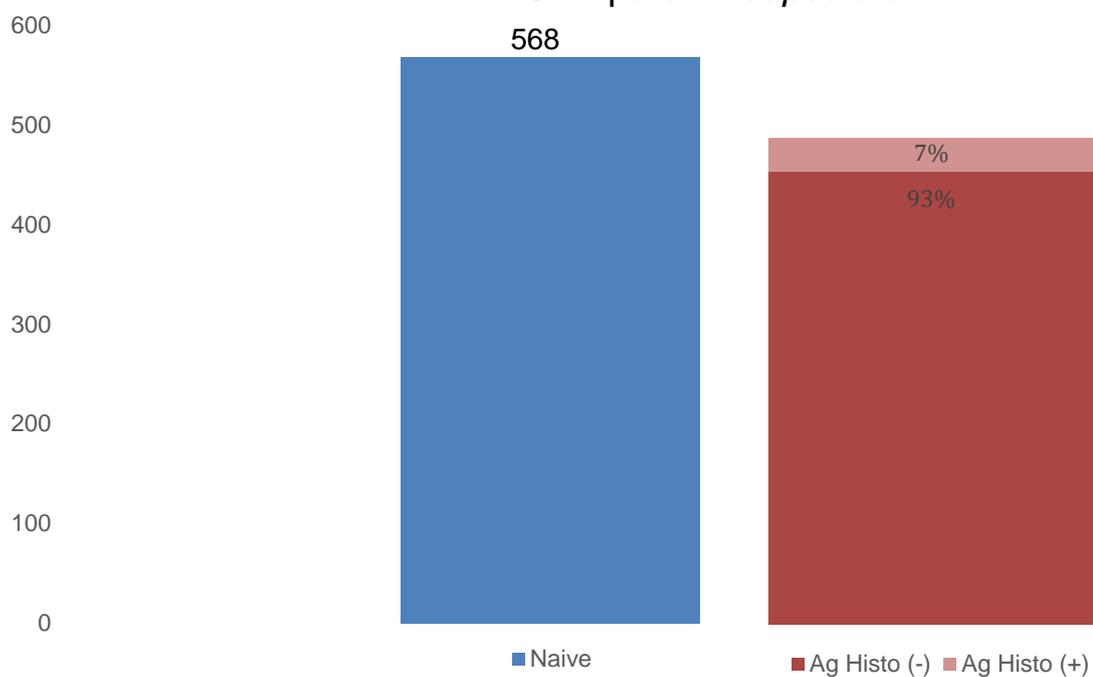


Fig. 5 Escrutinio con antígeno urinario de *Histoplasma* en 85% (n=485) pacientes naïve de los 568 pacientes naïve que viven con VIH dentro del estudio. De estos pacientes el 7% (n=36) de la cifra total tuvo una prueba antigénica positiva.

DISCUSIÓN

En México, desde 1983 al 2023, se han reportado 355, 969 casos de VIH, con una tasa de mortalidad de 3.5 por cada 100, 000 habitantes, y en 2022 se reportaron cerca de 17, 620 casos nuevos (1). Las infecciones por hongos contribuyen ampliamente para el desarrollo de infecciones oportunistas. Dentro de los cuales podemos destacar *Pneumocystis jirovecii* como causa de infección respiratoria más común, y *C. neoformans* como causante de infección a nivel de sistema nervioso central con una carga importante a nivel global; en algunas partes de las Americas, *Histoplasma capsulatum* representa una de las causas de infecciones fúngicas diseminadas más comunes (13,27)

En este trabajo describimos las características clínicas y desenlaces de pacientes que viven con VIH y coinfección con *C. neoformans* y/o *H. capsulatum*. Se incluyeron 77 pacientes, 52 (67.5%) con histoplasmosis; y 25 (32.5%) con criptococosis, y mediana de edad 35 años (RIQ 29-42). En estudios previos que estiman la carga de enfermedad fúngica en México se reportaron 1710 casos y 2351 casos de histoplasmosis y criptococosis al año(28). En Latinoamérica hay una alta tasa de incidencia de 2.17 casos por 1000 personas al año, para criptococosis meníngea, así mismo la frecuencia de histoplasmosis es muy variable en distintas regiones de la región y va desde un 7% hasta un 59%(29). Este estudio se reporta una prevalencia en PVVIH de histoplasmosis y criptococosis de 7% y 4.3% respectivamente. En Brasil se reportó una prevalencia de antigenemia aislada muy similar en relación a histoplasmosis (26) y se encuentra por debajo de la reportada en algunos estudios realizados en Guatemala donde alcanza de 6-9%, para el caso de criptococosis (14,25). La cuenta de CD4+ en los estudios que incluyen población mexicana fueron menores de 50 cels/mm³; y en este estudio no fue diferente ya que la cifra de CD4+ cels/mm³ fue de 28. (16)

La histoplasmosis diseminada sigue siendo una infección oportunista desatendida en América latina que compromete la vida de PVVIH, a menudo se confunde con tuberculosis con una asociación reportada de hasta 35%(30). En este particular grupo de población llega a ocurrir de 30-50%, siendo en algunos casos la manifestación más frecuente de enfermedad avanzada por VIH (31) (32) en menor medida pueden ocurrir otras coinfecciones de forma simultánea donde predomina la presencia de Tuberculosis,

seguido de *PCP* y criptococosis en un 13%, en un estudio realizado en Colombia(33). Dentro de las presentaciones clínicas de histoplasmosis, encontramos que la más frecuente fue la progresiva diseminada, acorde a lo reportado en la literatura en PVVIH, de los cuales el 9% tuvo síndrome hemofagocítico asociado a histoplasmosis, menor al 17% en estudios previos, en este grupo de pacientes (34), aunque probablemente subestimado por la escasez de información que se basa actualmente en series de casos de SHH en PVVIH e histoplasmosis, demora en el diagnóstico y accesos a herramientas diagnósticas siendo una de las infecciones oportunistas desatendidas en la región(2).

El cultivo para histoplasma ha mostrado una sensibilidad en general de hasta 77% y de 60-90% en médula ósea, según metaanálisis, sin embargo, las pruebas antigénicas de hasta 95% con especificidad de 97% en este contexto, por lo que el rendimiento en PVVIH es adecuado (34). En nuestro estudio, poco más de la mitad de los pacientes tenían cultivo positivo para desarrollo de *H. capsulatum*, y al menos 3/4 tenían antígeno histoplasma positivo en orina. Esto podría representar una herramienta complementaria a las herramientas convencionales de diagnóstico para el diagnóstico de infección progresiva diseminada por *H. capsulatum*. Aún no se encuentra como prueba de diagnóstico de escrutinio en las guías de tratamiento de VIH en la IDSA(35), y solo se recomienda en entornos donde sea una enfermedad endémica(36). Sin embargo, recientemente en 2021 la OMS la incluyó dentro de la lista esencial de diagnóstico in vitro. (37)

Las terapias antifúngicas recomendadas no se encuentran aún disponibles en países endémicos para el tratamiento, en América latina la disponibilidad reportada es de 14 países; en México no es la excepción ya que la anfotericina b liposomal, solo está disponible en entornos de clínicas privadas o algunas instituciones publicas de referencia, y de forma intermitente (38). En nuestro estudio solo el 3.8% de los pacientes con histoplasmosis recibieron formulación liposomal de anfotericina (con una mediana de días de 16), más de la mitad recibieron anfotericina deoxicolato (con una mediana de días de 14). En algunas zonas de Sudamérica, como Brasil, considerada una zona endémica desde hace cerca de 20 años, aun no se encuentra disponible la terapia con formulaciones lipídicas de anfotericina B. El 25% de los pacientes con histoplasmosis fallecieron en nuestra población. Esto podría representar una cifra menor en nuestra población, en comparación a la reportada en algunos estudios donde se encuentra entre 30-60%(8,15)y que contribuye posiblemente, el acceso limitado al tratamiento de elección recomendado

el cual reporta tasas de éxito clínico asociado a anfotericina b liposomal (39) mayores en comparación a la presentación disponible en nuestro entorno.

A nivel global, se estima una incidencia de 1.54 por cada 1000 personas al año de meningitis por criptococo(22). En México se ha estimado una incidencia anual de 500-1000 casos de infección por criptococos, solo por detrás de Brasil y Colombia quienes tienen una mayor incidencia anual de casos reportados, siendo uno de los grupos más vulnerables a esta enfermedad la infección avanzada por VIH(40). En México la prevalencia reportada en la literatura en PVVIH es de cerca del 10%(41), aunque en algunas regiones de América, pueden ser de hasta 76%. Nosotros reportamos una prevalencia de criptococosis 4.3% y 7% para histoplasmosis. En cuanto a la infección por criptococosis, siendo una de las presentaciones más frecuentes, la afección a sistema nervioso central así como la diseminada. El 12% de la población estudiada tenía antigenemia aislada sin afectación a sistema nervioso central, cifra en la cual el escrutinio con antígeno muestra beneficio en términos de mortalidad en un contexto de políticas públicas para la atención de estos pacientes(11), cifra mayor a la reportada en Argentina (8.1%) y similar a la de honduras y brasil (24–26). Más de la mitad tenían cultivo con desarrollo con *Cryptococcus spp* con mayor proporción de antígeno positivo, que podría constituir, al igual que en histoplasmosis una herramienta complementaria para identificación de casos de forma oportuna. En un estudio realizado en Guatemala y el Salvador en PVVIH con criptococosis y/o histoplasmosis, el 59% de los pacientes fueron diagnosticados solo con ensayo antigénico, y en nuestro estudio el 84% y 75% tuvieron prueba antigénica positiva respectivamente(45).

Uno de los regímenes recomendados para criptococosis, consiste en anfotericina B liposomal en conjunto con flucitosina (11,46). Recientemente se reportó un esquema de inducción de tratamiento con dosis única de anfotericina b liposomal(47), sin embargo la accesibilidad de este fármaco en países de bajo y medianos ingresos, es una limitante importante para el seguimiento de las recomendaciones emitidas por la OMS, los cuales están asociados a disminución de la mortalidad en comparación con regímenes alternativos(48) . Menos del 10% de la población de nuestro estudio recibió anfotericina b liposomal, con una mediana de 12 días, cifra que fue mayor en pacientes en que recibieron anfotericina b deoxicolato con una mediana de días de 17, pero representado más de 3/4 de la población que recibieron dicho fármaco. Se reportó 13.8% de

nefrotoxicidad asociada a tratamiento con anfotericina b deoxicolato en esta población y al menos el 12% requirió ajuste o suspensión de dicho tratamiento, que en cuanto a costos podría representar una cifra mayor en relación a este efecto adverso de acuerdo al estudio de Corzo, et al realizado en México (49). En el grupo de histoplasmosis solo uno de los pacientes requirió ajuste de tratamiento, sin embargo, este paciente tenía coinfección simultánea con *Cryptococcus neoformans*. Hay una proporción mayor de pacientes con criptococosis que recibieron una dosis de menos de 800 mg de fluconazol (con mediana de días de 51), posiblemente por la presencia de antigenemia aislada que podría explicar esta cifra; menos de la mitad (44%) tuvieron dosis mayor de 800 mg de fluconazol. Hubo falla a tratamiento en el 12% de los casos, el cual se asoció a mortalidad ($p=0.052$). Encontramos un caso aislado con al menos dos cultivos con resistencia para fluconazol y 1 aislamiento para flucitosina, el cual recibió múltiples ciclos de inducción debido a falta de aclaramiento microbiológico en los cultivos, con desenlace fatal.

La realización de pruebas de antígeno tuvo una correlación con mortalidad, donde en cerca del 10% no se realizaron dichas pruebas, con significancia estadística ($p=0.023$); de los cuales al 18.1%, de las defunciones se les hizo por escrutinio.

Por otro lado, en los pacientes de naïve con cifra de CD4+ menor a 100 cels/mm³, la prevalencia de antígenos positivos para histoplasma fue de 7%, de un total de 485 que fueron sometidos a escrutinio de 568 pacientes; y en cuanto a infección por cryptococcus, de los 319 pacientes que se realizó pruebas antigénicas, en 17 pacientes (4.3%) tuvo una prueba positiva, se realizó punción lumbar en 7 pacientes (1.77%) y en 2 pacientes (0.5%) hubo prueba positiva en líquido cefalorraquídeo. En el contexto de prevención de mortalidad en políticas de salud pública representa una cifra en la cual el beneficio de realizarlas podría disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes. Nuestra prevalencia en cuanto a escrutinio de histoplasmosis fue similar en comparación al estudio realizado en Guatemala donde la prevalencia fue de 7.4%, y superior al reportado por Adenis et al. (13) con una cifra de 4.16%. Con un beneficio adicional en disminuir la mortalidad en pacientes con diagnóstico reciente de VIH(18). En relación a criptococosis, encontramos una prevalencia menor en comparación con estudios realizados en Argentina, Honduras, Brasil y discretamente menor en el reporte de Adenis et. al. (24–26), pero mayor al 3% por lo que nuestra población se beneficiaría, acorde a lo recomendado por la OMS del escrutinio en PVVIH.

El estudio tiene varias limitaciones, una de ellas, la *n* es pequeña en comparación a otros estudios de Latinoamérica; el otro de ellos es su naturaleza retrospectiva y que la información obtenida se ve limitada por los datos en expediente físico y electrónico de ambas instituciones. No se midieron desenlaces en pacientes naïve sometidos a escrutinio. Al ser dos sitios de referencia de atención clínica al sur de la Ciudad de México, se podría encontrar con una variabilidad en el abordaje diagnóstico y manejo terapéutico de este grupo de pacientes, en comparación con otros hospitales localizados, tanto en la Ciudad de México como en otros estados y/o hospitales de primer y segundo nivel, que quizás puedan estar condicionados en mayor medida por el abastecimiento y/o acceso a pruebas diagnósticas menor, tanto de escrutinio como complementarias que permitieran una atención integral en personas que viven con VIH en comparación con nuestra población estudiada.

En cuanto al escrutinio en personas que viven con VIH, la utilidad de estar pruebas antigénicas radica en tener acceso en el primer nivel de atención, por lo tanto, las prevalencias encontradas en nuestro estudio, realizado en dos centros hospitalarios de tercer nivel, pueden mostrar una variación importante, si las comparamos con la que pudiera tener un centro de atención de personas que viven con VIH de primer nivel.

La disponibilidad de regímenes recomendados por la Organización Mundial de la Salud para el manejo de este grupo de pacientes; Anfotericina B liposomal para *H.capsulatum* así como Flucitosina con Anfotericina B liposomal para *C. neoformans*, con acceso de forma intermitente, así como de pruebas antigénicas, para el diagnóstico temprano de formas clínicas leves o asintomáticas (para *C. neoformans*), podrían limitar los desenlaces de nuestra población.

Sin embargo, podría representar el estudio en México con mayor población con histoplasmosis, y aportar mayor información en cuanto a criptococosis debido a la escasez de datos a nivel nacional de estas dos entidades.

CONCLUSIÓN

En resumen, informamos las características y desenlaces de pacientes que viven con VIH y coinfección con histoplasmosis y/o criptococosis atendidos en el Hospital General Manuel Gea Gonzalez y el Instituto Nacional de Cancerología. Así como la prevalencia en pacientes naïve con infección por VIH de las pruebas de antígenos para estas infecciones. El acceso a estas pruebas permite un diagnóstico oportuno de estas coinfecciones, siendo uno de los métodos diagnósticos más utilizados en nuestra población. Las infecciones de ambos grupos recibieron el tratamiento recomendado en una proporción muy baja, lo que podría estar condicionando los efectos adversos encontrados, y falla al tratamiento el cual se asoció a mayor mortalidad para la población con criptococosis, así como la proporción de mortalidad aún elevada en comparación a lo reportado en la literatura. El acceso a pruebas antigénicas, su realización como forma de escrutinio en pacientes con reciente diagnóstico de infección por VIH con menos de 100 cels/mm³, podría ser un complemento tanto para el diagnóstico y el tratamiento oportuno de estas coinfecciones en PVVIH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. sida CN para la P y C del V y el. gob.mx. [citado el 3 de agosto de 2023]. Epidemiología Registro Nacional de Casos de VIH y sida. Disponible en: <http://www.gob.mx/censida/documentos/epidemiologia-registro-nacional-de-casos-de-sida>
2. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action [Internet]. [citado el 28 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240060241>
3. Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV [Internet]. [citado el 29 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240006430>
4. Toscanini MA, Nusblat AD, Cuestas ML. Diagnosis of histoplasmosis: current status and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol.* marzo de 2021;105(5):1837–59.
5. Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis.* noviembre de 2017;17(11):e334–43.
6. Araúz AB, Papineni P. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am.* junio de 2021;35(2):471–91.
7. Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis [Internet]. [citado el 29 de julio de 2023]. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/jcm.02430-16>
8. Cáceres DH, Gómez BL, Tobón ÁM, Restrepo Á, Chiller T, Lindsley MD, et al. Tackling Histoplasmosis Infection in People Living with HIV from Latin America: From Diagnostic Strategy to Public Health Solutions. *J Fungi.* mayo de 2023;9(5):558.
9. Pasqualotto AC, Lana DD, Godoy CSM, Leitão TDMJS, Bay MB, Damasceno LS, et al. Single High-dose of Liposomal Amphotericin B in Human Immunodeficiency Virus (HIV)/AIDS-related Disseminated Histoplasmosis: A Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* el 26 de mayo de 2023;ciad313.
10. Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* el 1 de junio de 2021;35(2):493–514.
11. Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease Among Adults, Adolescents and Children Living with HIV [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [citado el 3 de agosto de 2023]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581832/>

12. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [citado el 3 de agosto de 2023];(7). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009012.pub3/full>
13. Adenis AA, Valdes A, Cropet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. octubre de 2018;18(10):1150–9.
14. Medina N, Alastruey-Izquierdo A, Bonilla O, Gamboa O, Mercado D, Pérez JC, et al. A Rapid Screening Program for Histoplasmosis, Tuberculosis, and Cryptococcosis Reduces Mortality in HIV Patients from Guatemala. *J Fungi*. abril de 2021;7(4):268.
15. Cano-Torres JO, Olmedo-Reneaum A, Esquivel-Sánchez JM, Camiro-Zuñiga A, Pérez-Carrisoza A, Madrigal-Iberri C, et al. Progressive disseminated histoplasmosis in Latin America and the Caribbean in people receiving highly active antiretroviral therapy for HIV infection: A systematic review. *Med Mycol*. el 1 de octubre de 2019;57(7):791–9.
16. Aranda-Audelo M, Rivera-Martínez NE, Corzo-León DE. Characteristics of Invasive Fungal Infections among HIV Individuals from an Indigenous Origin in Mexico. *J Fungi*. septiembre de 2018;4(3):109.
17. Gaona-Flores VA, Campos-Navarro LA, Cervantes-Tovar RM, Alcalá-Martínez E. The epidemiology of fungemia in an infectious diseases hospital in Mexico city: A 10-year retrospective review. *Med Mycol*. el 1 de agosto de 2016;54(6):600–4.
18. Medina N, Rodriguez-Tudela JL, Aguirre L, Salazar LR, Gamboa O, Bonilla O, et al. Incidence of Histoplasmosis in a Cohort of People with HIV: From Estimations to Reality. *Microorganisms*. diciembre de 2021;9(12):2596.
19. Falci DR, Monteiro AA, Braz Caurio CF, Magalhães TCO, Xavier MO, Basso RP, et al. Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and Histoplasma Urine Antigen Detection. *Open Forum Infect Dis*. el 1 de abril de 2019;6(4):ofz073.
20. Hoving JC, Brown GD, Gómez BL, Govender NP, Limper AH, May RC, et al.

- AIDS-Related Mycoses: Updated Progress and Future Priorities. *Trends Microbiol.* junio de 2020;28(6):425–8.
21. Crabtree Ramírez B, Caro Vega Y, Shepherd BE, Le C, Turner M, Frola C, et al. Outcomes of HIV-positive patients with cryptococcal meningitis in the Americas. *Int J Infect Dis.* octubre de 2017;63:57–63.
 22. Person AK, Crabtree-Ramirez B, Kim A, Veloso V, Maruri F, Wandeler G, et al. Cryptococcal Meningitis and Clinical Outcomes in Persons With Human Immunodeficiency Virus: A Global View. *Clin Infect Dis.* el 15 de junio de 2023;76(12):2116–25.
 23. Kimaro GD, Guinness L, Shiri T, Kivuyo S, Chanda D, Bottomley C, et al. Cryptococcal Meningitis Screening and Community-based Early Adherence Support in People With Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection Starting Antiretroviral Therapy in Tanzania and Zambia: A Cost-effectiveness Analysis. *Clin Infect Dis.* el 10 de abril de 2020;70(8):1652–7.
 24. Frola C, Guelfand L, Blugerman G, Szyld E, Kaufman S, Cahn P, et al. Prevalence of cryptococcal infection among advanced HIV patients in Argentina using lateral flow immunoassay. *PLOS ONE.* el 15 de junio de 2017;12(6):e0178721.
 25. Zuniga-Moya JC, Romero-Reyes LE, Saavedra EB, Montoya S, Varela D, Borjas M, et al. Prevalence of Cryptococcal Antigen and Outcomes in People With Human Immunodeficiency Virus in Honduras: A Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* el 1 de enero de 2021;8(1):ofaa557.
 26. Ferreira M de F, Brito-Santos F, Trilles L, Almeida MA, Wanke B, Veloso VG, et al. Cryptococcal antigenemia prevalence and clinical data in HIV-infected patients from the reference centre at INI-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Southeast of Brazil. *Mycoses.* 2020;63(2):145–50.
 27. Rajasingham R, Govender NP, Jordan A, Loyse A, Shroufi A, Denning DW, et al. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* el 1 de diciembre de 2022;22(12):1748–55.
 28. Corzo-León DE, Armstrong-James D, Denning DW. Burden of serious fungal infections in Mexico. *Mycoses.* 2015;58(S5):34–44.
 29. Cachera L, Adenis A, Guarmit B, Rabier S, Couppié P, Djossou F, et al. Invasive Fungal Infections in Persons Living with HIV in an Amazonian Context:

- French Guiana, 2009–2019. *J Fungi*. junio de 2021;7(6):421.
30. Caceres DH, Valdes A. Histoplasmosis and Tuberculosis Co-Occurrence in People with Advanced HIV. *J Fungi*. septiembre de 2019;5(3):73.
 31. Samayoa B, Roy M, Cleveland AA, Medina N, Lau-Bonilla D, Scheel CM, et al. High Mortality and Coinfection in a Prospective Cohort of Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients with Histoplasmosis in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg*. el 12 de julio de 2017;97(1):42–8.
 32. Samayoa B, Aguirre L, Bonilla O, Medina N, Lau-Bonilla D, Mercado D, et al. The Diagnostic Laboratory Hub: A New Health Care System Reveals the Incidence and Mortality of Tuberculosis, Histoplasmosis, and Cryptococcosis of PWH in Guatemala. *Open Forum Infect Dis*. el 15 de diciembre de 2019;7(1):ofz534.
 33. Tabaja H, Kanj A, El Zein S, Comba IY, Chehab O, Mahmood M. A Review of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Patients With HIV. *Open Forum Infect Dis*. el 1 de abril de 2022;9(4):ofac071.
 34. Caceres DH, Knuth M, Derado G, Lindsley MD. Diagnosis of Progressive Disseminated Histoplasmosis in Advanced HIV: A Meta-Analysis of Assay Analytical Performance. *J Fungi*. septiembre de 2019;5(3):76.
 35. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV.
 36. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy [Internet]. [citado el 11 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241550062>
 37. The selection and use of essential in vitro diagnostics - TRS 1031 [Internet]. [citado el 11 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240019102>
 38. Perez F, Caceres DH, Ford N, Ravasi G, Gomez BL, Pasqualotto AC, et al. Summary of Guidelines for Managing Histoplasmosis among People Living with HIV. *J Fungi*. el 12 de febrero de 2021;7(2):134.
 39. Murray M, Hine P. Treating progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [citado el 11 de agosto de 2023];(4). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013594/full>
 40. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al.

- Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* el 1 de agosto de 2017;17(8):873–81.
41. Actualidades y tendencias en la etiología de las meningoencefalitis causadas por hongos y bacterias (1980-2004). 2005;52.
 42. Castro-Jiménez MÁ, Rey-Benito GJ, Beltrán SD, Pinilla-Guevara CA, Bello-Pieruccini S, Agudelo-Mahecha CM, et al. Diagnóstico de micosis oportunistas en pacientes con VIH/sida: un estudio de casos en Colombia. *Infectio.* junio de 2011;15(2):92–7.
 43. Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragozı́ MT, Castañeda E. The status of cryptococcosis in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* el 5 de abril de 2018;113:e170554.
 44. Méndez-Tovar LJ, Mejía-Mercado JA, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, López-Martínez R, Silva-González I. [Frequency of invasive fungal infections in a Mexican High-Specialty Hospital. Experience of 21 years]. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(5):581–7.
 45. Forno D, Samayoa B, Medina N, Arathoon E, Mejia CR, Gordillo R, et al. Diagnosis of fungal opportunistic infections in people living with HIV from Guatemala and El Salvador. *Mycoses.* 2021;64(12):1563–70.
 46. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, Loyse A, Kouanfack C, Chanda D, et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *N Engl J Med.* el 15 de marzo de 2018;378(11):1004–17.
 47. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, Kagimu E, Kasibante J, Mpoza E, et al. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med.* el 24 de marzo de 2022;386(12):1109–20.
 48. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, Jarvis JN, Li T, Eshun-Wilson I, et al. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* el 25 de julio de 2018;7(7):CD005647.
 49. Corzo-León DE, Perales-Martínez D, Martin-Onraet A, Rivera-Martínez N, Camacho-Ortiz A, Villanueva-Lozano H. Monetary costs and hospital burden associated with the management of invasive fungal infections in Mexico: a multicenter study. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis.* 2018;22(5):360–70.
 50. Local Burden of Disease HIV Collaborators. Mapping subnational HIV mortality

in six Latin American countries with incomplete vital registration systems. *BMC Med* **19**, 4 (2021).

51. Smiley CL, Rebeiro PF, Cesar C, Belaunzaran-Zamudio PF, Crabtree-Ramirez B, Padgett D, Gotuzzo E, Cortes CP, Pape J, Veloso VG, McGowan CC, Castilho JL; Caribbean, Central and South America network for HIV epidemiology (CCASAnet). Estimated life expectancy gains with antiretroviral therapy among adults with HIV in Latin America and the Caribbean: a multisite retrospective cohort study. *Lancet HIV*. 2021 May;8(5):e266-e273.

52. Ang LW, Toh MPHS, Wong CS, Boudville IC, Archuleta S, Lee VJM, Leo YS, Chow A. Short-term mortality from HIV-infected persons diagnosed from 2012 to 2016: Impact of late diagnosis of HIV infection. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jul 2;100(26):e26507.

Variables de estudio. Anexo 1

Variables demográficas		
Edad	Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.
Sexo al nacer	Cualitativa	Características biológicas y fisiológicas que definen a varones y mujeres

Variables Clínicas		
Tiempo con la Infección por VIH	Cualitativa	Presencia de infección por VIH corroborada por serológica y/o carga viral
Tratamiento antirretroviral (TAR) al momento del diagnóstico de criptococosis/histoplasmosis	Cualitativa	Tratamiento que se utiliza en combinación para infección por VIH.
Presentación clínica -Criptococosis -Histoplasmosis	Cualitativa	CM. Afección meníngea por <i>C. neoformans</i> . CDcM. Afección de 2 o más órganos incluido el SNC. CP. Afección pulmonar por <i>C. neoformans</i> , sin afección de otros órganos

Variables Tratamiento		
Carga Viral VIH (Basal)	Cuantitativa	Medición de la cantidad de copias de ARN del VIH al momento de diagnóstico de VIH
Linfocitos T CD4+ (Basal)	Cuantitativa	Resultado de la cuantificación de linfocitos CD4+ por el laboratorio en la hospitalización y/o al diagnóstico de VIH
Carga Viral VIH al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Medición de la cantidad de copias de ARN del VIH al momento de diagnóstico de VIH
Linfocitos T CD4+ al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Resultado de la cuantificación de linfocitos CD4+ por el laboratorio en la hospitalización al diagnóstico de micosis
Pleocitosis/Celularidad en LCR	Cuantitativa	Resultado de la cantidad de células en el examen de LCR en la primera punción lumbar al diagnóstico de criptococosis meníngea
Glucosa LCR/Hipoglucorraquia	Cuantitativa	Resultado del nivel de glucosa en el LCR en la primera punción lumbar al diagnóstico de criptococosis meníngea
Proteínas/Hiperproteinorraquia	Cuantitativa	Resultado del nivel de proteínas en el LCR en la primera punción lumbar al diagnóstico de criptococosis meníngea
Tinta China LCR	Cualitativa	Resultado de la tinción de tinta china en el LCR en la primera punción lumbar al diagnóstico de criptococosis meníngea
Antígeno <i>Cryptococcus neoformans</i> en sangre	Cuantitativa	La prueba de aglutinación en látex detecta los antígenos polisacáridos de la cápsula de <i>Cryptococcus</i> . Los resultados pueden ser cualitativos o semicuantitativos con títulos por dilución seriada 1:2.
Antígeno Histoplasma en Orina	Cuantitativa	Ensayo inmunoenzimático detectar histoplasma galactomanano en la orina. Se consideró un resultado positivo cuando se obtuvo una concentración de 0,2 ng/mL

Cultivo para <i>C. neoformans</i> (Identificación y susceptibilidades)	Cualitativa	El crecimiento de las especies de <i>Cryptococcus</i> en cualquier muestra biológica documentada en medios de cultivo especiales.
Tiempo de negativización de cultivo para <i>C. neoformans</i>	Cuantitativa	Tiempo que tarda en días en lograr aclaramiento microbiológico una vez iniciado tratamiento de inducción
Cultivo para <i>H. capsulatum</i>	Cualitativa	El crecimiento de las especies de <i>Histoplasma</i> en cualquier muestra biológica documentada en medios de cultivo especiales.

Variables Tratamiento

Tratamiento Cryptococcosis	Cualitativa	Tratamiento farmacológico utilizado para infecciones por <i>Cryptococcus neoformans</i> , durante fase de inducción. Obtenido de expediente clínico
Tratamiento Histoplasmosis	Cualitativa	Tratamiento farmacológico utilizado para infecciones por <i>Histoplasma capsulatum</i> , durante fase de inducción. Obtenido de expediente clínico
Nefrotoxicidad (Anfotericina deoxicolato)	Cualitativa	Para los pacientes con función renal previa normal, nefrotoxicidad es incremento de la creatinina a un valor > 2 mg/dL o 50% del basal. Para pacientes con función renal previa anormal, se Nefrotoxicidad es el aumento al doble de la creatinina inicial
Hepatotoxicidad (Fluconazol)	Cualitativa	Aumento de la aspartato transaminasa (AST) > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o una elevación de la bilirrubina total > 2 veces el LSN, y con menos frecuencia, como elevaciones de la alanina aminotransferasa o la fosfatasa alcalina (ALP)
Días de tratamiento	Cuantitativa	
Negativización Cultivo LCR (Criptococosis meníngea)	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el primer cultivo de LCR con desarrollo de <i>Cryptococcus neoformans</i> hasta un resultado de cultivo negativo
Falla tratamiento	Cualitativa	Cultivos positivos > 2 semanas de terapia de inducción + sin mejora clínica si se realiza un manejo adecuado de la ICP O recaída ≥ 4 semanas de tratamiento.

Variables Desenlace		
Días de estancia	Cuantitativa	Número de días transcurridos desde el ingreso del paciente hasta su egreso por curación, mejoría o defunción
Coinfección	Cualitativa	Es la infección simultánea de un hospedero por parte de múltiples agentes patógenos, además de criptococosis en los pacientes con VIH
Mortalidad -Tasa Mortalidad -Mortalidad 30d -Mortalidad 60d	Cuantitativa Cualitativa Cualitativa	Frecuencia y proporción de defunciones ocurridas en la población estudiada debido a micosis a los 30 y 60 días
Complicación -Síndrome hemafagocítico -Síndrome de reconstitución inmunitaria	Cualitativa	-Enfermedad que se produce por una activación excesiva del sistema inmunológico la cual resulta ineficaz. Causa citopenias, hepatoesplenomegalia secundario a activación excesiva fármacos -Empeoramiento clínico paradójico que experimentan algunos pacientes tras iniciar el tratamiento antirretroviral

Variables Laboratorio*		
Hemoglobina	Linfocitos	DHL
Leucocitos	Plaquetas	AST
Neutrófilos	Albúmina	ALT
BT	Creatinina	Magnesio
Sodio	Potasio	Cloro