

336427



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MÉXICO

CAMPUS CHAPULTEPEC

ESCUELA DE QUÍMICO FARMACEÚTICO BIÓLOGO
INCORPORADA A UNAM

“MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y HALLAZGOS
DE LABORATORIO OBSERVADOS EN
PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS Y VIH/SIDA,
EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DURANTE
EL PERIODO DE 1993 A 2003”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACEÚTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
ALEJANDRA GIL MENDOZA

DIR. DE TESIS: DRA. VERÓNICA A. GAONA FLORES
Q.F.B. JAVIER ARAIZA SANTIBAÑEZ

MÉXICO, D. F.

2004



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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

JURADO ASIGNADO

Presidente	Q. F. B. Javier Araiza Santibáñez
Vocal	M. en C. Angélica Olivia Calderón Villagómez
Secretario	Q. F. B. Gerardo García Camacho
1er Suplente	M. en C. Eduardo del Rey Pineda
2º Suplente	M. en C. Guillermo del Rey Pineda

Este trabajo se realizó el en Hospital de Infectología " Dr. Daniel Méndez Hernández" del Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el Distrito Federal.



Dra. Verónica Al Gaona Flores
Director de Tesis



QFB Javier Araiza Santibáñez
Asesor

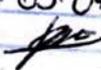


Alejandra Gil Mendoza
Sustentante

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional

NOMBRE: Alejandra Gil Mendoza

FECHA: 31.05.04

FIRMA: 

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por darme la vida, por apoyarme siempre, por su confianza y sobre todo quererme tanto. A mi abuelita, por estar siempre pendiente de mí, por apoyarme y procurarme.

A la Doctora Verónica Gaona por dirigirme y asesorarme y estar siempre pendiente de este trabajo.

Al Profesor Javier Araiza por enseñarme y guiarme en todo momento, por su apoyo incondicional y sobre todo por brindarme su amistad.

A los sinodales: Gerardo García, Guillermo y Eduardo del Rey; y Angélica Calderón que además de asesorarme me brindaron todo su apoyo.

A todas las personas que colaboraron en algo para la realización de esta tesis, sobre todo a mis amigos: Emilio, Carmen, Cinthia y a ti Eduardo por ser más que un amigo; ya que siempre han estado conmigo en los malos y buenos momentos, además de darme su apoyo, su gran amistad y animarme a seguir adelante.

ÍNDICE

Índice.....	v
I. Introducción.....	1
Planteamiento del problema.....	2
Justificación.....	2
Objetivo general.....	3
Objetivos específicos.....	3
II. Antecedentes.....	4
Generalidades.....	4
Antecedentes históricos.....	5
Epidemiología.....	8
Aspectos clínicos.....	12
Patogenia.....	14
Diagnóstico.....	17
Tratamiento.....	19
Medidas de prevención.....	20
III. Material y métodos.....	25
Diseño de Estudio.....	25
Universo de Trabajo.....	25
Criterios de Inclusión.....	25
Criterios de Exclusión.....	25
Criterios de Eliminación.....	26
Instrumentos.....	26
Definiciones operacionales.....	26
Operacionalización.....	27
Variables.....	27
Análisis estadístico.....	30
Aspectos éticos.....	30
Base de datos.....	30
IV. Resultados.....	31
Análisis.....	31
V. Discusión.....	44
VI. Conclusión.....	54
VII. Anexos.....	56
VIII. Bibliografía.....	58

I. INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una micosis profunda causada por un hongo denominado *Histoplasma capsulatum*.^{1,2,3,4} Presenta dimorfismo térmico y nutritivo, mostrando la fase micelial, es decir la fase infecciosa, en el suelo y en medios de cultivo a temperatura ambiente; y la fase levaduriforme o fase parasitaria intracelular se muestra en medios de cultivo a 37° C.^{2,5,6} La infección es adquirida cuando son inhaladas las esporas de la fase micelial, las cuales pueden encontrarse en el aire, una vez en el tracto respiratorio las esporas inmediatamente se convierten en a su fase infectante y se multiplican por fisión binaria; generando una infección de sintomatología y severidad variada.^{2,3} *H. capsulatum* afecta generalmente el pulmón causando una infección aguda de curso benigno y en el mayor número de los casos asintomático.^{2,7,8}

La histoplasmosis ha venido a ocupar un lugar notorio entre los padecimientos que afectan a los individuos infectados con el virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH). En algunos reportes se ha identificado el compromiso de Sistema Nervioso Central e incluso de próstata, es así que se han realizado estudios para identificar las diferencias que pudiera haber entre las manifestaciones clínicas de pacientes con histoplasmosis y SIDA.^{2,7,9,10}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas, datos de laboratorio, radiológicos y en su caso histopatológicos así como las complicaciones que presentaron los pacientes con Histoplasmosis y VIH/SIDA, atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza de 1993 a 2003?

JUSTIFICACIÓN

Durante los años de pandemia con VIH hemos observado diferentes infecciones agregadas por patógenos primarios y oportunistas, entre estos últimos; *Histoplasma capsulatum*. Se han descrito diferentes manifestaciones clínicas radiológicas y micológicas de la infección sistémica. Actualmente con la terapia Antirretroviral las infecciones oportunistas han disminuido, incluyendo la infección por *Histoplasma capsulatum*. Con base en ello, se desea analizar y conocer las características micológicas, así como la frecuencia con que se observan las manifestaciones clínicas, cuáles son los datos de laboratorio, los datos radiológicos e histopatológicos y las complicaciones que presentan los pacientes con diagnóstico de Histoplasmosis y VIH/SIDA, tratados en el periodo de 1993-2003 en Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

OBJETIVO GENERAL

Conocer las manifestaciones clínicas de pacientes con histoplasmosis asociada a la infección con VIH/SIDA en los pacientes atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza durante un periodo de tiempo de 1993 a 2003.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer los datos clínicos de Histoplasmosis y VIH/SIDA.
2. Conocer los hallazgos radiológicos de Histoplasmosis y VIH/SIDA.
3. Conocer los datos de laboratorio de Histoplasmosis y VIH/SIDA.
4. Conocer la evolución clínica de Histoplasmosis y VIH/SIDA.
5. Conocer la forma de diagnóstico de Histoplasmosis y VIH/SIDA.
6. Conocer los tratamientos de Histoplasmosis y VIH/SIDA.
7. Conocer las manifestaciones asociadas a un mal pronóstico de la infección de Histoplasmosis y VIH/SIDA.

II. ANTECEDENTES

GENERALIDADES

La histoplasmosis es una micosis profunda causada por un hongo denominado *Histoplasma capsulatum*.^{1,2,3,4} Presenta dimorfismo térmico y nutritivo, mostrando la fase micelial, es decir la fase infecciosa, en el suelo y en medios de cultivo a temperatura ambiente; y la fase levaduriforme o fase parasitaria intracelular se muestra en medios de cultivo que favorezcan el crecimiento de levaduras a 37° C, así como en el hospedero.^{2,5,6} El género *Histoplasma* está conformado por una especie; la cual tiene dos variedades: *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum* e *Histoplasma capsulatum* variedad *duboisii*, siendo el primero agente causante de la histoplasmosis, también conocida como histoplasmosis americana, enfermedad de Darling, citomicosis, reticuloendoteliosis, enfermedad de los murciélagos, fiebre de las cavernas y minas , enfermedad de los mineros y espeleólogos.^{1,3,5,11,12,13}

Las colonias que crecen a 25° C son de aspecto granuloso, de crecimiento lento y de color blanco el cual llega a adquirir un cierto brillo dorado con forme pasa el tiempo. Al reverso de la colonia se observa un color amarillo-naranja; estas características se observan mejor en agar dextrosa Sabouraud y en el medio de

infusión cerebro corazón (BHI). A esta temperatura, *H. capsulatum* produce conidióforos hialinos que surgen de una hifa madre, se observan macroconidias y microconidias; las macroconidias (macroaleuroconidias) son gruesas y grandes y tienen proyecciones que semejan una flor; dichas proyecciones se conocen como espículas. Las colonias que crecen a 37° C son de aspecto cremoso, levaduriformes, húmedas y de lento crecimiento; fase que se observa en tejidos infectados y en medios de cultivo como BHI.¹²

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El primer caso de histoplasmosis fue visto en la zona del Canal de Panamá en 1905 por Darling, quién observó cortes histológicos de una autopsia de una paciente proveniente de Martinica, le llamó la atención la hepatoesplenomegalia, así como la inflamación del bazo, y el daño pulmonar, signos muy similares a la Leishmaniasis sistémica. En los cortes y en las biopsias encontró numerosos cuerpos intracelulares, también similares a los cuerpos de Leishman-Donoban, la diferencia que observó fue la falta de los quinetonúcleos y que las células estaban rodeadas por un halo transparente parecido a una cápsula. Darling consideró al agente etiológico como un protozooario y lo denominó *Histoplasma capsulatum*.

En 1912 en Brasil, se concluyó que no era un protozoo sino un hongo.^{1,14} También en ese mismo año (1912), en Hamburgo Alemania, da Rocha-Lima demostró que *H. capsulatum* era en realidad un hongo, después de esta fecha no se reportó ningún caso sino hasta 1922.^{1,14}

En 1926, Riley y Watson reportaron el siguiente caso de histoplasmosis en la ciudad de Minnessota, la cual se sabe es ahora zona de baja incidencia. En 1932, Dodd y Tompkins de la Universidad de Vanderbilt (Nashville), observaron microorganismos intracelulares en el frotis sanguíneo de un infante y junto con Meleney identificaron tal hallazgo como *Histoplasma capsulatum*, constituyendo de este modo el primer diagnóstico de histoplasmosis en un paciente vivo. Tras la muerte del paciente, DeMonbreum cultivó muestras de su sangre y posteriormente descubrió que se trataba de un hongo dimórfico, el cual presentaba la fase micelial a temperatura ambiente y la fase levaduriforme a la temperatura corporal (37° C); y tiempo después, con la inoculación de animales, obtuvo la enfermedad experimental cumpliendo con el postulado de Koch.

A partir de los cultivos de DeMonbreum, Christie y Peterson en 1945, dieron un giro al estudio de la histoplasmosis con la preparación del antígeno para la prueba cutánea ó llamada también intradermoreacción (IDR) con histoplasmina, con lo que se demostró la alta prevalencia de histoplasmosis en pacientes sanos que

habían cursado la infección como asintomática y se pudo obtener un mapa preciso de las áreas endémicas en los Estados Unidos. Para 1945 sólo se habían reportado 71 casos en todo el mundo. Y sólo hasta 1949 se logró aislar el hongo de muestras del suelo.^{2,14}

El primer aislamiento de *H. capsulatum* de la naturaleza fue hecho por Emmons en 1949. Los primeros casos mexicanos fueron diagnosticados también por histopatología. Cabe citar que Aguirre-Pequeño y González-Ochoa realizaron una serie de estudios sistematizados, clínicos, epidemiológicos y micológicos sobre este padecimiento.¹

De esta manera se ha confirmado que la enfermedad es cosmopolita, pero se sugiere mayor virulencia en las zonas tropicales. En la actualidad nuevos datos reflejan la amplia distribución de la enfermedad, por ejemplo para 1955 en Kansas, Estados Unidos en pruebas cutáneas con histoplasmina se demostró que más del 60% de los habitantes son positivos. Para 1957 Furcolow demostró que cada año se infectan 500 mil individuos y cuando menos 800 de ellos mueren anualmente sólo en los Estados Unidos de Norteamérica. Estos datos muestran dos propuestas: la primera, que antes de 1950 la histoplasmosis era considerada como una enfermedad de poco interés; y la segunda, que después de 1955 los estudios realizados tanto en Norteamérica como en México muestran que en

efecto esta enfermedad presenta una alta mortalidad, pero no tan alta como la prevalencia de individuos con primocontacto asintomáticos provenientes de áreas endémicas.¹⁴

EPIDEMIOLOGÍA

Histoplasma capsulatum puede habitar en el suelo y detritus vegetales, pero en especial se ha aislado del guano proveniente de aves domésticas como gallinas, pavos, gansos, o bien de aves migratorias, por lo que es posible encontrarlo en granjas y bosques. *H. capsulatum* crece en climas cálidos-húmedos como los que suelen encontrarse en las cuevas. En México y los EUA se ha aislado *Histoplasma* a partir del guano de los quirópteros, por lo que es fácil de adquirir la enfermedad en minas abandonadas, cavernas y cuevas. Con lo que respecta a México, la zona endémica más importante está en los estados del sureste: Campeche, Tabasco y Chiapas. Otros focos importantes son los de los estados de Guerrero, San Luis Potosí, Nuevo León y Tamaulipas, recientemente se han encontrado datos en mayor número en los estados de Veracruz y Oaxaca.^{1,2,3,5,12,15}

H. capsulatum crece en suelos con alto contenido de nitrógeno, frecuentemente en áreas que están fuertemente contaminadas con excremento de aves o

quirópteros, siendo estos últimos considerados como principales vectores indirectos en la diseminación de la histoplasmosis. Aunque han surgido casos de brotes en gallineros, los últimos brotes han sido originados en áreas urbanas en las regiones endémicas.^{1,3,16,17} Las condiciones favorables para su proliferación son en regiones tropicales y subtropicales con una temperatura media anual de 22-29 °C, una humedad relativa de 67-87 % y un promedio de precipitación anual de aproximadamente 1000 mm.^{3,9} Estas condiciones se han denominado "ambientes abiertos", a diferencia de otros nichos ecológicos relacionados con la existencia de cavernas habitadas por murciélagos o aves y se consideran "ambientes cerrados", donde las condiciones protegidas y relativamente estables permiten el mantenimiento de *H. capsulatum*.⁹

También se ha determinado que el hongo puede soportar cambios de pH entre 5 y 10, y que la concentración de oxígeno influye en su micromorfología, puesto que predominan las conidias en las capas superiores del suelo, en cambio conforme aumenta la profundidad del suelo predominan las hifas. La época de mayor reproducción del hongo es en el verano, cuando la temperatura y la humedad son altas, sin embargo en temporada de sequías es cuando se adquiere la mayor parte de las primoinfecciones, porque las esporas se transportan por el aire y el polvo.^{1,2}

La enfermedad se presenta en cualquier edad, sin embargo en menores de 10 años es letal mientras que en el adulto joven la enfermedad es más benigna. Se puede decir que la tasa de infección es acumulable pues sigue una tendencia ascendente conforme a la edad. Al dividirse el grupo etario en menores de 1 año la tasa de infección es de 9%, pero en niños menores de 14 años la tasa es del 43% y si es menor de 24 años sería de 63% lo cual se asocia a los hábitos ocupacionales en áreas endémicas. De acuerdo al sexo, la distribución de individuos reactivos positivos a la histoplasmina es más alta en hombres que en mujeres^{1,2,18} e incluso los hombres cursan con una enfermedad más agresiva, observándose una relación de 4 hombres por 1 mujer.^{1,3} Se ha observado que la raza blanca es más susceptible hasta en 25% que la negra.^{1,2,3} En diversos estudios se ha encontrado que los factores genéticos son determinantes en la infección por *H. capsulatum*. Los genes del Complejo mayor de Histocompatibilidad (MHC) se localizan en el brazo corto 6 del cromosoma humano, estos genes presentan un elevado grado de polimorfismo y debido a su relevancia en el proceso de regulación de la respuesta inmune se han asociado con la susceptibilidad a diversas patologías; algunos genes hacen que ciertos individuos sean más susceptibles a la histoplasmina que otros.² En pacientes con deficiente inmunidad de células T, resultantes de padecimientos que favorezcan inmunocompromiso o fármacos inmunosupresores, la infección con *H. capsulatum* podría avanzar como una histoplasmosis progresiva diseminada.^{16,17} En la actualidad, la histoplasmosis progresiva diseminada se considera una de las patologías que define el progreso a SIDA en los individuos afectados con VIH.²

En México, la enfermedad es un problema de salud pública, y no únicamente de espeleólogos y mineros, puesto que es la micosis sistémica de más alta prevalencia; tanto en su forma endémica como epidémica, esta última ha sido registrada en todas las entidades federativas. Se han detectado más de 110 brotes epidémicos con más de 1,500 enfermos la circunscripción de la enfermedad esta determinada a donde quiera que exista guano de murciélago desde casas, túneles, iglesias, bodegones, minas, lugares abandonados, y sobre todo zonas con alto contenido de nitrógeno como en las cavernas; esto nos lleva a concluir que un alto número de la población de México está expuesta al *Histoplasma capsulatum* por tratarse de un hongo que se desarrolla libremente en la naturaleza y que su patogenia es con frecuencia aerógena.^{5,14}

Es por ello que se ha considerado que existen zonas en el territorio nacional donde el 100% de la población puede ser positiva a la histoplasmina. Sin embargo, considerando la ubicuidad de éste, la forma endémica por ausencia de registros puede ser enmascarada. Para los individuos susceptibles *H. capsulatum* existe en cualquier sitio donde se encuentran las condiciones físicas y nutricionales propicias para el patógeno. En México, ha sido registrada la presencia del agente etiológico en zonas urbanas, tanto por su aislamiento de parques públicos como por la asociación con epidemias adquiridas en las urbes.

Este es el caso de un polémico brote recientemente ocurrido en un hotel de un importante centro turístico del país en el 2001.^{5,14}

ASPECTOS CLÍNICOS

La sintomatología de la histoplasmosis progresiva es muy similar en los individuos con inmunocompromiso como: edad avanzada, desnutrición, diabetes, alcoholismo, tratamientos corticoideos, enfermedades neoplásicas, SIDA, etc., dependiendo del grado de severidad de inmunocompromiso; este tipo de pacientes son susceptibles a adquirir infecciones agregadas. Se pueden observar formas diseminadas de histoplasmosis crónica que se manifiestan por síntomas generales como lesiones mucocutáneas ulceradas o úlcero-vegetantes, hepatoesplenomegalia, infiltrados pulmonares e insuficiencia suprarrenal.^{16,19,20}

En el SIDA la histoplasmosis se caracteriza por ser multisistémica, se manifiesta frecuentemente con lesiones cutáneomucosas así como pulmonares.^{16,21,22} Predominan las manifestaciones como fiebre, anemia, anorexia, astenia, pérdida de peso, síntomas digestivos, respiratorios, neurológicos, óseos, lesiones cutáneas y de mucosas, hepatomegalia, esplenomegalia y adenomegalias, aunque la sintomatología es inespecífica en la mayoría de los pacientes y puede

manifestarse solamente por fiebre y repercusión en el estado general. En 10 a 20% de los casos se manifiesta por choque séptico, falla hepática y/o renal, compromiso pulmonar y coagulopatía. Las lesiones cutáneas pueden ser la primera manifestación y en ocasiones se asocia a lesiones pulmonares, orientando hacia su etiología.^{16,23,24} En algunos reportes se muestra que la presentación de lesiones cutáneas se manifiestan en un intervalo variado en el curso de la coinfección histoplasmosis VIH/SIDA.^{4,23,25}

El cuadro histopatológico común en la histoplasmosis diseminada aguda es diferente del visto en la enfermedad crónica, puesto que se observan nódulos pulmonares ("lesión de moneda"). En la primera entidad, los organismos se localizan en células como los histiocitos y células del sistema reticuloendotelial, donde hay migración de células, pero sin la evidencia de inflamación. También se observan levaduras intracelulares son aproximadamente 3 μ M en el diámetro, semejante a los cuerpos de Leishman-Donoban. Las lesiones más viejas se muestran granulomatosas, bien desarrollados y tienen un área central de apariencia similar a la de la tuberculosis. Los nódulos pulmonares se encuentran bien definidos y tienen generalmente un borde circular lo que justifica su visibilidad en la radiografía de pecho como una calcificación. Los hongos dentro de estos nódulos se encuentran generalmente muertos. Las levaduras de *Histoplasma capsulatum* se encuentra en el centro de las lesiones.¹¹

También es importante analizar algunos parámetros de pruebas de laboratorio que se han asociado a la infección de histoplasmosis VIH/SIDA como, la elevación de deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, la concentración de bilirrubina y de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, entre otras; puesto que se ha reportado en algunos casos la variación significativa de estos parámetros aunque aun no está bien definida cual es la causa de dicha variación.^{9,18,20,21,26,27} En lo que se refiere a los datos hematológicos, algunos autores refieren que las anomalías y/o alteraciones pueden ser atribuidas a los efectos directos e indirectos a la infección por VIH en conjunto con las infecciones oportunistas.^{28,29}

PATOGENIA

La infección es adquirida cuando son inhaladas las esporas de la fase micelial, las cuales pueden encontrarse en el aire, una vez en el tracto respiratorio las esporas inmediatamente se transforman a su fase infecciosa (levaduras) por medio de la activación de los genes de choque térmico de las espículas de *H. capsulatum*; y se multiplican por fisión binaria; generando una infección de sintomatología y severidad variada. En el laboratorio, la conversión de la forma multicelular a la unicelular puede ser inducida por cambios de temperatura de 25°C a su fase micelial y a 37°C a su fase levaduriforme. Esta conversión dimórfica está asociada también a eventos de choque térmico y es de interés particular, ya que es

necesaria para la expresión de genes de virulencia. *H. capsulatum* afecta generalmente el pulmón causando una infección aguda de curso benigno y en el mayor número de los casos asintomática. Usualmente se disemina en el transcurso de la infección hacia el sistema reticuloendotelial, hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea. La infección clásica o primoinfección suele ser asintomática pero si el nivel de exposición fue importante puede producirse una infección aguda severa, que consiste en áreas de infiltración con linfadenopatía hiliar. La infección aguda se produce después de 1 a 3 semanas posteriores a las lesiones pulmonares, apareciendo reacciones granulomatosas y fibrosis, las cuales algunas veces forman un nódulo pulmonar ó histoplasma que puede afectar nódulos linfáticos y crear calcificaciones.^{2,7,8,16,17,29}

Existen variantes severas o complicaciones de histoplasmosis primaria. La histoplasmosis pulmonar progresiva o histoplasmosis crónica, que envuelve la parte alta de los lóbulos pulmonares y que puede ser indistinguible de una tuberculosis, en las radiografías y la presentación clínica. El mediastino se alarga o los nódulos linfáticos hiliares pueden penetrar en la traquea, causando tos o disnea, en el esófago causa disfagia. Pacientes que han estado expuestos a una cantidad elevada de inóculo pueden padecer una infección pulmonar aguda con difusión e infiltración bilateral y áreas de calcificación en ambos pulmones. Una complicación rara, pero seria de histoplasmosis es la mediastinitis fibrosante, la

cual puede afectar bronquios, arterias pulmonares y venas, iniciando con síntomas de hipertensión pulmonar.^{8,17,19,24,30}

El mecanismo patogénico puede ser la reactivación de una infección latente crónica o la progresión a enfermedad sistémica de una infección recientemente adquirida. En el paciente con SIDA la progresión de la histoplasmosis a su forma diseminada suele ocurrir cuando el nivel de linfocitos CD4⁺ es menor de 75 cel/mm³ ; que de acuerdo a la clasificación en 1993 de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades en Estados Unidos (CDC) quedan en el estadio C3 debido a que los niveles de linfocitos T4 son inferiores a 200/mm³ o al 14%, por lo que las capacidades inmunológicas son muy bajas; lo que los hace susceptibles de la presencia de infecciones oportunistas.^{16,22,29,31,32,33,39}

Con el advenimiento de la pandemia por VIH-SIDA, la histoplasmosis ha venido a ocupar un lugar notorio entre los padecimientos que afectan a los individuos infectados con este virus. En algunos reportes se ha identificado el compromiso de Sistema Nervioso Central e incluso de próstata, es así que se han realizado estudios para identificar las diferencias que pudiera haber entre las manifestaciones clínicas de pacientes con histoplasmosis y SIDA.^{2,7,9,10}

DIAGNOSTICO

En relación al diagnóstico se reporta baja especificidad de los métodos inmunológicos debido a que sólo se logra detectar el 25 % de los casos. Aunque por otro lado y de forma significativa como evidencia diagnóstica en muchos casos es posible el aislado fúngico de *Histoplasma capsulatum* de médula ósea y sangre periférica^{16,22,23,25,31} Las manifestaciones cutáneas, por su elevada frecuencia de aparición, (58 %) han permitido en no pocas ocasiones orientar el diagnóstico clínico y confirmar el diagnóstico microbiológico mediante el aislado de *H. capsulatum* a partir de especímenes obtenidos por biopsias de piel y por hemocultivos.^{23,25}

Generalmente las infecciones oportunistas causadas por hongos como es la histoplasmosis, pueden ser detectadas con mayor facilidad por medio de médula ósea, con aspirados o biopsias y utilizando tinciones como la del ácido periódico de Schiff (PAS) o la de metamina de plata de Gomori Grocott.²⁹ En la histoplasmosis diseminada, la observación microscópica mediante coloraciones como las de metenamina de plata de Gomori Grocott, Giemsa o Wright son de gran utilidad, ya que permiten apreciar las típicas formas levaduriformes gemantes, intracelulares y rodeadas de un pequeño "halo".^{23,25}

El pulmón casi siempre está afectado aunque la radiografía puede ser normal, los estudios radiológicos muestran patrones variados: infiltrados alveolares o siembras miliare, también puede mostrar un infiltrado intersticial difuso o micronodular simulando una tuberculosis; con o sin adenomegalias hiliares y/o mediastinales. En algunos la progresión de la enfermedad es rápida en horas o días. La radiografía de tórax puede ser normal en la primera placa, en aproximadamente la mitad de pacientes.^{16,23,25}

La broncoscopia provee un diagnóstico sólo de 1 a 27 pacientes con nódulo solitario pulmonar. El diagnóstico más frecuente de este tipo de muestras incluye biopsias transbronquiales que demuestren las levaduras típicas por medio de la tinción de metamina de plata y cultivos de lavados de fluidos bronquioalveolares (BAL). Estas muestras han proporcionado un diagnóstico en los casos reportados de histoplasmosis pulmonar diseminada en pacientes con VIH.^{4,17}

La histopatología consiste básicamente en el examen de biopsias específicas o fluidos corporales útiles para demostrar la existencia de *H. capsulatum* por su morfología.³⁴ Las biopsias de mucosas (oral, piel, lesiones gastrointestinales), nódulos linfáticos o glándulas adrenales e hígado proveen una cuarta parte del diagnóstico para los casos diseminados. Ocasionalmente el diagnóstico puede ser establecido sólo por biopsia de meninges, cerebro, o lesiones de médula espinal.

Raramente es requerida la biopsia de pulmón para el diagnóstico de histoplasmosis pulmonar crónica. Los hallazgos morfológicos en muestras de biopsias son infiltrados y células mononucleares.¹⁹

TRATAMIENTO

Con la quimioterapia y corticoterapia contra desórdenes neoplásicos se reconoció la histoplasmosis diseminada como una infección oportunista en los individuos inmunosuprimidos, se observó que muchos de estos casos se debieron a la reactivación endógena de una infección anterior.

Un tratamiento antifúngico altamente efectivo para histoplasmosis surgió en los años 50's con la aparición de Anfotericina B, aunque con la desventaja de su toxicidad a nivel renal y otros efectos adversos como fiebre hipertensión o hipotensión, calosfríos etc; y el que su administración debe ser por vía intravenosa, lo que implica atención intrahospitalaria durante el tiempo de proceso; aún así el tratamiento de elección para la histoplasmosis aguda consiste en Anfotericina B durante 4 a 6 semanas o bien, una dosis acumulada de 500 mg; siempre y cuando clínicamente haya respuesta, seguido de Itraconazol durante 6 a 12 semanas para la infección aguda y de 12 a 24 meses para la infección crónica.^{2,8,11}

Anfotericina B por su acción fungicida, se considera aún como la primera elección terapéutica para infecciones sistémicas.^{2,5,11,35,36}

Actualmente con la formulación liposomal y la de dispersión coloidal de Anfotericina B, su uso clínico reduce los efectos adversos secundarios. La eficacia es similar a la del desoxicolato de Anfotericina y su uso en el país no es tan frecuente debido a su costo.^{35,36} El uso de los azoles como itraconazol también es recomendable en algunos casos.^{8,21}

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

1. Cuando el individuo se encuentre en una fase de deficiencia del sistema inmunológico, evitar la exploración de cavernas en donde supongamos la presencia del hongo.¹⁴
2. Prevenir la inhalación de esporas, alejándose de los sitios donde se encuentran las colonias de *Histoplasma capsulatum*. En algunos casos es posible identificar visualmente las colonias dentro de una caverna, ya que el hongo se manifiesta por capas de color blanco parecidas al algodón, que

corresponden a crecimientos de hifas del hongo mencionado, correspondiendo a las fases sexuales y asexuales del hongo en crecimiento.¹⁴

3. El uso de mascarillas ha sido considerado como una buena medida de prevención para la infección por *H. Capsulatum*. Sin embargo las mascarillas adquiridas en el mercado difícilmente garantizan protección frente a organismos tan pequeños, como lo muestran los resultados de las expediciones bioespeleológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México a Yucatán.¹⁴

Durante esta investigación se identificó que en el caso de utilizar mascarillas de miliporo, la respiración se hace difícil por el sudor y el movimiento del explorador, obligando al individuo por lapsos a separarse de la mascarilla, y entonces se ve expuesto a la inhalación de las esporas.¹⁴

En el caso que se haya evitado aspirar las esporas en el interior de la cueva, otra situación favorecedora para la infección por *H. Capsulatum* es que dichas esporas se encuentran en la ropa, equipo, cabello y piel; así que al quitarse el equipo o la ropa en el exterior de la cueva se esta propenso a

inspiran las esporas, o bien se corre el riesgo de que otra persona que este en contacto con la ropa o el equipo, pueda inhalar las esporas aun sin haber entrado a la cueva.¹⁴

Sólo se puede estar completamente aislado utilizando un equipo de respiración autónomo Self Container Breiting Autonomt (SCBA), con uso a presión positiva; aunque este artefacto sólo es efectivo por lapsos de tiempo muy cortos.¹⁴

No se debe confundir con el uso que algunos espeleólogos hacen de mascarillas o sistemas de filtrado de aire tipo Canister que se usan para evitar la inhalación de gases tóxicos letales como el CO₂ provocados por las grandes concentraciones de murciélagos en las cavernas.¹⁴

Otro tipo de mascarilla usado en la espeleología es el respirador de doble filtro que contiene coladores de carbono para detener partículas o macromoléculas residuales de humos y vapores como los de amonio, ocasionados también por la descomposición del material orgánico en las cavernas. Los puntos anteriores demuestran que no se puede confiar al 100% la salud a una mascarilla, pero queda a criterio del explorador su uso.¹⁴

4. Realizarse la prueba cutánea de intradermoreacción a histoplasmina para saber si hay alguna probabilidad de estar infectados por el hongo.¹⁴

En todos los casos es recomendable llevar un seguimiento médico a tiempo, antes de esperar situaciones sintomáticas o agravamientos.¹⁴

En cuanto a la infección de histoplasmosis con VIH, el tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA), es la forma más eficaz de prevenir las infecciones oportunistas ya que estos incrementan el número de linfocitos T CD4⁺ y disminuye la carga viral del VIH; no obstante, la profilaxis específica frente a las infecciones oportunistas sigue siendo útil en el caso de que el paciente no responda a estos tratamientos y continúe con disminución de linfocitos T CD4⁺ a cuentas menores de 100 CD4⁺ por milímetro cúbico. Cuando el TARAA mejoró la función inmunitaria a más de 350 células se ha considerado que puede suspenderse la profilaxis secundaria o primaria según sea el caso frente a las infecciones oportunistas.³⁷

Aunque no es posible evitar por completo la exposición a *H. capsulatum* en áreas endémicas, los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4⁺ <200/μL deben evadir actividades asociadas con un aumento de riesgo como levantar polvo del

suelo, limpiar gallineros, remodelar o demoler edificios antiguos y explorar cuevas. El itraconazol puede reducir la frecuencia de histoplasmosis en pacientes con infección avanzada por VIH, aunque no se han observado beneficios relacionados con la supervivencia.³⁷

III. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO:

Retrospectivo, descriptivo y analítico.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Expedientes clínicos del archivo del Hospital de Infectología del centro Médico Nacional La Raza con diagnóstico de Histoplasmosis y VIH/SIDA.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1) Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA e Histoplasmosis.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1) Pérdida del expediente.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- 1) Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de Histoplasmosis sin VIH/SIDA.

INSTRUMENTOS:

Formato de recolección de datos anexo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Muestra puntual integrada por los expedientes con diagnóstico de histoplasmosis encontrados en el archivo, del periodo de 1993 a 2003

DEFINICIONES OPERACIONALES

HISTOPLASMOSIS. Proceso infeccioso con síntomas variados, y que por estudio micológico haya cultivo con aislamiento de *Histoplasma capsulatum*.

SUJETO INFECTADO. En el que se identifique el cultivo positivo para *H. capsulatum*.

OPERACIONALIZACIÓN:

- 1) Se buscará en los archivos del Hospital de Infectología los expedientes de pacientes con diagnóstico de Histoplasmosis y VIH/SIDA.
- 2) Con la lista obtenida serán revisados en el expediente los datos clínicos, radiológicos y micológicos; y serán recopilados para su posterior manejo estadístico.

VARIABLES:

Dependiente. Factores sociodemográficos capturados del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de Histoplasmosis y VIH/SIDA.

Definición (d). operación (o). Estadística (e).

Edad

Definición (d). Edad (Tiempo transcurrido desde el nacimiento)

Operación (o). Señalada en el expediente clínico.

Estadística (e) Razón.

Género

D. Fenotipo determinado por el cromosoma Y, reconocido socialmente

O. Señalado por la exploración física

E. Razón

Ocupación

D. Actividades de trabajo

O. Mencionado en el expediente clínico

E. Razón

Preferencia sexual

D. Actividad sexual con qué género

O. Mencionado en el expediente clínico

E. Razón

Viajes a sitios endémicos de histoplasmosis

- D. Viajes alguna ocasión a sitios conocidos como zona endémica de histoplasmosis en la República
- O. Mencionado en el expediente clínico
- E. Nominal dicotómica

Infecciones agregadas

- D. Diagnóstico de infecciones agregadas y coincidentes con el diagnóstico de histoplasmosis, que hayan sido siempre confirmadas con reportes de laboratorio.
- O. Mencionadas en el expediente clínico y con reportes de laboratorio
- E. Nominal

Fecha de diagnóstico de VIH

- D. Tiempo en el que se conoció por ELISA y WB positivos a VIH
- Cuenta de CD4+ relacionados con el diagnóstico de histoplasmosis
- Carga viral para VIH de los recientes 6 meses
- Tratamiento recibido para el diagnóstico de histoplasmosis

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Estadística descriptiva, medidas de tendencia central.

ASPECTOS ÉTICOS

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo, se obtendrá información que se encuentra en los expedientes clínicos no se solicitará participación con consentimiento informado.

BASE DE DATOS

Formato de recolección

IV. RESULTADOS

Se hizo una revisión de los registros de pacientes con histoplasmosis y VIH/SIDA se encontraron 40 casos registrados de 1992 a 2003, de estos se recuperaron 16 expedientes de los cuáles se obtuvieron los siguientes datos:

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Con base en los resultados de los expedientes revisados, se observó que la mayoría de pacientes que presentaron histoplasmosis y SIDA fueron del sexo femenino (68.7%); con un promedio de edad de 33.6 años.

Tabla 1. Datos demográficos

Sexo	No. de Pacientes/ %
Femenino	11/ 68.7
Masculino	5/ 31.2
Preferencia Sexual	No. de Pacientes/ %
Heterosexual	11/ 68.7
Homosexual	3/ 18.7
Bisexual	2/ 12.5
Edad	Promedio
De 20 a 56 años	33.6

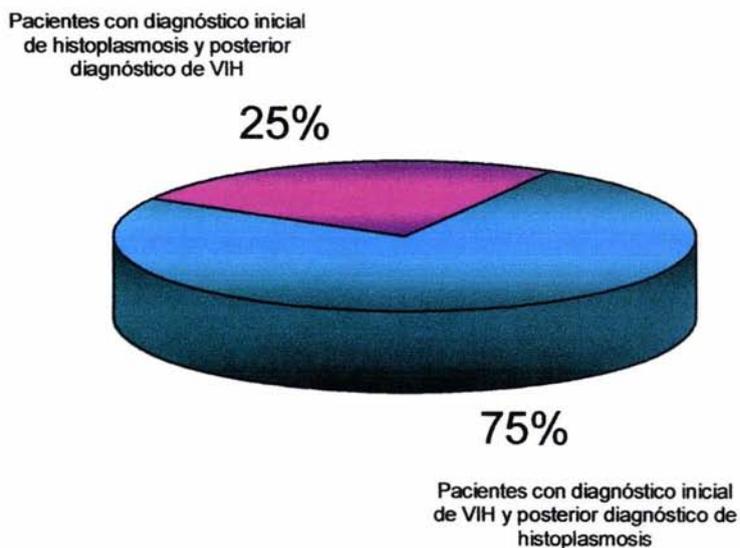
De los 16 pacientes estudiados un 31.2% fueron originarios del Distrito Federal, el 25% de Puebla y Veracruz; y el resto de diferentes estados, ver *Tabla 2*. La ocupación más frecuente fue como empleado, seguida de ama de casa; las demás como almacenista, auxiliar de enfermería, chofer de mudanza, cobrador, contador, empleada doméstica, estudiante, mensajero, obrero, odontólogo y taxista; presentaron 1 caso por ocupación, con estos datos no podemos concluir la influencia que el lugar de origen y la ocupación haya tenido con la posibilidad de contraer la infección de histoplasmosis. Aunque en 3 de los 16 casos reportados si mencionaron visitas a cuevas, grutas o a sitios considerados habitat de *Histoplasma capsulatum*.

Tabla 2. Antecedentes epidemiológicos

Antecedentes epidemiológicos (visitas)	Lugar de origen	Ocupación	No. de Pacientes/ %
Visitas a USA	Puebla y Michoacán	Hogar/ Cobrador	2/ 12.5
Viajes a Cuernavaca	Distrito Federal	Taxista	1/ 6.2
Convivencia con pavos, pollos y palomas	Hidalgo	Auxiliar de enfermería	1/ 6.2
Visitas zonas arqueológicas, grutas y cuevas en Oaxaca, Querétaro y Yucatán	Estado de México	Odontólogo	1/ 6.2

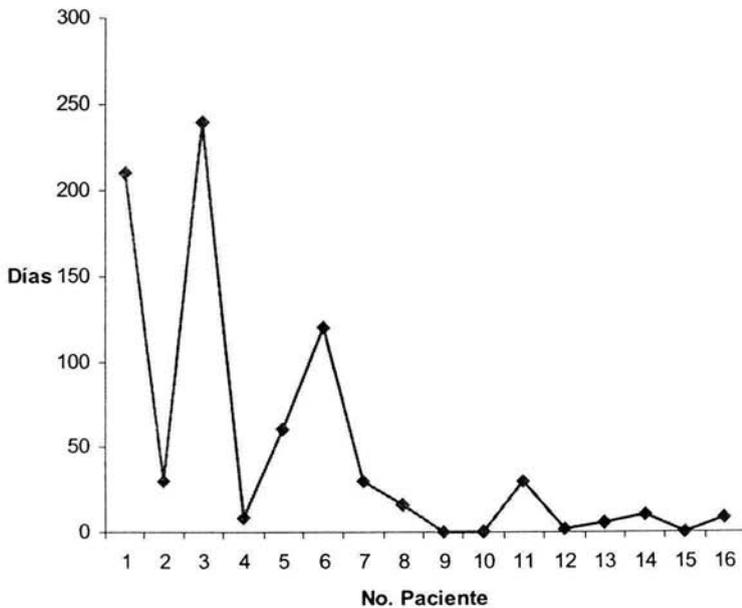
Con respecto a los diagnósticos, se encontró que fue diagnosticado primero la infección por VIH en mayor porcentaje que la histoplasmosis, ver *Tabla 3*.

Gráfico 1. Fecha de diagnóstico.



El tiempo para la conclusión diagnóstica hacia histoplasmosis en relación con la aparición de las primeras manifestaciones clínicas guardó correspondencia con el tipo de datos clínicos, con un tiempo promedio para el diagnóstico de 71.4 días (2.83 meses) y en un caso llegó a varios meses. También se encontró que en algunos casos los pacientes no presentaron manifestaciones clínicas previas al diagnóstico.

Gráfico 2. Tiempo de diagnóstico después de las primeras manifestaciones clínicas.



Con respecto a las infecciones agregadas se observó candidosis bucofaringea y neumonía por *P. carinii* en mayor porcentaje, seguido por tuberculosis, neoplasias como sarcoma de Kaposi, parasitosis como Toxoplasmosis y criptosporidiosis y otras infecciones virales.

Tabla 3. Infecciones agregadas durante el diagnóstico de histoplasmosis.

Infecciones agregadas	No. De Pacientes/ %
Candidosis bucofaringea	5/ 31.2
Neumonía por <i>P. carinii</i>	5/ 31.2
Criptosporidiosis no especificada	2/ 12.5
Herpes zoster	2/ 12.5
Linfoma no Hodgkin	2/ 12.5
Tuberculosis ganglionar y miliar	2/ 12.5
S. Kaposi cutáneo	1/ 6.2
Toxoplasmosis cerebral	1/ 6.2

Los porcentajes más altos para las diversas manifestaciones clínicas fueron las siguientes: en piel: lesiones eritematovioláceas y pápulas con necrosis central. En mucosas se encontraron lesiones rojovioláceas y vesiculares. En área pulmonar se observó con mayor frecuencia disnea, seguido de cianosis. En 10 de los pacientes se reportó fiebre constante y hepatomegalia. A la exploración física se descubrió linfadenopatías cervical. De lo reportado en los expedientes se

encontrón que 10 de los pacientes analizados presentaron tos de diferentes tipos: húmeda, seca, con expectoración hialina y con esputo mucoide, ver *Tabla 4*.

Tabla 4. Datos clínicos relacionadas al diagnóstico de histoplasmosis.

Manifestaciones	No. de Pacientes/ %
Piel	
Lesiones eritematovioláceas	9/ 56.2
Pápulas con necrosis central	5/ 31.2
Pústulas	2/ 12.5
Vesículas	1/ 6.2
Petequias confluentes	1/ 6.2
Mucosas	
Lesiones rojovioláceas	1/ 6.2
Vesículas	1/ 6.2
Pulmonares	
Diseña	5/ 31.2
Cianosis	3/ 18.7
Visceromegalias	
Hepatomegalia	10/ 62.5
Esplenomegalia	3/ 18.7
Linfadenopatías	
Cuello	6/ 67.5
Inguinales	1/ 6.2
Linfadenopatía Múltiple	1/ 6.2
Tos	
Húmeda	5/ 31.2
Seca	3/ 18.7
Con expectoración hialina	1/ 6.2
Con esputo mucoide	1/ 6.2
Fiebre mayor de 38 °C	
Constante	10/62.5
Intermitente	6/37.5

Los valores de la biometría hemática reflejan que un alto porcentaje de los pacientes reportaron anemia, trombocitopenia y en la mitad de los pacientes se observó leucopenia y neutropenia.

Grafico 3. Evaluación de hemoglobina en relación con el diagnóstico de histoplasmosis.

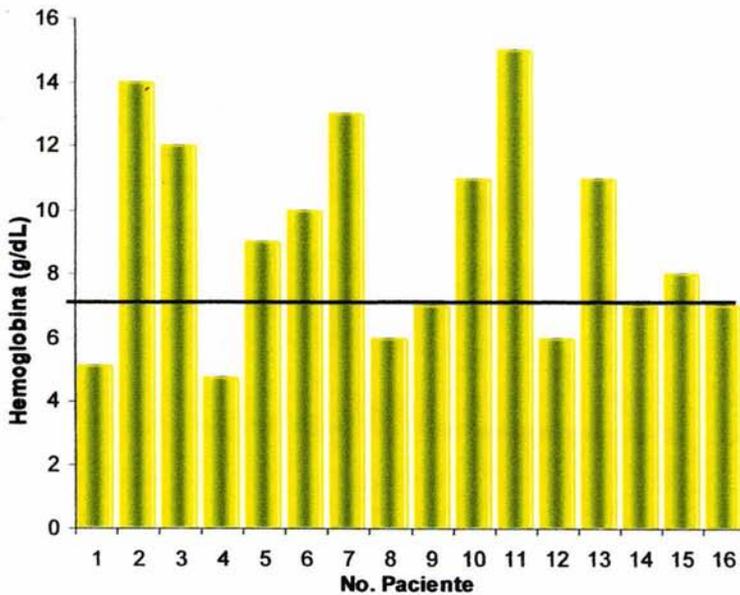
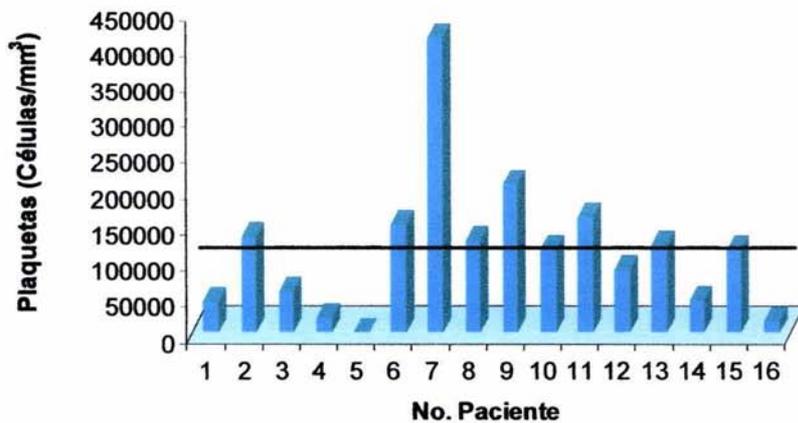
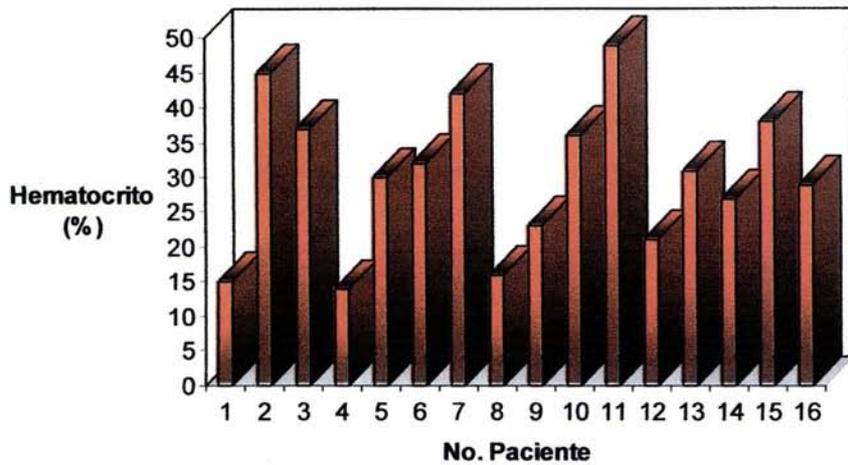


Grafico 4 y 5. Evaluación de hematocrito y plaquetas en relación con el diagnóstico de histoplasmosis.



El análisis de la química sanguínea refleja valores normales en la mayoría de los parámetros para todos los pacientes.

El análisis de perfil hepático muestra que los valores de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) estuvieron por encima de lo normal, al igual que la concentración de fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica (DHL); así como bilirrubinas.

Tabla 4. Datos de Laboratorio en el análisis de perfil hepático en relación con el diagnóstico de histoplasmosis.

Paciente	AST/ALT (u/L)	DHL (u/L)	BT/BD (mg/dL)	PT (g/dL)
1	50/20	4226	2.7/1.5	6.6
2	28/23	171	0.5/0.1	S/D
3	60/44	376	0.7/0.2	S/D
4	32/14	212	2.11/1.19	6.6
5	44/18	2820	0.9/S/D	6.2
6	193/179	921	1.5/0.9	S/D
7	29/26	99	0.3/0.1	S/D
8	39/43	246	0.4/0.5	S/D
9	273/172	137	10.8/3.7	S/D
10	34/49	123	1.8/0.8	S/D
11	34/20	187	S/D	S/D
12	32/14	212	2.11/1.19	6.6
13	209/75	1280	0.5/0.3	5.0
14	226/104	1309	0.2/0.1	7.1
15	170/83	283	2.1/1.3	15.4
16	51/36	168	1.0/0.6	5.4

S/D. Sin datos

Se realizó mielocultivo y hemocultivo en los 16 casos, de los cuales 8 mielocultivos y 6 hemocultivos tuvieron crecimiento de *Histoplasma capsulatum*. Dentro del protocolo de estudio y debido a las manifestaciones clínicas, a 13 de 15 pacientes se les practicó biopsia de las cuales 5 correspondieron a piel, encontrando en ellas levaduras intracelulares. La tinción de Giemsa fue utilizada con mayor frecuencia para el diagnóstico histopatológico de histoplasmosis. Otras tinciones como PAS y de Gomori Grocott fueron también utilizadas.

Tabla 5. Histopatología.

Datos histopatológicos compatibles con el diagnóstico de Histoplasmosis	
Biopsia	No. de Pacientes/ %
Piel	4/ 25
Ganglio	3/ 18.7
Hepática	3/ 18.7
Otros	3/ 18.7
Tinción	No. de Pacientes/ %
Giemsa	5/ 31.2
Wright	1/ 6.2
Pas	1/ 6.2
Hallazgos	No. de Paciente/ %s
Levaduras intracelulares	5/ 31.2

Los datos radiológicos que se observaron con mayor porcentaje fueron infiltrados bilaterales micro y macronodulares, seguido de opacidad difusa bilateral y derrame pleural en menor proporción.

Tabla 6. Datos radiológicos.

Hallazgos	No. de Pacientes/ %
Infiltrados bilaterales micro y macronodulares	9/ 56.2
Opacidad difusa bilateral	3/ 18.7
Derrama pleural	3/ 18.7
Patrón reticular bilateral	2/ 12.5
Infiltrados alveolointerstial	1/ 6.2
Calcificaciones hiliares bilaterales	1/ 6.2
Lesiones granulares difusas	1/ 6.2

El tratamiento antimicótico más usado fue la anfotericina B y dependiendo de la evolución clínica cuando fue posible el tratamiento de sostén fue a base de Itraconazol en algunos casos y otros fueron tratados con fluconazol.

Tabla 7. Tratamientos antimicóticos.

Tratamiento antimicótico para histoplasmosis				
Fármaco	No. de Pacientes	Dosis acumulada	Promedio	Tiempo de Tratamiento
Anfotricina B	11	50 a 1530mg	558.63mg	4 días a 4 meses
Fármaco	No. de Pacientes	Dosis inicial	Dosis final	Tiempo de Tratamiento
Itraconazol	7	100mg	400mg	2 a 6 meses
Fluconazol	6	100mg	600mg	3 a 30 días

Y el tratamiento antirretroviral más utilizado fue la combinación de AZT, 3TC y Saquinavir. Además de que la cuenta de células CD4⁺ muestra que los 15 pacientes que reportaron dicho conteo, se encontraban con un gran deterioro a nivel inmunológico.

Tabla 8. Tratamiento Antirretroviral y cuenta de CD4⁺

Tratamiento vs VIH/SIDA	No. de Pacientes/ %	Cuenta de CD4 ⁺
AZT/ 3TC/ SQV	2/ 12.5	50 220
AZT/ DDI/ Indavir/ Ritonavir	1/ 6.2	201
AZT/DDI	1/ 6.2	230
AZT/ DDI/ NVP	1/ 6.2	82
Estavudina/ Lamivudina	1/ 6.2	200

Se encontró en los expedientes el reporte de la fecha de diagnóstico de carga viral en 8 pacientes de los 16 analizados.

Tabla 9. Carga Viral

Fecha de Diagnostico de Carga Viral	No. de Copias
Abril 2002	594,000
Julio 2001	750,000
Marzo 2000	22,900
Mayo 2000	750,000
Julio 2000	59,000
Septiembre 1998	39,000
Octubre 2002	412,000
Diciembre 2001	674,000

De los 16 pacientes analizados en 5 casos hubo buena respuesta al tratamiento antifúngico así como al antirretroviral, por lo que se reportó mejoría en el estado general en el expedientes, los 11 restantes fallecieron. La principal causa de la defunción fue histoplasmosis y VIH/SIDA.

Tabla 10. Evolución Clínica

Evolución	No. de Pacientes/ %
Defunción	11/ 68.7
Mejoría	5/ 31.2

V. DISCUSIÓN

La histoplasmosis es una enfermedad micótica transmitida por inhalación del hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, que no se transmite de persona a persona. En general y ante un nuevo caso, se plantea la pregunta si se trata de reactivación o de infección de novo. El factor de riesgo más importante ha sido el contacto con áreas endémicas y recientemente con zonas de construcción o remodelación. En un hospedero normal las infecciones en un alto porcentaje son asintomáticas. La severidad de la enfermedad se correlaciona con la cantidad de organismos que son inhalados y con el estado inmunológico del receptor. Los neutrófilos tienen la acción destacada de la defensa primaria contra la infección, en forma crucial los linfocitos CD4⁺ lo tienen por su lado, así que la disminución de estas células incrementa la susceptibilidad de los individuos en etapa de SIDA para desarrollar formas diseminadas y severas de la infección por *Histoplasma capsulatum*.

En este análisis se encontró la relación en razón hombre mujer de 1:2, lo que es diferente a los datos reportados en la bibliografía, donde se indica que la razón en cuanto al sexo es mayor en hombres que en mujeres,^{1,18} esto probablemente es debido a que muchas mujeres se encuentran a la cabeza de la familia y en los recientes 20 años desempeñan trabajos que antes sólo realizaban los hombres, además de realizar viajes con mayor frecuencia; por lo tanto, el grado de

exposición al agente infectante así como a contraer la infección por *H. capsulatum* es igual que en los hombres. El promedio de edad fue de 33.6 años, donde no identificamos diferencias con lo reportado en la literatura.^{1,18} probablemente basado en que la evolución de la inmunodeficiencia adquirida por VIH manifiesta la presencia de infecciones oportunistas después de varios años de infección.

Con respecto a la infección de histoplasmosis y SIDA, en este caso se encontró que los pacientes procedieron de zonas endémicas sólo en un 25%, lo que indica que la histoplasmosis no pudo ser adquirida en zonas denominadas endémicas según la literatura;^{1,2,5,12,15} por lo que se podría inferir que hubo primoinfección y que la reactivación o la infección se vio favorecida por el inmunocompromiso, de acuerdo con el número de células CD4⁺; por lo tanto el estudio reflejó que la enfermedad se puede adquirir en zonas que no necesariamente son habitat de *Histoplasma capsulatum*, ni se relaciona con visitas a este tipo de lugares y mucho menos a una ocupación específica.^{5,14} Sin embargo cabe mencionar que los murciélagos no sólo permanecen en las zonas endémicas, sino que también se desplazan hacia diferentes lugares puesto que se conoce la habilidad que tienen para vivir y habitar en zonas no precisamente endémicas y el guano puede propagarse de igual forma hacia otros estados además de que la infección se propaga por vía aerógena,^{5,14} esto pudo suceder en el casos del paciente que realizaba viajes frecuentes a Cuernavaca, aunque se desconoce que lugar

específicamente visitaba, hay que recordar que el estado de Morelos colinda con el estado de Guerrero que sí es considerado como zona endémica en México.

En relación con los diagnósticos de histoplasmosis y SIDA, con los datos obtenidos podemos concluir que en el 25% de los casos el motivo de hospitalización fueron las manifestaciones clínicas de histoplasmosis asociado en un hospedero inmunocomprometido por VIH, donde además de la histoplasmosis que fue la razón de análisis de este estudio; se reportaron otras infecciones agregadas como: candidosis bucofaringea y neumonía mixta por *P. carinii*, que se deben al grado de inmunodeficiencia que presentó el paciente y a la relación con el estadio inmunológico en el que se encontraron,^{20,24,38} ya que la literatura reporta que: desde 1987, la histoplasmosis está incluida entre las infecciones oportunistas marcadoras de SIDA y que su incidencia entre los seropositivos al VIH varía de una región a otra.⁶

La enfermedad infecciosa tiene diferentes formas de manifestación

1. Histoplasmosis pulmonar aguda
2. Fibrosis y granulomatosis mediastinal
3. Histoplasmosis
4. Histoplasmosis pulmonar crónica
5. Histoplasmosis pulmonar diseminada

- aguda
- subaguda
- crónica

Los datos clínicos encontrados en piel, en su mayoría estuvieron relacionadas al diagnóstico de histoplasmosis, las lesiones cutáneas más frecuentes aparecen en forma de brote eritematoso generalizado, con lesiones maculo papulares en cara, tronco y extremidades. Otras manifestaciones también lo fueron las características halladas en pulmones, hígado y ganglionares ya que son sugestivas de histoplasmosis, sin olvidar que es necesario hacer diagnóstico diferencial con tuberculosis pulmonar o sistémica. La fiebre constante y las infecciones oportunistas reportadas, destacan el inmunocompromiso existente relacionado con la infección con VIH y la etapa de SIDA, de tal forma que el espectro clínico es amplio y depende fundamentalmente del total de linfocitos CD4⁺ incrementando la mortalidad en forma muy relacionada.

La biometría hemática reflejó que los pacientes presentaron anemia y trombocitopenia en su mayoría, esto se observó debido a que los valores de la mayoría de los parámetros se encontraban por debajo del valor normal, en cuanto a la anemia se infiere que los pacientes que presentaron valores normales de hemoglobina pueden haber sido debido a transfusiones previas por el tiempo de

evolución del SIDA; y para el caso específico de neutropenia y leucopenia se observa que los valores por debajo de los normales se presentaron en la mitad de los pacientes. Todo esto a causa del inmunocompromiso puesto que la infección por VIH conlleva a anemia así que la infección aguda, la replicación viral y la infección por *histoplasma capsulatum* llevaron a una disminución en la producción de células en médula ósea.

En infecciones agudas es común encontrar anemia, leucopenia, trombocitopenia y marcadas anormalidades morfológicas en las células rojas, aunque en otros casos la médula ósea es hiperplásica, los cambios en la sangre son muy variables. En el caso de la infección por VIH los niveles de eritropoyesis están alterados llegando a la inefectividad, si se adiciona una infección intracelular con predominio del sistema monocito macrófago como lo es la histoplasmosis es una causa adicional al compromiso de la médula ósea, así podemos encontrar que el número de linfocitos por la infección de VIH es disminuida, que los neutrófilos se encuentran inmaduros e infectados por *Histoplasma capsulatum* lo que contribuye a una respuesta medular que recuerda la mielofibrosis, sin dejar de lado el señalamiento de la deficiencia de folatos o de vitamina B12 secundaria a falta de aporte o en forma intrínseca por los cambios de la mucosa gástrica y los medicamentos que causan disminución de la médula ósea que también causan disminución de los niveles de hemoglobina.

Por otro lado está el número de plaquetas que a medida que la enfermedad progresa evoluciona esta a la hipofunción plaquetaria; la falla más constante es debido a que una proporción importante de plaquetas es secuestrada en el bazo.

Los valores de la Química Sanguínea no fueron determinantes para señalar alguna relación entre el diagnóstico y la enfermedad con histoplasmosis y VIH/SIDA.

Los datos reportados del perfil hepático indican valores elevados para AST, ALT, fosfatasa alcalina, DHL puesto que se sabe que elevan en todos los padecimientos que afectan en forma aguda a los eritrocitos, riñón, hígado, pulmones, piel, etc, la isoenzima 1 o $\alpha 1$ está presente en concentraciones altas en los eritrocitos y corteza renal y la isoenzima 5 o $\gamma 2$, en el hígado; y bilirrubinas^{4,18,40}, en este último parámetro se puede considerar que el aumento es debido al uso de la terapia antirretrovira, la literatura se informa que el uso de este tipo de fármacos puede incrementar dichos niveles.²⁹ Y se encuentran valores disminuidos para albúmina y proteínas totales, esto es debido a la deficiencia eritrocitaria, al estado nutricional del pacientes e insuficiencia renal.⁴⁰

La deshidrogenasa láctica se encuentra elevada, probablemente como reflejo de la mielopoyesis inefectiva, los niveles de fosfatasa alcalina se encuentran también incrementados por el proceso inflamatorio hepático.

Las enzimas demostrables en el suero no ejercen generalmente en la sangre ninguna función biológica, y su liberación y paso a la sangre resulta de la destrucción celular, como en el caso de (lactato deshidrogenasa) DHL, cuyo incremento puede ser debido a hemólisis o a consecuencia de lesiones de la membrana celular en las enfermedades inflamatorias. Las enzimas a las que se puede asignar una función específica en la sangre, son llevadas y actúan en realidad en otros puntos. Mientras que estas alteraciones patológicas son reveladas generalmente por una menor actividad enzimática, en cambio, las enzimas sin función en la sangre se caracterizan por una mayor actividad en los estados patológicos. Como estas enzimas proceden de las células de órganos enfermos, el conocimiento del órgano da especificidad de las distintas enzimas del suero es de capital importancia. Con frecuencia las diversas isoenzimas se distinguen también por su origen en distintos órganos.

La lactato deshidrogenasa no es órgano específica puesto que está aumentada en el suero, lo mismo en las enfermedades del hígado, que de la musculatura, de las células de la sangre y de otros órganos.

De la DHL se conocen 5 isoenzimas, la número uno es conocida como la deshidrogenasa del ácido alfa hidroxibutírico, las isoenzimas 1 y 2 están aumentadas sobre todo en las enfermedades de los hematíes y en el infarto de miocardio, la isoenzima 5 en las enfermedades del hígado, mientras que en las lesiones de la musculatura esqueléticas las cinco isoenzimas aumentan.

Por lo anteriormente mencionado, podemos identificar que en varios casos de los informados en este trabajo y en otros en la literatura se ha identificado a la DHL como un hallazgo de laboratorio coincidente en el diagnóstico de histoplasmosis y que orienta al clínico y es que en general sabemos que ningún resultado de laboratorio resuelve todas las interrogantes clínicas. La mayoría de los resultados deben ser interpretados en conjunto con otros informes dentro del contexto del estado general de salud antes de poder hacer cualquier conclusión.

La subpoblación de linfocitos CD4⁺ marcó claramente el estado inmunológico severo en el que se encontraba el paciente, a pesar de que los valores fueron muy variados (el mínimo de 48 células y el máximo de 282) fueron determinantes para situar al paciente en el estadio C3^{22,31}

Se observó que el método diagnóstico de mayor apoyo fueron los aislados de *histoplasma capsulatum* de mielocultivos, así como las biopsias de piel, donde se observaron las células y estructuras que identifican a *H. capsulatum* (levaduras), por lo que coincide con los reportes de la literatura revisada donde se señala que la mayoría de los cultivos positivos son los provenientes de médula ósea; en el 75% de los casos. Los hemocultivos son positivos en un 50%-70% de los pacientes usando la técnica de centrifugación-lisis y que los cultivos de sangre son positivos en el 10-70% de los casos; aunque este cultivo último no se realizó en ninguno de los 16 casos estudiados.^{4,19}

Los hallazgos radiológicos corresponden a los descritos en la literatura para el diagnóstico de histoplasmosis como: infiltrados bilaterales micro y macronodulares, opacidad difusa bilateral, derrama pleural, patrón reticular bilateral, infiltrados alveolointersticial, calcificaciones hiliares bilaterales y lesiones granulares difusas.³⁴

Anfotericina B fue el tratamiento utilizado durante la hospitalización y en forma ambulatoria se administró itraconazol, esto fue a criterio del médico tratante y del grado de severidad de histoplasmosis.

Para el tratamiento contra el VIH, la terapia antirretrovirica más utilizada fue la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleosidos y un inhibidor de proteasas, al respecto debemos destacar la inferencia de que no hubo una buena respuesta antirretrovirica ya que los pacientes presentaban carga viral elevada y linfocitos CD4⁺ disminuidos; además de la infección por histoplasmosis.

Los 11 pacientes que fallecieron se encontraban con menos de 50 células CD4⁺ condición inmunológica que no favoreció la adecuada respuesta al tratamiento antifúngico. Además como consecuencia del compromiso inmunológico se encontró la interacción con otras infecciones oportunistas.

V. CONCLUSIONES

De los 16 casos analizados, la infección por histoplasmosis y VIH/SIDA fue más frecuente en mujeres que en hombres, y no necesariamente son provenientes de zonas endémicas, puesto que el Distrito Federal tuvo el mayor número de casos. La edad en la que se puede adquirir esta infección es durante la edad productiva sin importar la preferencia sexual.

Las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio corresponden a la infección por histoplasmosis como: lesiones eritematovioláceas y papulas con necrosis central, visceromegalias, anemia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, valores elevados de: AST, ALT, ALP, DHL y bilirrubinas y disminución de linfocitos CD4⁺.

Las manifestaciones clínicas como ha sido mencionado, son diferentes en cada paciente, circunstancia que no hace fácil el diagnóstico, y que para hacerlo en general se requiere de contar con el aislado fúngico de *Histoplasma capsulatum*, el cual como sabemos crece en forma lenta y podemos tener datos microbiológicos orientadores en un tiempo de hasta dos semanas. Por otro lado está el hecho de que los pacientes estén recibiendo profilaxis antifúngica con

alguno de los triazoles como itraconazol y esto hace que se modifique la evolución del proceso infeccioso y como consecuencia el crecimiento fúngico en laboratorio.

El diagnóstico de mayor apoyo fue el mielocultivo y las biopsias de piel. Y el tratamiento de elección es anfotericina B y la terapia antirretroviral combinada.

VI. ANEXOS

A. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Nombre:		Expediente:	
Lugar de nacimiento:		Sexo: F M	Edad:
Preferencia Sexual:		Fecha de Dx de VIH:	
Infecciones agregadas: Apartado a:			
Visitas a cuevas o grutas: N S :			
Ocupación:	Fecha de Dx de Histoplasmosis:		
Tiempo de diagnóstico después de las primeras manifestaciones:			
Manifestaciones clínicas: Piel:			
Mucosas:			
Pulmonares:			
Fiebre:			
Esplenomegalia:		Hepatomegalia:	
Linfadenopatías:		Tos:	
Otros:			
Datos de Laboratorio:			
BH: Hb _____ Ht _____ VGM _____ HGM _____ CMHG _____			
CHCM _____ RDW _____ ERI _____ RET _____ VSGM _____			
LEU _____ Plaquetas _____ MON _____ LIN _____ BAS _____			
NEU _____ Bandas _____ Mielocitos _____ Metamielocitos _____			
Segmentados _____			
QS: Glu _____ BUN _____ Urea _____ Cret _____ A. Uri _____ Col _____			
TRI _____			
Perfil Hepático: TGP _____ TGO _____ FA _____ BD _____ BI _____			
BT _____ DHL _____ ALB _____ PT _____			
A. Uri _____			
Cultivos: Hemo__ Mielo__ Urocultivo__ Otros: Apartado b			
CD4: _____ Fecha de Dx de Carga viral: _____ Otros: _____			
Datos radiológicos:			
Bipsias:	Piel	Ganglio	Hepática
Otras:			
Datos Histopatológicos: Apartado c:			
Tinciones:	Giemsa	Wright	Gomori groccot PAS
Tx antimicótico:		Dosis:	Tiempo:
Tx antirretroviral:		Dosis:	Tiempo:
Complicaciones: SNC:			
Otras:			
Evolución:	Buena Respuesta Clínica	Defunción:	

B. APARTADOS:

a:

1. Candidosis
2. Esporotricosis
3. Amibiasis
4. P. carinii
5. Toxoplasmosis
6. Tuberculosis
7. S. Kaposi
8. Linfoma
9. Criptosporidiosis

b:

1. Piel
2. Ganglios
3. Hepática
4. LCR

c:

1. Infiltrados
2. Esporas
3. Levaduras

VII. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Bonifaz, A. Micología Médica Básica. Méndez Editores. 2ª Edición. 2002:257-273
- 2) Guzmán Arriaga Carolina: Aislamiento de *Histoplasma capsulatum* y Estudio de la reactividad cutánea hacia la Histoplasmina en la zona Ecoturística de Carrizal, Veracruz. México D. F. Universidad Nacional Autónoma de México: 2001. Tesis para obtener el Título de Química Farmacéutica Bióloga.
- 3) Arenas, R. Micología Médica ilustrada. 2ª Edición. Mc Graw Hill: 2003:2001-208
- 4) Vathesatogki P, Goldenberg R, Parsey M. Pulmonary and Critical Care Pearls: A 27-Year-Old HOV-Infected Woman With Severe Sepsis and Pulmonary Infiltrates. Chest. Vol 123 (1). January 2003: 1-5
- 5) Histoplasmosis. Antecedentes. <http://caibco.ucv.ve/Vitar/VitaeDiez/Articulos/Micologia/Histoplasmosis/ArchivosHTML/Antecedentes.htm>
- 6) Hamilton, A. J. Serodiagnosis of histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and penicilliosis mameffeii; current status and future trends. Med Mycol. Vol 36 (6). December 1998: 351-364
- 7) Mawhorter S. D., Curley G., Krush E. D., Faver E. C. Prostatic and Central Nervous System Histoplasmosis in an Immunocompetent Host: Case Report and Review of the Prostatic Histoplasmosis Literature. Clin Infect Dis. 2000; 30: 595-598
- 8) Klein N. C., Cunha, Burke A. New Antifungal drugs For Pulmonary Mycoses. Chest 1996; Vol: 110 (2). 525-532
- 9) Wheat L. J., Chetchotisakd P., Williams B., Connolly P., et al. Factors associated with Severe Manifestations of Histoplasmosis in AIDS. Clin Infect Dis. 2000; 30:877-881
- 10) Karimi K, Wheat J, Connolly GC, Jajeh R et al. Differences in Histoplasmosis in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome in the United States and Brazil. J Infect Dis. 2002; 186:16655-60
- 11) Histoplasmosis. http://www.doctorfungus.com/mycoses/human/histo/histo_in dex.htm

- 12) Histoplasma species. <http://www.doctorfungus.com/thefungi/Histoplasma.htm>
- 13) Jensen, H.E., Schonheyder, H, C., Hotchi, M., Kaufman, L. Diagnosis of systemic mycoses by specific immunohistochemical test. APMIS. Vol 104 (4). April 1996: 241- 258
- 14) Escuela Nacional de Espeleología. Comité Nacional de Capacitación. Cruz Roja Mexicana. <http://www.geocities.com/Yosemite/Trails/7943/histo.pdf>
- 15) Distribución geográfica de *H. capsulatum*. <http://caibco.ucv.vc/Vitae/VitaeDiez/Articulos/Micologia/Histoplasmosis/ArchivosHTML/Avances.htm>
- 16) Histoplasmosis. Clínica de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay. <http://www.infecto.edu.uy/espanol/evisiontemas/tema4/histotema.htm>
- 17) Wallace JM. The Role of Bronchoscopy in pulmonary Mycoses: Part 1: Endemic Mycoses and Cryptococcus neoformans. J. Bronch. 2001; Vol: 8(2).114-122
- 18) Couppié P, Sobesky M, Aznar C, Bichat S, et al. Histoplasmosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome a Study of Pronostic Factors. Clin Infect Dis. 2004; 38: 134-8
- 19) Wheat J. M. D. Histoplasmosis: Experience during Outbreaks in Indianapolis and Review of the Literature. Medicine (Baltimore) 1997; Vol: 76 (5). 339-354
- 20) Burke D. G., Emancipator S. N., Smith M. C., Salata R. A. Histoplasmosis and Kidney Diseases in Patients with AIDS. Clin Infect Dis. 1997; 25:281-4
- 21) Arathoon, Eduardo G. Clinical efficacy of echinocandin antifungals. Curr Opin Infect Dis. Vol 14 (6). December 2001: 685-691
- 22) La infección del VIH-SIDA, resumen. National Institute of allergy and Infectious Diseases;2001 www.niaid.nih.gov/publications/espanol/htm
- 23) Epidemiología de la histoplasmosis en cuba. <http://caibco.uvc.vc/vital/vitae/VitaeNueve/Articulos/Micologia/Histoplasmosis/ArchivosHTML/pagina4.htm>
- 24) Logan, P. M., Finnegan M. M. Pulmonary complications in AIDS: CT Appearances. Clin Radiol 1998; Vol: 53 (8). Agust 1998: 567-573

- 25) Osborne G. E. N., Taylor C., Fuller L. The management of HIV-related skin diseases Part I: Infections. *Int J STD AIDS*. 2003; Vol: 14 (2) 78-88
- 26) Rodríguez G, Ordoñez N, Motta A. Histoplasma capsulatum var capsulatum with cutaneous nerves in patients with disseminated histoplasmosis and AIDS. *B J Dis*. 2001; 144:205-207
- 27) [http://www.imbiomed.com.mx/Innsz/Nnv45n1/espanol/Wnn3\]-08.html](http://www.imbiomed.com.mx/Innsz/Nnv45n1/espanol/Wnn3]-08.html)
- 28) Brain, B. The Haematological features of HIV Infection. *Br J Haematol*. Vol 99(1). October 1997:1-8
- 29) Los análisis de sangre: una herramienta útil control del VIH. (Tablas de exámenes comunes y rangos de normalidad). Abril 2001. [http://: www. Thebody.com/nmai/ espanol/hematico.html](http://www.Thebody.com/nmai/espanol/hematico.html)
- 30) Kauffman A. C. Fungal Infections in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2001;33: 550-555
- 31) Dr. Eduardo Savio. Epidemiología, criterios diagnósticos y consideraciones clínico terapéuticas. Sociedad de cirugía de Uruguay, 1997 <http://www.cirurgia-uy.com/Revista2/art13.htm>
- 32) Deficiencia del sistema inmunológico. VIH-SIDA <http://www.presidencia.gub.uy/decretos/DEFICIENCIA%20DEL%20SISTEMA%20INMUNOLOGICO%20VIH.doc>
- 33) Grant. A. D, De Cock, Kevin M. HIV infection and AIDS in the developing world. *Br Med J*. Vol 322 (7300). June 16, 2001:1475-1478
- 34) Mc Kinsey D. S., Spiegel R. A., Hutwagner L., Stanford J., et al. Prospective Study of Histoplasmosis in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Incidence, Risk Factors, and Pathophysiology. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 1195-1203
- 35) Robinson R. F., Nahata M. C. A comparative review of conventional and lipid formulations of amphotericin B. *J Clin Pharm Ther*. Vol 24 (4). August 1999: 249-257
- 36) Boogaerys M., Maertens J. Clinical Experience with Itracinazole in Systemic fungal Infections. *Drugs*. Vol 61. Supplement 1. 2001: 39- 47

- 37) Spa. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Rev Panam Salud Publica. Vol 10(2). August 2001:125-139
- 38) Infección por VIH y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Recinto de ciencias Médicas, Universidad de Puerto Rico. 2002 www.iladiba.com.co/upr/1999/No41999/HTm/SIDA
- 39) López Martínez, Rubén. Las micosis en la época del sida. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. Vol: 38 (6).Noviembre-Diciembre 2000:421-423
- 40) Krupp M, Chatton M, Werdergar D. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 21ª edición. El Manual Moderno. 1986:1112-1118