

Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí

Caracterización clínica de pacientes VIH/sida con diagnóstico de histoplasmosis y criptococosis hospitalizados en el Instituto Pedro Kourí. 2008-2012.

Autor: Dr. Lukoki Nsumbu

Tutores: Dr. Juan Carlos Millán Marcelo
Dr. Manuel Díaz Jidy DrC.

Asesores: Dra. Madelyn de la Caridad Garcés Martínez MsC.
Dra. Marta Castro Peraza MsC.

Trabajo para optar por el título de Máster en Infectología y enfermedades tropicales

La Habana, 2014

Tabla de Contenido

I. INTRODUCCION	1
II. MARCO TEÓRICO	4
II.1 Sida	4
II.1.1 Definición	4
II.1.2 Epidemiología	4
II.1.2.1 Epidemiología a escala mundial	4
II.1.2.2 Estrategia Mundial contra la epidemia	5
II.1.2.3 Historia Natural de Sida	6
II.2 INFECCIONES OPORTUNISTAS	8
II.2.1 Generales	8
II.2.2 Micosis profundas	9
II.3 HISTOPLASMOSIS	10
II.3.1 Definición	10
II.3.2 Sinonimia	10
II.3.3 Antecedentes históricos	10
II.3.4 Etiología	11
II.3.5 Clasificación taxonómica	11
II.3.6 Hábitat.	12
II.3.7 Factores predisponentes	12
II.3.8 Morfología	13
II.3.9 Epidemiología	14
II.3.9.1 Distribución geográfica	14
II.3.9.2 Transmisión	14
II.3.9.3 Período de incubación	14
II.3.9.4 Edad y sexo	14
II.3.9.5 Color de la piel	14
II.3.9.6 Ocupación	15
II.3.9.7 Histoplasmosis en Cuba	15
II.3.10 Patogenia	15

II.3.11 Manifestaciones clínicas	16
II.3.11.1 Clasificación.....	16
II.3.11.2 Infección pulmonar aguda.....	18
II.3.11.3 Infección pulmonar crónica	18
II.3.11.4 Infección diseminada	19
II.3.11.5 Histoplasmosis	20
II.3.12 Diagnóstico	20
II.3.12.1 Examen microbiológico.....	20
II.3.12.2 Examen radiológico	21
II.3.13 Tratamiento de micosis sistémicas	22
II.3.14 Tratamiento de histoplasmosis	22
II.4 CRIPTOCOCOSIS	24
II.4.1 Definición	24
II.4.2 Sinonimia	24
II.4.3 Antecedentes históricos.....	24
II.4.4 Etiología.....	25
II.4.5 Taxonomía.....	25
II.4.6 Hábitat	26
II.4.7 Factores predisponentes y de virulencia	26
II.4.8 Morfología.....	28
II.4.9 Epidemiología	28
II.4.9.1 Distribución geográfica	28
II.4.9.2 Transmisibilidad.....	28
II.4.9.3 Período de incubación	28
II.4.9.4 Edad, sexo, ocupación y color de la piel.....	28
II.4.9.5 Criptococosis en Cuba.....	28
II.4.10 Patogenia.....	28

II.4.11 Manifestaciones clínicas	30
II.4.11.1 Formas clínicas.....	30
II.4.12 Diagnóstico	31
II.4.12.1 Microbiológico.....	31
II.4.12.2 Cultivo.....	31
II.4.12.3 Imagenológico	31
II.4.12.4 Histopatología.....	32
II.4.12.5 Serología	32
II.4.13 Tratamiento de Criptococosis	33
III. OBJETIVOS.....	35
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	36
IV.1 Universo de estudio.....	36
IV.1.1 Criterios de inclusion.	36
IV.1.2 Criterios de exclusión.....	36
IV.2 Técnicas y procedimiento	36
IV.2.1 Operacionalización de variables.....	37
IV.3 Procesamiento y análisis de la información.....	40
IV.4 Consideraciones éticas	40
V. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	41
V.1 Frecuencia de la Histoplasmosis y Criptococosis.....	41
V.2 Variables sociodemográficas.....	42
V.3 Variables clínicas	43
V.4 Tratamiento antimicótico	437
V.5 Variables de laboratorio.....	438
V.6 Desenlace de los pacientes y factores de riesgo	56
VI. CONCLUSIONES	611
VII. RECOMENDACIONES.....	622
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
Anexos.	

RESUMEN.

Introducción: La histoplasmosis y la criptococosis son frecuentes en el enfermo con VIH/sida y se acompañan de una elevada mortalidad.

Objetivo: Caracterizar el comportamiento clínico de estas micosis en pacientes con VIH.

Método: Se realizó un estudio de casos clínicos en pacientes VIH/sida con diagnósticos confirmados de histoplasmosis y criptococosis. Se estudiaron variables socio demográficas, clínicas y de laboratorio, a través de la revisión de las historias clínicas y de los informes de anatomía patológica. Se estimaron frecuencias, porcentajes y se utilizó la prueba de chi cuadrado para evaluar posibles asociaciones.

Resultados: Para ambas enfermedades predominaron los hombres entre los 20-39 años. La fiebre fue el síntoma más frecuente en la histoplasmosis y los neurológicos en la criptococosis. La histoplasmosis diseminada y la criptococosis cerebromeningea fueron las formas clínicas más encontradas. El anfotericina B y el Itraconazol resultaron ser los antimicóticos más utilizados. La pancitopenia, los bajos niveles de linfocitos T CD4 y las altas cargas virales fueron los parámetros más encontrados. La letalidad en ambas micosis fue elevada. La trombocitopenia en el transcurso del tratamiento fue un factor de riesgo de muerte para la histoplasmosis, y el tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento menor de 7 días fue un factor relacionado con la recuperación clínica.

Conclusiones: Se encontró una mayor frecuencia de criptococosis. Los parámetros hemáticos mejoraron en el transcurso del tratamiento lo que aboga por la importancia de la terapia conjunta antimicótico -TARVAE y su prescripción lo antes posible.

GLOSARIO DE TÉRMINOS.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

Sida: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TARVAE (HAART): Terapia antirretrovirales de alta eficacia (Highly Active Antiretroviral Therapy.)

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

CD: Cell differentiation, grupo de linfocitos T

CDC: Control Disease Center

PCR: Polimerasa Chain Reaction, Reacción en Cadena de la Polimerasa

CMV: Citomegalovirus

MAC: *Mycobacterium Avium Complex*

Basidiomyctes: estado perfecto (sexual) de *Cryptococcus*

Filobasidiella: variedad de estado perfecto de *Cryptococcus*

Bacillispora: variedad de estado perfecto de *Cryptococcus*

Levaduriforma: forma parasitante de *Cryptococcus* a temperatura de 37°C

ISHAM: International Society of Human and Animal Micology.

Ascas: espacio donde se forma esporas

Ascoporas: 4 a 8 esporas formadas dentro de las ascas después de la meiosis

Heterotalico: dos talos diferentes con (+) y (-). Receptor y Donante.

Anamorfo: reproducción asexual

Propágulo: estructura de reproducción, capaz de desarrollarse de manera separada para dar lugar a un nuevo organismo.

Blastoconidio: propágulos asexuales célula redonda u oval que se reproduce por gemación con separación posterior del brote o yema de la célula progenitora.

Basidiospora: propágulos sexuales

Seudohifas: hifa que se forma a partir de gemación y que no se desprende de la célula madre

Histiocitos: células fagocíticas del tejido conjuntivo laxo.

PAS: Acido peryódico de Schiff

Hongo dimórfico: hongo con dos fases infectante y parasitante de acuerdo con la temperatura (micelio y levaduriforme)

Micelio: fase infectante de hongo

Quinetonúcleo: en los protozoos, núcleo complementario como motor

Cleistotecio: ascoma totalmente cerrado cuyo interior está revestido por ascos y tejido estéril

BHI: Brain, Heart Infusion: cerebro, corazón infusión

LDH: Lactate deshidrogenasa

AST: Aspartate aminotransferasa

ALT: Alanino aminotransferasa

PVV: Personas que viven con VIH/sida

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.

IL: Interleuquina

INF: Interferón

NK: Natural Killer

TH: Linfocitos T Helper

GXM: Glucoroxilomanano

HDP: Histoplasmosis Diseminada Progresiva

HPC: Histoplasmosis Pulmonar Crónica

I. INTRODUCCION

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un importante problema de salud pública mundial. Su prevalencia en el año 2012 se calcula en 36 millones de pacientes. En 2012 había unos 35,3 millones de personas infectadas por el VIH (las cifras oscilan entre 32,2 y 38,8 millones)¹. África subsahariana es la región más afectada, donde uno de cada 20 adultos está infectado por el VIH y el 69% de la población mundial VIH-positiva vive en esta región¹.

Después de África subsahariana, las regiones más afectadas son el Caribe, Europa oriental y Asia central, donde en 2011 el 1% de los adultos vivía con el VIH1. En todo el mundo, la cifra de nuevas infecciones disminuye y en 2011 los mayores descensos con respecto al 2001 han tenido lugar en el Caribe (42%) y África subsahariana (25%)². El Caribe muestra una epidemia generalizada continua (con excepción de Cuba) y ocupa el segundo lugar a nivel mundial, después de la Región de África Subsahariana, con una tasa de prevalencia promedio de 1,6% en población adulta³. Cuba, los primeros casos de VIH y sida fueron diagnosticados en 1986; desde entonces estos pacientes son una prioridad para el Sistema Cubano de Salud Pública².

Según el registro informatizado de VIH/ sida, al cierre de 2013, Cuba tenía un total acumulado de casos de 19 781 casos, de los cuales 8 037 han desarrollado sida, con una prevalencia 15-49 años de: 0,2% y la prevalencia de hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) de 4,7%⁴.

La permanente replicación viral, en personas infectadas con el VIH, produce una disminución de la inmunidad mediada por células, lo cual da origen a diversas manifestaciones clínicas por la presencia de infecciones oportunistas lo que permite el paso al estado más avanzado de la enfermedad del sida⁵.

Las infecciones oportunistas son producidas por microorganismos que generalmente no provocan enfermedad para el ser humano, sin embargo, fueron éstas las primeras manifestaciones consideradas como marcadoras de sida junto al déficit inmunitario y presencia de Sarcoma de Kaposi. Dentro de este grupo se encuentran los hongos,

principalmente, la Pneumocistosis por *P. jirovecii*, Cryptococosis por *C. neoformans* histoplasmosis por *Histoplasma capsulatum* ⁶ y Cándidiosis bronquial por *Cándida ssp.*

Las micosis profundas o sistémicas son patologías que se han incrementado en los pacientes inmunodeprimidos en los últimos años, especialmente asociado al VIH ⁷ Las micosis representan una parte muy importante de las infecciones oportunistas que complican la infección por el VIH, se ha demostrado que entre el 60 y el 80% de los pacientes con sida padecen, en algún momento de su evolución, una o más infecciones por hongos, y que entre el 10 y el 20% mueren a causa de estas micosis ⁸.

La criptococosis, una de las micosis más importantes a nivel mundial, son consideradas inicialmente raras, y comenzó a aumentar con el inicio del sida en la década de 1980. Tras el advenimiento de la TARVAE desde 1990, su frecuencia empezó a disminuir en los países desarrollados. No obstante, la meningitis criptocócica aún constituye una de las micosis oportunistas potencialmente mortales en estos individuos con sida ⁹.

Desde 1986, con el inicio del diagnóstico de sida, el número de individuos infectados por este hongo aumenta a través de los años. Hasta la fecha, todos los aislamientos clínicos en Cuba identificados, pertenecen a *Cryptococcus grubii* (antes *neoformans* serotipo A) ¹⁰. Si bien la infección por *Cryptococcus spp* puede ocurrir en inmunocompetentes e inmunodeprimidos, aproximadamente el 85% de casos tiene algún tipo de inmunosupresión; no obstante entre el 80 y 90% corresponde al sida ¹¹. Desde su detección como complicación de la enfermedad, la criptococosis se torna cada vez más frecuente, afectando del 5 al 10% de estos pacientes a lo largo de su vida, representando la principal causa de enfermedad micótica grave ⁹, y la tercera causa de enfermedad oportunista. Si bien la incidencia anual en la población en general es 2,4x 1.000.000 habitantes, en pacientes con sida la tasa aumenta a 3x 1000. La gran mayoría de casos de criptococosis corresponden a nuevos casos (85%), las recidivas son poco frecuentes ¹².

Respecto a *H. capsulatum* presenta una amplia distribución mundial con áreas endémicas reconocidas en el este de los Estados Unidos y algunas regiones de Suramérica. El reservorio ambiental para *H. capsulatum* es el suelo contaminado con heces de aves y murciélagos ¹³. La histoplasmosis diseminada se reconoce como una infección oportunista que se incluye, desde 1987, como parte de la definición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida ¹⁴⁻¹⁶.

En Cuba, la incidencia exacta de esta micosis es difícil de precisar. Los primeros casos de histoplasmosis se conocen desde 1951 ¹⁷. Los primeros brotes epidémicos se reportaron en la década de los años 60 al 1965 ¹⁸ y continua presentándose prácticamente en todas las provincias, relacionadas con la entrada en cuevas, la remoción del suelo y la alteración del microambiente interior, con la consecuente generación de aerosoles.

Los primeros casos de histoplasmosis asociada a la infección por el VIH se informaron en 1990 ^{19,20}. Desde entonces, la histoplasmosis se presenta como una de las micosis más importantes por su relativa frecuencia y gravedad en los pacientes cubanos de sida ²¹. Debe tenerse en cuenta que un 5% a 10% de los pacientes con histoplasmosis diseminada y sida presentan también criptococosis. Por lo que el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) debe ser estudiado minuciosamente e incluir la determinación de antígeno de *Cryptococcus neoformans*, una proporción variable, aunque minoritaria de pacientes, se presentan en estado de shock séptico con elevada mortalidad ²².

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente mencionado, el autor se propuso realizar una caracterización clínica de los pacientes con VIH/sida ingresados en el IPK con el diagnóstico de criptococosis y/o histoplasmosis de Enero del 2008 a Diciembre del 2012.

II. MARCO TEÓRICO

II.1 SIDA

II.1.1 Definición

El sida es una enfermedad infecto-contagiosa de etiología viral, específicamente un lentivirus de la familia de *Retroviridae*, que fue identificado por primera vez en 1981 en Estados Unidos de América, en un grupo de jóvenes con neumonía por *Pneumocystis carinii*, actualmente *Pneumocystis jirovecii* y sarcoma de Kaposi simultáneamente en San Francisco, California y en la Ciudad de Nueva York ²³⁻²⁶.

El efecto patológico del VIH es la degradación continua del sistema inmune humano, principalmente a través de una reducción de los linfocitos T CD4. El cuerpo humano se vuelve susceptible a patógenos que normalmente, no causan enfermedad, también llamados patógenos oportunistas. Esta transición se produce cuando los linfocitos T CD4 caen por debajo de 200 células/ml o a menos del 14% de los linfocitos totales ²⁷.

El sida se caracteriza por la muerte de los linfocitos T CD4 (un elemento importante del sistema inmunitario), que deja el cuerpo vulnerable a afecciones potencialmente mortales, como las infecciones oportunistas y el cáncer ²⁸. Esta infección además constituye un desafío sin precedente para la humanidad, porque a su diseminación sucede a través de la misma vía utilizada para perpetrar la especie humana ²⁹. Desde el punto de vista epidemiológico dicha infección ha alcanzado a nivel mundial la categoría de pandemia.

II.1.2 Epidemiología

La prevalencia e incidencia del VIH/sida varían considerablemente de continente a continente, de país a país, de región a región ³⁰. La mayor parte de las infecciones de VIH y casos de sida están ocurriendo en las regiones en vías de desarrollo: África, Asia y América Latina y Caribe. Recientemente la epidemia ha ganado impulso en los nuevos estados independientes de la antigua Unión Soviética ³¹.

II.1.2.1 Comportamiento del VIH/sida a escala mundial

Los últimos datos recogidos por el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) demuestran que la consecución del objetivo de acabar con la epidemia de sida está cada vez más cerca, a través de la eliminación de la transmisión del VIH y las muertes relacionadas con el sida ³².

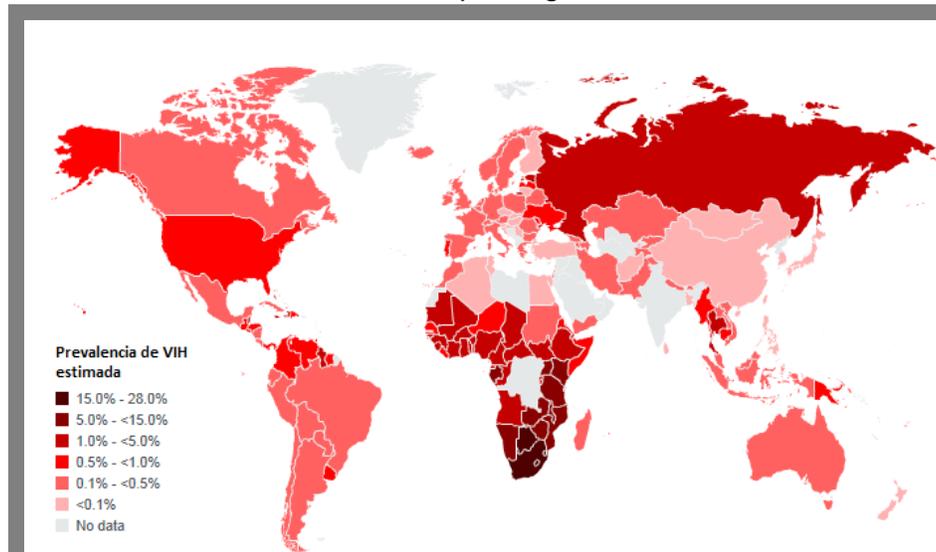
A finales de 2011, 34 millones de personas (31,4 millones- 35,9 millones), vivían con el VIH en todo el mundo, con 0,8 % de los adultos de edad comprendidas entre los 15 y los 49 años son seropositivos. La morbilidad varía entre países y regiones. África subsahariana es la región más afectada con una prevalencia de 4,9 %, lo que representa el 69 % de las personas seropositivas de todo el mundo. Después de África subsahariana, las regiones más afectadas son el Caribe y Europa oriental y Asia central, donde el 1% de los adultos vivía con el VIH ³³.

Cuba mantiene una tasa de prevalencia del 0,1%, la más baja del Caribe. La epidemia se ha caracterizado por un aumento lento pero sostenido, de la incidencia en el último quinquenio ³⁴ y según el Ministerio de la salud pública, las estadísticas acumuladas de Cuba de 1986 hasta final de 2013 presentan un total acumulado de casos de VIH de 19 781 de los cuales 8 037 han desarrollado sida, con un total de fallecidos 3 302 (16,7%), de ellos 3 015 a causa del sida y 287 por otras causas. En 2013 se reportan 2 156 casos de sida (355 más que en 2012) con una prevalencia de 0,2% entre 15-49 años y de 0,09% entre los 15-24 años ⁴. Todos estos datos apuntan al hecho que Cuba se encuentra a la vanguardia en las medidas de prevención contra este flagelo formando parte de la estrategia internacional de lucha para eliminar esta infección.

II.1.2.2 Estrategia Mundial contra la epidemia.

Para el quinquenio 2011-2015, El día mundial del sida adoptó el lema: Llegar a cero, cero nuevas infecciones, cero discriminación y cero fallecimiento relacionado al sida, siguiendo las palabras del Secretario General de las Naciones Unidas Ban Ki- Moon en junio de 2011. “Hoy tenemos la suerte de terminar esta epidemia, una vez por toda, este es nuestro objetivo” ³⁵.

Prevalencia estimada de VIH por regiones a nivel mundial, 2011



Fuente: AIDSinfo-ONUSIDA, 2012

II.1.2.3 Historia Natural de SIDA

La historia natural descrita refiere a la infección por HIV en ausencia de tratamiento antirretroviral. El curso de la enfermedad es muy variable de un individuo a otro ^{30,36}. Se distinguen varios estadios en la infección por VIH: transmisión del virus, infección primaria (síndrome de seroconversión aguda o síndrome retroviral agudo), infección asintomática con o sin linfadenopatía persistente generalizada, infección sintomática precoz (categoría B del CDC), sida (Enfermedades oportunistas definitorias y/o recuento de linfocitos T CD4 < 200 céls/ μ l) e infección avanzada (recuento de linfocitos T CD 4 < 50 céls/ μ l) ³⁷.

Existen tres mecanismos básicos de transmisión de esta infección, el primero y más importante en la mayor parte del mundo es la transmisión sexual, la infección por sangre y hemoderivados infectados es responsable de 2% de los casos, la segunda y la tercera es la transmisión vertical que ocurre entre madre gestante infectada y su hijo ³⁸.

La seroconversión: ocurre unas tres semanas después de la infección hay una disminución de la viremia plasmática lo cual se correlaciona con la presencia de

anticuerpos citotóxicos específicos, tipo Ig G contra proteínas de la envoltura y el core viral. El título de carga viral cae a un nivel basal, detectable o no, las pruebas para detectar anticuerpos contra el virus son positivas y puede hacerse el diagnóstico de infección por VIH ³⁸.

Las formas clínicas de presentación reconocidas incluyen:

a) Síndrome retroviral agudo: se presenta dos a tres semanas después de la infección y se acompaña de una disminución transitoria de los linfocitos T CD4 y una elevada viremia plasmática. En 50-80 % de personas con infección aguda pueden presentar síntomas como fiebre, adenopatías, faringitis, úlceras de cavidad oral y un exantema morbiliforme. La duración de los síntomas es de 14 días en promedio, aunque puede ser hasta de 2 meses y la mayor duración de estos se correlaciona con una progresión más rápida al sida. Los hallazgos de laboratorio son leucopenia con linfopenia, disminución de los linfocitos T CD4 y alteración de la relación linfocitos T CD4 / CD8 y altos títulos séricos de antígeno p 24 ³⁹. El diagnóstico en esta fase requiere un alto índice de sospecha clínica y de uso correcto de tests específicos de diagnóstico de laboratorio ³⁹.

b) Infección crónica asintomática: La mayoría de las personas VIH positivas carecen de síntomas durante este período de la infección, excepto la aparición de enfermedades de población general correspondientes al riesgo epidemiológico específico según edad, ocupación y procedencia. El conteo de linfocitos T CD4 declina gradualmente, con un promedio de 100 células por año y una pérdida más acelerada en los dos años previos a la aparición del sida. En la fase final pueden presentarse patologías de piel y mucosas, trombocitopenia autoinmune, candidiasis mucocutánea.

El Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: a medida que progresa la infección la carga viral aumenta, así como la heterogeneidad de las cepas, (mayor virulencia y número de especies mutantes) y el número de linfocitos T CD4 disminuye. Este estado final de la infección se caracteriza por un recuento de linfocitos T CD4 menor

de 200 células por mm^3 y el desarrollo de enfermedades oportunistas, complicaciones neoplásicas y enfermedad devastadora ³⁸.

El diagnóstico suele hacerse en dos etapas, mediante la prueba de detección de anticuerpos específicos por técnica de ELISA, y si ésta es positiva se confirmará mediante una prueba de Western-Blot. Tras el diagnóstico se deben cuantificar los linfocitos T CD4 y CD8 y la carga viral (por técnicas de PCR, habitualmente) ⁴⁰.

Independientemente que la historia natural de la enfermedad puede transitar por diferentes estadios que muchas veces dependen de la individualidad de cada paciente, las infecciones oportunistas son, sin lugar a dudas, las que más amenazan la calidad vida del enfermo.

II.2 INFECCIONES OPORTUNISTAS

II.2.1 Generales

Las infecciones oportunistas han sido la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes infectados por el VIH en fases avanzadas de la infección. Estas infecciones se llaman “oportunistas” porque se encuentran de manera habitual en el organismo de los individuos sanos, pero además, tienen la propiedad de manifestarse cuando el sistema inmunitario se deprime ⁴¹.

Más de 100 microorganismos, incluidos virus, bacterias, hongos y protozoos, han sido reportados como causa de infecciones oportunistas en pacientes sida ⁴². El orden de aparición de las infecciones y neoplasias oportunistas guarda una razonable relación con la cifra de linfocitos T CD4 en sangre periférica. No hace falta un deterioro excesivo para que se incremente el riesgo de tuberculosis (que en realidad es una infección que la mayoría de las veces se desarrolla en hospederos inmunocompetentes). Por el contrario se precisa un deterioro muy severo para el desarrollo de infecciones como la neumonía por *P. jiroveci*, la encefalitis por toxoplasma, la retinitis por CMV o la infección diseminada por MAC que solo excepcionalmente se desarrolla en huéspedes inmunocompetentes.

Para cada estrato de linfocitos T CD4, las frecuencias relativas de las diferentes infecciones oportunistas también dependen del área geográfica, de las condiciones socio-sanitarias del entorno y del estilo de vida del paciente, puesto que con frecuencia son reactivaciones de infecciones latentes ²⁷.

La probabilidad de que un paciente infectado con el VIH desarrolle una infección oportunista depende de tres factores ⁶.

1. el estado de inmunocompromiso, representado por el recuento de linfocitos T CD4;
2. la exposición al patógeno potencial, y
3. la relativa virulencia del patógeno potencial en relación con el estado inmune del paciente.

II.2.2 Micosis profundas

Las infecciones por hongos en pacientes con sida pueden agruparse según su importancia y frecuencia de presentación, en micosis oportunistas frecuentes y micosis oportunistas raras o poco frecuentes producidas por nuevos patógenos emergentes. En relación con su aspecto clínico, las infecciones por hongos incluyen desde las micosis superficiales hasta las infecciones profundas y diseminadas. Los hongos patógenos comunes en el curso de la infección por VIH: son ***Pneumocystis jirovecii***, ***Candida albicans***, ***Cryptococcus neoformans***, ***Histoplasma capsulatum***, ***Coccidioides immitis***, ***Aspergillus fumigatus*** y ***Penicillium marneffe*** ⁴².

Las micosis oportunistas son producidas por hongos que normalmente se desarrollan como comensales en el ser humano o de forma libre en el medio ambiente. Exceptuando a *Cryptococcus neoformans*, estos microorganismos poseen una baja o limitada virulencia y provocan infecciones en sujetos debilitados, inmunodeprimidos o portadores de prótesis implantadas o catéteres vasculares ⁴³.

El autor de este estudio decidió profundizar sobre la criptococosis y la histoplasmosis como micosis oportunistas sistémicas por su frecuencia y letalidad en Cuba.

II.3 HISTOPLASMOSIS

II.3.1 Definición

La histoplasmosis es una enfermedad granulomatosa causada por un hongo dimórfico intracelular denominado *Histoplasma capsulatum*, endémico en zonas tropicales, geográficamente está distribuido en los valles de Ohio, Mississippi y Missouri, en el Caribe, Centro y Sur América ⁴⁴. Es una enfermedad sistémica que afecta el sistema fagomonocitario y reticuloendotelial. La incidencia aumenta a escala mundial en los últimos cinco años ⁴⁵. La histoplasmosis se caracteriza por manifestaciones variadas que van desde la afección subclínica a la enfermedad y suele presentarse en huéspedes inmunocompetentes e inmunosuprimidos ⁴⁶.

II.3.2 Sinonimia ^{47,48}

- Enfermedad de Darling
- Histoplasmosis americana
- Citomicosis
- Reticuloendoteliosis
- Enfermedad de los murciélagos
- Enfermedad de las cuevas
- Fiebre de la caverna y minas
- Fiebre de Tingo María
- Enfermedad del valle de Ohio
- Enfermedad de los mineros y espeleólogos

II.3.3 Antecedentes históricos

La histoplasmosis fue descrita en el principio del siglo pasado en 1905 durante la construcción del canal de Panamá por Samuel Taylor Darling, que estaba realizando estudios sobre leishmaniosis sistémica, como causa de la muerte de pacientes de Martinica.

La hepatomegalia, esplenomegalia, y el daño pulmonar le llamaron atención en la biopsia donde Darling encontró numerosos cuerpos intracelulares semejantes a los amastigotes con la falta de quinetonúcleos, y la célula estaba rodeada por un halo transparente parecido a una capsula.

Samuel Darling consideró el agente etiológico como un protozooario y lo denominó *Histoplasma capsulatum*⁴⁷. Emmons en 1949, aisló el hongo en el suelo y posteriormente se comunicó otros hongos sobre el suelo de las cavernas y minas. Kwon-Chung, en 1972, y McGinnis & Katz, en 1979, reconocieron el estado teleomorfo, clasificándose inicialmente como *Emmonsia capsulata* y actualmente como: *Ajellomyces capsulatus*⁴⁷.

II.3.4 Etiología

Histoplasma capsulatum, hongo dimórfico agente etiológico de histoplasmosis, micosis sistémica que afecta a humanos y otros mamíferos. Este hongo tiene una fase micelial saprobia geofílica (Forma infectiva) que se asocia con guano de murciélagos y aves, mientras que la fase de levadura (Forma virulenta- parasitaria), encontrada dentro de fagocitos de mamíferos⁴⁹.

II.3.5 Clasificación taxonómica^{48, 50}

Reino	Fungi	
Subreino	Dikaryomycota	
Filo	Ascomycota	
Clase	Eurotiomycetes	
Orden	Onygenales	
Familia	Onygenaceae	
	Estado teleomorfo	Estado anamorfo
Genero	Emmonsia (Ajellomyces)	Histoplasma
Especie	Capsulata	Capsulatum

De las 3 variedades que integran la especie (*H. capsulatum var capsulatum*, *H. capsulatum var duboisii* y *H. capsulatum var farciminosum*) solo *H. capsulatum var capsulatum* ha sido encontrado en el continente americano^{48,51}.

II.3.6 Hábitat.

Histoplasma capsulatum crece en suelos ricos en sustancias orgánicas, con deyecciones de aves y murciélagos, que permiten un importante desarrollo de *H. capsulatum* y producen los llamados “focos epidémicos”, que originan infecciones masivas en los humanos y en animales tanto dentro como fuera de las áreas endémicas ⁴⁹.

Crece en rangos de pH entre 5 y 10 y requiere oxígeno para sobrevivir y desarrollar su fase filamentosa. Estos suelos se localizan en regiones tropicales y subtropicales. Con una temperatura media anual de 22 a 29°C, una humedad relativa de 60-80% y un promedio de precipitación anual aproximadamente 1000 mm ^{45, 46, 48}.

II.3.7 Factores predisponentes

Son importantes en la forma progresiva y crónica de la enfermedad y se observan en los pacientes con distintos tipos de inmunodeficiencia como diabetes, tumores sólidos, linfomas, leucemias, trasplantados de órganos, corticoterapia, alcoholismo, sida ⁴⁵.

Factores de virulencia conocidos son los siguientes ⁴⁸.

- Formación de microconidios en el morfotipo filamentoso
- Dimorfismo térmico
- Parasitismo intracelular de macrófagos y supervivencia en el fagolisosoma.
- Producción de catalasas
- Producción de sideroforos y capacidad de reducir los iones férrico (Fe^{3+})
- Producción de proteínas fijadoras de calcio
- Fenotipo rugoso (α -1-3 glucano en la pared celular)
- Producción de la melanina.

En *H. capsulatum* se ha descrito algunos factores de virulencia que se son característicos de la fase levaduriforme del hongo, a saber: la proteína Yps 3 localizada en la pared celular de la levadura, proteína de unión a calcio CPB que se expresa fundamentalmente a bajas concentraciones de calcio durante la estancia

intracelular y el carbohidrato de pared celular (1-3)-glucano. Sin embargo, otras moléculas de *H. capsulatum* han sido consideradas como factores asociados a la virulencia, como el producto del gen URA 5, que participa en la vía biosintética de las pirimidinas siendo importante para la supervivencia del hongo en el huésped y la proteína de choque térmico HSP 60 que actúa como ligando para el receptor CR 3, (CD11b/CD18) de macrófagos ^{49, 52, 53}.

II.3.8 Morfología

H. capsulatum var. *capsulatum* se presenta en los tejidos infectados en su fase de levadura, como un elemento oval de 3 a 5 µm de diámetro, con un solo brote, su pared celular es relativamente gruesa, no toma los colorantes de anilina y simula una capsula, posee un núcleo único que sitúa cerca de la pared celular. Habitualmente estas levaduras son intracelulares ⁴⁹.

In vitro a 37°C se observan levaduras que forman colonias pequeñas, amontonadas y pastosas; su crecimiento es habitualmente difícil de lograr, existen medios ricos y complejos como el agar infusión de cerebro y corazón (BHI, siglas en inglés) que facilitan su desarrollo ⁴⁷.

A temperatura inferiores a 35°C crece como un hongo filamentoso, que forman dos tipos de colonias: el tipo A (albino o blanco) y el tipo B (Brown o pardo). Las primeras colonias se caracterizan por desarrollar un micelio blanco, algodonoso, con abundantes hifas aéreas anchas; produce macroconidios y microconidios. Las colonias del tipo B presentan un micelio escaso, aplanado, de color canela a pardo oscuro con hifas pigmentadas estrechas; por lo general entre los 10 y 14 días, la colonia se cubre de numerosos macroconidios tuberculados, con proyecciones espiculadas en la superficie y muy pocas hifas; los microconidios son excretas y se difunde un pigmento marrón oscuro en el medio de cultivo. Al microscopio los microconidios se presentan sésiles (o en hifas cortas no diferenciados), lisos, esféricos, piriformes o en forma de clava, sin septos, de pared fina que pueden medir 1-4 X 2 -6 µm. Los macroconidios se observan en conidióforos cortos, son en

general esféricos (8-14 μm de diámetro) de paredes gruesas, sin septos, de aspecto tuberculado, bien apreciables al microscópico óptico ⁵³.

II.3.9 Epidemiología

3.9.1 Distribución geográfica

La histoplasmosis es una afección de distribución geográfica muy amplia, más de 60 países han registrado casos autóctonos ⁴⁹.

La histoplasmosis se considera una enfermedad cosmopolita se presenta con mayor frecuencia en ciertas áreas del continente americano. Las zonas de los ríos Ohio, Mississippi y Missouri en Estados Unidos son de la mayor endemicidad ⁵¹.

II.3.9.2 Transmisión.

La inhalación de microconidios, la forma infectante, es el mecanismo de infección de *Histoplasma*, aunque se han reportado casos de infección por inoculación cutánea, con la presentación de lesiones locales y adenopatía regional ⁵⁰

II.3.9.3 Período de incubación

El período de incubación se encuentra entre 1 a 3 semanas casos extremos 1 a 3 días hasta 1 a 5 meses. Promedio de 7 a 10 días ^{46,55}.

II.3.9.4 Edad y sexo

La histoplasmosis se presenta a cualquier edad, con mayor incidencia entre la tercera y cuarta década de la vida, probablemente por factores ocupacionales. Los niños son los más susceptibles y tienen alta tendencia a la diseminación. Es más frecuente en hombres que en las mujeres en la relación 4:1 ^{46, 55}.

II.3.9.5 Color de la piel

El color de la piel blanca es más susceptible hasta 25 % respecto a la piel negra y caucásica ^{46, 55}.

II.3.9.6 Ocupación

La enfermedad tiene relación con la ocupación y la exposición a gran número de microconidios siendo los grupos de más alto riesgo agricultores, cuidadores de aves de corral, mineros, arqueólogos, obreros de construcción, inmigrantes que proceden de áreas endémicas y en personas con actividades comunes como derribar árboles, limpiar el sótano de una casa o barrer las hojas que caen de un árbol, cuyo denominador común es el trabajo o la visita a cuevas y edificios o nichos cerrados que tienen condiciones ambientales similares a las que necesita el *H. capsulatum* para su desarrollo ^{46, 55}.

II.3.9.7 Histoplasmosis en Cuba

En Cuba se describió por primera vez en 1951 por Barquet. En la década de los años 60 se publicaron los tres primeros brotes epidémicos de histoplasmosis, los cuales ocurrieron en provincias occidentales como Pinar del Río, La Habana, Matanzas afectando a un gran número de personas y que fueron descritos desde 1965 por Nocado. Actualmente, continúan presentándose casos en todas las provincias, relacionados con la entrada en cuevas, la remoción del suelo y la alteración del microambiente interior con la formación de aerosoles según Fernández en el 2010 y García en el 2013 ⁵⁵.

Los estudios de algunos brotes han sido incluido la determinación de la fuente de infección aunque no en todos los casos ha sido posible aislar al agente etiológico como los descritos por Fernández y Martínez en 1996. Los primeros trabajos sobre el aislamiento de *Histoplasma capsulatum* del medio ambiente fueron realizados por Chang Puga y Font D' Escoubet en 1974, en una cueva de la Habana ⁵⁵.

II.3.10 Patogenía

La infección por *H. capsulatum* se produce por la inhalación de las microconidias de 1,4 x 2, 6 µm o de fragmentos hifales de 5 a 8 µm que llegan a los bronquiolos y a los bronquiolos y a los alveolos pulmonares. Las microconidias alcanzan los macrófagos alveolares, donde se transforman en levaduras que se multiplican en el interior de los

macrófagos. La inmunidad innata, representada por los polimorfonucleares neutrófilos y los macrófagos no activados, es incapaz de controlar la infección. Durante esta fase se produce una respuesta inflamatoria característica, que acompaña a la multiplicación del agente causal de esta micosis que progresa por contigüidad en los pulmones, el sistema linfático de mediastino y finalmente se vuelca al torrente sanguíneo. Esta diseminación sanguínea es habitualmente asintomática ⁴⁶.

Hacia la tercera semana de la infección, la inmunidad adaptativa mediada por células genera la producción de citoquinas de tipo Th1 que activan a los macrófagos y producen granulomas epitelioides compactos que tienden a controlar la infección; en la mayoría de las personas, la infección cura espontáneamente ⁵⁶.

Las células CD4-positivas, las natural killer (NK) y algunas citoquinas como el interferón gamma (INF- γ) y las interleuquinas 2 y 12 (Il-2 y Il 12) desempeñan un papel muy importante en las defensas del huésped frente a este hongo patógeno ⁵⁶.

II.3.11 Manifestaciones clínicas

II.3.11.1 Clasificación

Las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis dependerán de diversos factores como son la cantidad de microorganismos inhalados con el inóculo, la integridad del órgano primario (pulmón) y las alteraciones estructurales o inmunológicas presentes en el paciente en el momento de la infección ⁴⁸.

La histoplasmosis se clasifica de diferentes maneras por muchos autores ⁴⁵.

Siguiendo a Negroni, las formas clínicas de presentación son las siguientes ⁵⁷:

1. Histoplasmosis en huésped inmunocompetente
 - a) Primoinfección asintomática o subclínica
 - b) Primoinfección sintomática
 - Manifestaciones de hipersensibilidad
 - Lesiones residuales de la primoinfección y formas mediadas por la respuesta inmune

- Forma pulmonar crónica.

2. Histoplasmosis en el huésped inmunocomprometido

- a) Histoplasmosis diseminada aguda
- b) Histoplasmosis diseminada subaguda

En pacientes inmunodeprimidos, *H. capsulatum* se comporta como un hongo oportunista y es uno de los más frecuentes en el sida con un recuento de linfocitos T CD4 inferior a 150 células/UL y antecedentes de exposición a gallineros ⁵⁷.

En 1981, Goodwin y colaboradores, propusieron la siguiente clasificación con el fin de identificar signos y síntomas, establecer un diagnóstico y posterior tratamiento ⁵⁸

Hospedero sin factor de riesgo

- Exposición leve (Generalmente asintomático)
- Exposición alta (Histoplasmosis pulmonar aguda)

Hospedero con factor de riesgo; se trata de una infección oportunista en:

- Paciente con defecto inmune: histoplasmosis diseminada progresiva (HPD)
- Paciente con defecto estructural: histoplasmosis pulmonar crónica (HPC)

Además pueden ocurrir secuelas por: hipersensibilidad excesiva respuesta fibrótica

Más de 90% de infecciones por *H. capsulatum* evolucionan de forma asintomática y se detectan por prueba de histoplasmina y en algunos casos, por la presencia de focos pulmonares de calcificación en la imagen radiológica. Entre 5-10 % de los infectados presentan síntomas muy variables que dependen en gran medida del número de conidios inhalados y del estado inmunitario del hospedero.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la histoplasmosis pulmonar aguda, la forma pulmonar crónica y la histoplasmosis progresiva diseminada, existen también otras formas menos frecuentes como la histoplasmosis cutánea primaria y el histoplasmodoma, además de otras que se pueden considerar atípicas o poco frecuentes ^{48,55}.

II.3.11.2 Infección pulmonar aguda

El 90% de los casos cursan de forma asintomática o presentan una enfermedad que se manifiesta con fiebre, escalofríos, cefalea, tos seca, dolor torácico pleurítico o subesternal, mal estar y mialgia. Los síntomas aparecen de 3 a 18 días después de la exposición, y en muchas personas estos desaparecen en 2 o 3 semanas espontáneamente, aunque el cuadro de decaimiento y fatiga persiste más tiempo ^{45, 48,58}.

En las personas inmunodeprimidos, con exposición intensa, las manifestaciones respiratorias tienden a ser más graves. La radiografía de tórax suele ser normal, aunque las alteraciones varían de uno a dos infiltrados en placa con adenopatía mediastínica e hilar. Pueden presentarse síntomas y signos extrapulmonares que incluyen atralgia, eritema nudoso y eritema multiforme, en especial en mujeres jóvenes ^{45,48, 58}.

Las complicaciones tempranas y tardías de la infección pulmonar aguda pueden deberse a crecimiento de ganglios mediastínicos, hiliares y fibrosis encapsulante exuberante, que a su vez comprime o erosiona las estructuras mediastínicas vecinas. En el diagnóstico diferencial de la histoplasmosis pulmonar aguda hay que tener en cuenta la blastomycosis pulmonar aguda y las neumonías adquiridas en la comunidad; estas últimas incluyen las infecciones por *Mycoplasma*, *Legionella* y *Chlamydia* ^{45, 48, 58}.

II.3.11.3 Infección pulmonar crónica

La histoplasmosis pulmonar crónica puede simular la tuberculosis pulmonar crónica en cuanto a síntomas y manifestaciones radiográficas. Se presenta como un cuadro granulomatoso crónico que no solo afecta los pulmones, sino también otros órganos del sistema monocítico fagocitario ^{45, 48,58}

La formación de esta cavidad es muy frecuente en pacientes con edad avanzada donde la afección inflamatoria es usual. En general, los síntomas y las alteraciones radiográficas reflejan los dos tipos de etapas de la enfermedad, o sea, neumonitis y cavitación progresiva ^{45, 48,58}.

Los síntomas incluyen fatiga, fiebre, anorexia, astenia y pérdida de peso. Los síntomas respiratorios incluyen tos, fundamentalmente productiva, hemoptisis y disnea que simulan un cuadro obstructivo pulmonar representativo de estos pacientes ^{45, 48,58}.

El diagnóstico diferencial incluye la infección cavitaria por *Mycobacterium tuberculosis* complejo *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium kansasii*; otras micosis endémicas como blastomycosis, esporotricosis y coccidioidomycosis, la sarcoidosis ^{45, 48,58}.

II.3.11.4 Infección diseminada

La histoplasmosis diseminada ha aumentado su incidencia en los pacientes con alteraciones en la inmunidad mediada por células. Presentan en la gran mayoría de los casos un curso fulminante, con falla multiorgánico y muerte. Predominan la fiebre, los escalofríos, el malestar, la pérdida de peso, la hepatoesplenomegalia y las linfadenopatías periféricas ^{45, 48,58}.

En casi el 25 o el 75 % de los enfermos con la afección subaguda hay ulceraciones de la mucosa, en especial de la orofaringe con posibilidad de histoplasmosis. En su evolución clínica pueden parecer síndromes poco comunes con afección cardíaca acompañada de grandes émbolos gastrointestinales con hemorragia secundaria a ulceración de la mucosa o del sistema nervioso central con meningitis linfocítica crónica. En la piel se observan con mucha frecuencia papulonódulos diseminados; máculas, foliculitis, úlceras, pústulas vesículas, lesiones verrucosas, lesiones similares a eritema multiforme y dermatitis exfoliativa. Según reportes de 13 casos estudiados con lesiones cutáneas de pacientes con VIH en Cuba, se observaron papulovesículas (13%), papuloerosión (8,7%), máculas residuales (21,7%), pústulas (4,3%), vesículas (4,3%) y úlceras (4,3%). Los hallazgos de laboratorio pueden incluir anemia (90%), leucopenia y trombocitopenia ($<100.000 \text{ Cél/mm}^3$), aumento de LDH (>2 veces el límite de referencia) e hipoalbuminemia, aumento de creatinina e hipercalcemia. La radiografía de tórax puede observarse un infiltrado reticulonodular difuso, en 50% de los casos es normal ^{45, 48,58}.

II.3.11.5 Histoplasmosis

Los histoplasmosis constituyen masas fibrosas que se desarrollan alrededor de un foco curado de identificación primaria pulmonar. Su diagnóstico muchas veces es casual en la radiografía de tórax donde se puede apreciar una lesión cavitaria, calcificada, con un foco central necrótico que al encapsularse forma una masa rígida y fibrosa. En pacientes inmunocomprometidos puede ocurrir una diseminación a otros órganos vitales y causar complicaciones mayores. La mayor parte de los histoplasmosis dejan de crecer y se calcifican. Muchas veces requieren intervención quirúrgica ⁵⁵.

II.3.12 Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el análisis integral de las manifestaciones clínicas, los estudios radiológicos y datos epidemiológicos de los pacientes. Su confirmación se efectúa a través de exámenes de laboratorio con el examen directo, cultivo e identificación del agente, las pruebas serológicas y moleculares ⁵⁴.

II.3.12.1 Examen microbiológico

- a) Cultivo: Muestras de tejido o fluido corporales se siembran en medio Sabouraud y se incuban a 25°C hasta 6 semanas. Se observa el crecimiento de microconidias y de microconidias especuladas. La confirmación de *H. capsulatum* puede realizarse mediante del dimorfismo termo-nutricional o con el empleo de sonda de ADN comercial (accu-probe, Gen probe) ⁵⁹.
- b) Histopatología: Se emplea tinción de melanina de plata o ácido peryodico-Schiff, pueden observarse levaduras intracelulares que se confunden con otros hongos patógenos como *Cándida glabrata*, *Penicillium marmeffei*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans* ⁵⁹.
- c) Pruebas serológicas: son positivas en 90% de los pacientes con histoplasmosis a partir de la cuarta semana después del contacto y la presencia de anticuerpos puede perdurar durante algunos años, por lo que no es posible diferenciar entre infecciones recientes y pasadas. Tienen un valor

limitado para fases agudas de la infección y en pacientes inmunosuprimidos. Existen dos pruebas serológicas, la inmunodifusión que utiliza antígeno M y H, y la fijación de complemento, que puede emplear antígenos micelial o levaduriforme ⁵⁹.

- d) Detección de antígeno: se utiliza tanto en casos agudos como diseminados, se ha detectado antígeno en sangre, líquido alveolar, fluido cerebrospinal y orina, siendo esta última donde se presenta la mayor sensibilidad. Este método también se utiliza para conocer la eficiencia del tratamiento ⁵⁹.
- e) Pruebas de hipersensibilidad tardía: también llamadas intradermoreacciones, utilizan sobrenadante de cultivo llamada histoplasmina y detectan inmunidad celular, la cual permanece de por vida. Su uso es básicamente para estudios epidemiológicos pero tiene muy poco valor diagnóstico, sobre todo en regiones endémicas para el hongo, en el que de 50 a 80% de la población da positivo en esta prueba ⁵⁹.
- f) Pruebas moleculares: uno de los métodos más prometedores es la reacción en cadena de polimerasa (PCR). Este método se emplea para los aislamientos clínicos y para las muestras de suelos ⁵⁹.

II.3.12.2 Examen radiológico

Los exámenes radiográficos no son específicos para el diagnóstico.

- La histoplasmosis pulmonar aguda, el aspecto radiográfico más frecuente es la presencia de linfonodomegalias hiliares bilaterales y mediastinales asociadas a infiltrado reticulonodular peri-hilar. Mientras, linfonodomegalia hilar unilateral, infiltrado intersticial reticulonodular difuso, cavidades y nódulos difusos o aislados pueden ser encontrados ⁶⁰.
- La histoplasmosis pulmonar crónica, el aspecto radiográfico es semejante al de la tuberculosis en adultos o de reinfección; infiltrado progresivo en lobo superior, cavidades y señales de fibrosis ⁶⁰.

- Histoplasmosis: el alargamiento del mediastino puede ser visto principalmente en la tomografía computarizada en los casos de histoplasmosis granulomatosa y fibrosis mediastinal. Nodulo solitario o nódulos múltiples con calcificación central son muy característicos de forma nodular ⁶⁰.

II.3.13 Tratamiento de micosis sistémicas en pacientes con sida:

El tratamiento incluirá la TARVAE para la inhibición de la replicación viral, el tratamiento específico con la profilaxis de las micosis en estudio y el apoyo psicosocial.

La TARVAE, adoptada por primera vez en julio de 1996, alteró de manera muy drástica la historia natural de la enfermedad por el VIH y proveen una longevidad y una buena calidad de vida ⁶¹.

La adherencia que es el cumplimiento y aceptación de la TARVAE será un factor más importante de la respuesta virología con implicaciones en el sistema inmune ²⁶.

II.3.14 Tratamiento de histoplasmosis ⁶²

Indicaciones	Primera opción	Alternativa
Histoplasmosis documentada pacientes que hayan completado la terapia inicial deben recibir terapia crónica de mantenimiento hasta tener linfocitos T CD 4 > 200 cel /UI por más de 6 meses	Itraconazol 200 mg / día hasta que linfocitos T CD 4 > 200 cel.	No hay

Prevención de la exposición.

Pacientes con linfocitos T CD 4 < 200 cel/ μ l deben evitar llevar a cabo actividades asociadas con riesgo mayor de exposición (levantar polvo, limpiar corrales de aves,

remodelar o demoler edificios antiguos, explorar cavernas habitadas por murciélagos o aves).

Inicio de profilaxis primaria

- No se recomienda
- Opcional en pacientes con linfocitos T CD4 < 150 cel/μl con alto riesgo de exposición o que habiten en lugares – con tasas elevadas de incidencia (10 o más casos / 100 habitantes por año).
- Drogas: Itraconazol V.O 200mg/ día de por vida.

Resumen profilaxis secundaria

Para suspender profilaxis secundaria debe haber recibido más de un año de Itraconazol, TARGA por más de 6 meses.

<p>Puede considerarse en pacientes con contaje de CD 4 < 100 células/mm³ que vivan en zonas altamente endémicas, cuando se ha documentado la enfermedad por histoplasmosis</p>	<p>- Episodios severos: Infección aguda Anfotericina B 0,7 mg / Kg/ día por 3 a 10 días</p> <p>- En consolidación Itraconazol 200 mg / c 12 horas por 12 semanas</p> <p>Nota: Caso Severo se define por uno o más de los siguientes: Temperatura mayor a 39° C, TA sistólica < 90 mmHg, PO₂ <70. Pérdida de peso mayor de 5 %, Hemoglobina menor de 10 gr/ dl, neutrófilos absolutos menores 1000 ml, GPT (ALT) mayor de 2,5 veces los límites normales, Creatinina mayor de 2 veces el límite normal, Albumina menor de 3,5 gr/ml, disfunción de otro órgano o Karnofsky menor de 70 puntos.</p> <p>-Episodios menos severos y leves Itraconazol 200 mg VO c/ 8 horas por 3 días luego 200 mg / c / 12 horas por 12 semanas</p>	<p>No hay</p>
--	---	---------------

II.4 CRIPTOCOCOSIS

II.4.1 Definición

La criptococosis es una enfermedad de curso subagudo o crónico que afecta preferentemente pulmonar y sistema nervioso central frecuente en inmunodeprimidos ⁶³. Dicha enfermedad es causada por levaduras encapsuladas pertenecientes al género *Cryptococcus* spp con las especies *C. neoformans* y *C.gattii* que son los principales patógenos humanos ⁶⁴. En general, se presenta en pacientes portadores de VIH, en otras formas de inmunosupresión y en pacientes sin inmunodeficiencia demostrada siendo la infección fúngica con mayor letalidad en los pacientes portadores del VIH ⁶⁵.

II.4.2 Sinonimia

El agente causal ha recibido disimiles nombres tales como: *Saccharomyces neoformans*, *Blastomyces*, *Cryptococcus hominis*, *Torula histolytica* ²⁷. De igual manera, la enfermedad ha tenido diferentes nomenclaturas ⁶⁶: Enfermedad de Busse-Buschke y Blastomycosis europea. En la actualidad se conoce como criptococosis, término aceptado por la sociedad internacional de Micología Humana y Animal (ISHAM) ^{67,68}.

II.4.3 Antecedentes históricos

El género *Cryptococcus* se estableció por primera vez en 1833 por Kutzing ⁹. En 1894 Busse y Buschke reportaron el primer caso de criptococosis cutánea y la meníngea fue descrita en 1914 ⁶⁹.

Esta entidad es ocasionada por *Cryptococcus neoformans* históricamente fue aislado en el jugo de durazno desde inicio de siglo XX en Italia por Sanfelice; en 1905 se publicó el primer caso de meningitis ocasionado por este hongo, descrito por Von Hansemann ⁶⁹.

En 1896, fue descrito el segundo caso en humanos por Curtis en Francia, quien distinguió al aislamiento obtenido proveniente de un tumor subcutáneo en el triángulo

de Scarpa y un absceso en la región lumbar como *Saccharomyces subcutaneus tumefaciens*⁶⁷.

En 1901 Vuillemin examinó los aislamientos de Busse, Sanfelice y Curtis y al no poder determinar la formación de ascoporas ni la fermentación de fuentes de carbono (característico del género *Saccharomyces*) los reclasificó en el género *Cryptococcus* en dos especies (*C. hominis* para el aislamiento de Busse y Curtis) y *C. neoformans* para los de Sanfelice⁶⁷.

En 1916 Stoddard y Cutler describieron las diferencias clínicas entre criptococosis, blastomicosis y otras micosis⁶⁷.

En 1955, Emmons demostró la asociación del microorganismo en excretas de paloma y en 1975 como resultado de los estudios de Kwon-Chung queda demostrados los estados perfectos de *C. gattii* y *C. neoformans*, *Fillobasidiella bacillispora* y *F. neoformans* respectivamente⁶⁷.

II.4.4 Etiología

El microorganismo causante de la criptococosis es un hongo levaduriforme encapsulado, redondo u ovalado que mide entre 2 y 15 μm de diámetro, se reproduce por gemación, y su capsula está compuesta por polisacáridos⁷⁰.

Existen dos estados perfectos o telemorficos (estados de reproducción sexual) los cuales son *Fillobasidiella neoformans* variedad *neoformans* que se deriva de *Cryptococcus neoformans* y *Fillobasidiella neoformans* variedad *bacillispora* que se deriva de *Cryptococcus gattii*. El hongo se comporta como heterotalico encontrándose dos tipos de aislamientos en la naturaleza la variedad de "α" y la "a": más del 95% de los aislamientos clínicos corresponden a la variedad α. En su fase anamorfa de *Cryptococcus* son levaduras redondas u ovals (4-6 μm), rodeadas de una capsula polisacárida de tamaño variable⁷¹.

Los aislamientos de fuentes ambientales son pequeños (4 μm) con capsula prácticamente inaparente mientras que en los de clínico sucede lo contrario ($\geq 30 \mu\text{m}$)⁷¹.

II.4.5 Taxonomía^{64,65, 73}

	Fase asexual	Fase sexual
Clase	Deuteromycetes	Basidiomycetes
Subclase	Blastomycetidae	Teliomycetidae
Orden	Cryptococcales	Ustilaginales
Familia	Cryptococcoceae	Ustiginaciae
Género	Cryptococcus	Filobasidiela
Especie	Neoformans	Neoformans
Variedad	Neoformans gatti	Neoformans bacillispora
	B y C	A, D y AD

II.4.6 Hábitat

El hábitat de las variedades grubii y neoformans (más comunes en pacientes con VIH) se encuentra en las excretas de palomas y árboles de eucalipto ⁷⁴.

C. neoformans variedad neoformans es un saprófito en la naturaleza, de distribución mundial y no tiene áreas endémicas definidas, sino solo áreas denominadas “microfocos” casi siempre asociada a la acumulación de excretas de aves especialmente de palomas y gallinas. El guano de palomas no infectado se contamina cuando se expone al aire que contiene células de *C. neoformans* aerosolizadas sugiriendo que el guano de las aves puede ser infectado por difusión aerotransportada. Otros factores que inciden en la supervivencia lo constituyen la humedad, el pH, la temperatura, la luz solar y factores biológicos. La humedad incrementada puede aumentar la supervivencia y proliferación del hongo en suelos con temperatura bajas (4 a 26°C) pero no a 37° C y la luz solar directa puede reducir significativamente la supervivencia del germen. También puede encontrarse en frutas como durazno, peras, guayabas, melones, melocotones y algunos tubérculos como la papa ⁶⁸.

II.4.7 Factores predisponentes y de virulencia

Los factores predisponentes son: enfermedad de Hodgkin, leucemia, carcinoma, tuberculosis y otras enfermedades que afectan el sistema inmune del paciente. Existen otras causas que favorecen la criptococosis no asociada al sida como son: el

embarazo, trasplantes de órganos sólidos o precursores hematopoyéticos , los tratamientos con altas dosis de corticoesteroides como los utilizados en el lupus eritematoso sistémico o pénfigo, otras medicaciones inmunosupresoras, enfermedades como la diabetes mellitus y sarcoidosis ⁷⁵.

Desde el advenimiento de la pandemia del sida el 90%, de los casos diagnosticados de criptococosis están asociados a la infección por VIH. El 3,5% de los pacientes con sida padecen criptococosis en Europa, del 6-10% en Brasil y EUA y alrededor del 20% en África Central ⁷⁵.

En el hospedero, la cápsula constituye un factor de virulencia porque inhibe pasivamente la fagocitosis por los macrófagos. La formación de la cápsula se produce luego que la levadura infecta los tejidos. La cápsula se considera como potente factor antifagocitario, porque esconde los posibles ligandos presentes en la pared celular del hongo, suprime el proceso inflamatorio y suprime tanto la inmunidad celular como la humoral, pero el glucoroxilomanano, activa la vía alterna del complemento produciendo iC3b y otras opsoninas que se depositan en la cápsula, lo cual puede llevar a la fagocitosis, pero también puede hacer que en sitios donde pequeños depósitos de complemento (Como es el caso del sistema nervioso central y los bronquios) se produzca una depleción de estos depósitos y como consecuencia la ausencia de fagocitosis ⁷⁶.

La enzima difenil-oxidasa funciona como antioxidante incrementando la supervivencia de la levadura dentro del huésped por medio de la producción de melanina cuya acción se ocurre en el bloqueo de los productos dependientes del oxígeno producidos en el proceso de digestión en la fagocitosis; la predilección del hongo por el sistema nervioso central se debe a la utilización por parte del mismo de catecolaminas como substrato de esta enzima, lo cual produce consumo de epinefrina evitando que se activen también los mecanismos oxidativas dependientes de ella ⁷⁶.

La manoproteína producida por el hongo modula la respuesta inmune al inducir los linfocitos T supresores y linfocitos T ayudadores específicos en ratones. Se han descrito también proteinasas que contribuyen al rompimiento de los tejidos del huésped o de algunas proteínas humorales ^{76,77}.

II.4.8 Morfología

Estado anamorfo o mitospórico: la reproducción asexual está caracterizada por la producción de células levaduriformes germantes (propágulos asexuales) que típicamente desarrollan una gran cápsula compuesta por polisacáridos. El arreglo de los componentes capsulares determina alguno de los cuatro serotipos de la levadura: A, B, C ó D. Las levaduras son redondas (4-6 μm de diámetro) o en ocasiones ovaladas y excepcionalmente formadoras de seudomicelio. Tanto las levaduras madre, como las blastoconidios se caracterizan por la presencia de capsula ⁶⁸.

Estado teleomorfo: el estado sexual del hongo está caracterizado por la producción de basidiosporas (propágulos sexuales). *Filobasidiella neoformans* es el teleomorfo de *C. neoformans* y *F.bacillispora*, lo es de *C. gattii*. El género *Filobasidiella* es un basidiomiceto, con dos tipos sexuales “a” y “ alfa” caracterizados por tener el micelio hialino, consistente en hifas dicarióticas y un basidio alargado, por tanto basidiosporas sésiles y en cadena (gemación basipeta) ⁶⁸.

II.4.9 Epidemiología

II.4.9.1 Distribución geográfica

La criptococosis es una infección micótica de distribución mundial, producida principalmente por el complejo *Criptococcus neoformans/ Cryptococcus gattii* (*C.neoformans/ C. gattii*), ambos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. *C.neoformans* afecta principalmente a personas inmunocomprometidos y *C. gattii* a pacientes inmunocompetentes expuestos a al nicho ecológico del hongo ⁷¹.

II.4.9.2 Transmisibilidad

La transmisión entre humanos es extremadamente rara ¹².

II.4.9.3 Periodo de incubación

Las infecciones pulmonares se pueden producir meses o años antes de la enfermedad del SNC ⁷⁸.

II.4.9.4 Edad, sexo, ocupación y color de la piel

No se han observado diferencias en la incidencia de la enfermedad en términos de color de la piel, ocupación pero existe especial predilección por jóvenes del género masculino que viven con el VIH ³⁹. Es frecuente en las edades entre 20 y 50 años y predomina en varones 4/1 ⁶³ y es poco frecuente en pacientes pediátricos, los cuales aportan solo el 1% de la enfermedad ⁷⁹.

II.4.9.5 Criptococosis en Cuba

Desde los años 50 se han reportado casos de criptococosis en Cuba. Hernández Cossío estudió 5 casos de criptococosis del sistema nervioso central, con evidencias de exposición del agente causal relacionado con palomares. Se ha reportado criptococosis en niños, aunque la mayoría de los casos fueron adultos. A partir de los años 80, se ha notado un incremento en el reporte de casos de criptococosis sobretodo como enfermedad oportunista en los pacientes con VIH/sida. En el trabajo de Arteaga y colaboradores encontraran un 29% de criptococosis ⁶⁸.

II.4.10 Patogenia

La infección por *Cryptococcus* se inicia con la inhalación de los microorganismos o basidiosporas, que, para poder penetrar en el parénquima pulmonar necesitan un tamaño de menos 2 µm de diámetro. Al penetrar en el alveolo, el hongo encuentra un medio propicio para su crecimiento, 36-37°C y nutrientes adecuados. En el espacio alveolar, escapando de los factores defensivos a través de mecanismos tales como la expresión de ácido siálico, biosíntesis de melanina, manitol, fosfolipasa y superóxidodismutasa; y la presencia de polisacáridos capsulares como el GXM, que es el polisacárido mayor que tiene propiedades antifagocíticas, bloqueando la respuesta inmune al reducir la producción de anticuerpos. Desde el pulmón, el *Cryptococcus* se puede diseminar a otros tejidos, pero tiene especial afinidad por el tejido nervioso que son ricas en este tejido, y que utiliza para la síntesis de melanina y nutrición, y desde este, por vía hemática, puede afectar a las meníngeas y, a través del líquido cefalorraquídeo, a todo el espacio subaracnoideo produciendo lesiones en el encéfalo, de manera difusa (meningoencefalitis, la forma más frecuente) o, en pocas ocasiones; abscesos profundos y voluminosos (Criptococomas) ⁷⁹.

II.4.11 Manifestaciones clínicas

II.4.11.1 Formas clínicas

Asintomática o autolimitada: es la forma del inmunocompetente, la infección es respiratoria predominantemente, se autolimita y generalmente no requiere medicación. Aparece en la literatura revisada, pero siempre quedan algunas cicatrices pulmonares, que pueden causar cierto grado de disnea e insuficiencia respiratoria ligera ⁶³.

Meningitis: curso subagudo o crónico. De comienzo insidioso de cefalea frontal, retroorbitaria o temporal. Pueden estar presente las náuseas y los vómitos, malestar general, trastornos mentales, fotofobia. El síndrome meníngeo es poco frecuente; puede haber hidrocefalia. El líquido cefalorraquídeo es claro, con presión aumentada, con glucosa disminuida, y con proteínas y células aumentadas. Las células predominantes son linfocitos, casi siempre más de 800 por mm³ ⁶³.

Criptococoma: es poco frecuente, cerca del 1%, se comporta como un tumor cerebral al analizar su cuadro clínico, puede haber náuseas, vómitos, trastornos visuales, generalmente aparece en los hemisferios cerebrales, y menos frecuente en médula y cerebelo. Pueden ser criptococomas únicos o múltiples, y producir afasia, ataxia y coreoatetosis ⁶³.

Meningoencefalitis: la forma fulminante es poco común, aparecen trastornos mentales, cambios de personalidad, cefalea, fotofobia, oftalmoplejia, diplopía y nistagmo. Puede producirse una vasculitis del tallo encefálico, déficit de audición y demencia, que puede ser reversible con el tratamiento. Las alteraciones oculares se producen por aracnoiditis adhesiva perineural, papiledema, neuritis óptica o absceso retino vitreal ⁶³.

Pulmonar: puede tener variantes, como la asintomática, neumónica, infiltrados pulmonares localizados, nódulo pulmonar solitario, derrame pleural, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y neumonitis en placas ⁶³.

Cutánea: ocurre en el 10 al 15% de los casos, se aprecian pápulas, pústulas, nódulos, úlceras o senos de drenaje. En VIH puede haber celulitis con eritema e induración, o pápulas umbilicadas similares al molusco contagioso. Puede simular un cuadro de acné, molusco o carcinoma basocelular. Rara vez se ven chancros bucales ⁶³.

Ósea: Pueden presentarse osteomielitis, artritis sépticas, y lesiones osteolíticas en cráneo, costillas, pelvis, vértebras, y epífisis de huesos largos ⁶³.

Genitourinaria: pueden ocurrir cuadros de pielonefritis, prostatitis y papilitis necrotizante, aunque esto último es raro. Se dice que la próstata puede quedar como reservorio de *Cryptococcus* ⁶³.

Diseminada: pueden afectarse órganos como el corazón, produciendo miocarditis y pericarditis, el hígado (hepatitis), el músculo (miositis), el peritoneo (ascitis), y las suprarrenales, produciendo una insuficiencia suprarrenal crónica ⁶³.

II.4.12 Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante 4 pilares: el cuadro clínico, la microbiología, la serología y la imagenología ⁸⁰.

II.4.12.1 Microbiológico.

Demostración del germen con su cápsula (coloración con tinta china o nigrosina de los líquidos corporales; LCR, suero, orina, esputo, líquido pleural) ⁶⁷.

II.4.12.2 Cultivo (sangre, LCR, tejidos, esputo, piel o hueso, orina).

El LCR es la muestra más útil, y el centrifugado del sedimento de varias muestras de LCR, es muy eficaz para cultivar. Se incuban como mínimo 72 horas y como máximo 3 semanas, en medio Agar Sabouraud o Agar sangre, sin añadir cicloheximida ⁶⁴.

II.4.12.3 Imagenológico.

Radiología torácica. Aunque las características radiológicas de la criptococosis pulmonar son variadas, la mayoría de los autores sugieren básicamente tres tipos de patrones: masas, consolidación de espacios aéreos y opacidades bilaterales y múltiples. Las masas pulmonares pueden presentarse como nódulos múltiples, pero lo habitual son nódulos solitarios típicamente localizados en la periferia del pulmón, de tamaño variable (de milímetros a varios centímetros de diámetro). El derrame pleural no es una manifestación común ⁷².

Rx de tórax o huesos (pueden verse las imágenes osteolíticas, fundamentalmente en epífisis de huesos largos, cráneo y pelvis, y los infiltrados pulmonares, el derrame pleural, o los nódulos solitarios o múltiples ⁶⁴).

Resonancia Magnética Nuclear de cráneo, este proceder detecta más lesiones típicas de criptococosis del SNC que la TAC, las cuales se asociaron a altos niveles de antígeno criptococócico, independientemente de la toma neurológica clínicamente evidenciada ⁶⁴.

II.4.12.4 Histopatología.

En general, la criptococosis está caracterizada por la falta de reacción histológica. Las lesiones por *cryptococcus* pueden presentar un cuadro de granuloma histiocítico puro. Grandes histiocitos mono o multinucleados se apoyan en un delicado estroma. Varios campos microscópicos pueden observarse con solo este tipo de célula inflamatoria, aunque ocasionalmente se aprecian algunos linfocitos. En secciones teñidas con hematoxilina-eosina, las células fúngicas aparecen de color azul pálido, frecuentemente de pared delgada, cuerpos ovals o esféricos sin estructuras internas visibles o mal definidas. El tamaño de las células varía. El diámetro de la mayoría de ellas, sin incluir la cápsula, oscila entre 4 - 10 μm . En lesiones activas, células gemantes son encontradas sin dificultad. En lesiones viejas o aquellas con importante reacción celular y pocas células fúngicas, la gemación es difícil de demostrar. Cuando la gemación es extremadamente activa pueden presentarse pseudohifas ⁷².

II.4.12.5 Serología.

Las pruebas tradicionales, tales como la identificación de anticuerpos fluorescentes, hemaglutinantes y fijadores del complemento, han sido poco satisfactorias debido a que la producción de anticuerpos es muy débil; en cambio, el polisacárido capsular es demostrable en los productos patológicos (especialmente en líquido cefalorraquídeo, suero y orina) durante fases activas de la micosis. Por lo anterior, la prueba de aglutinación con látex sensibilizado con anticuerpos anti-*Cryptococcus*, es la prueba diagnóstica de elección, debido a su alta sensibilidad y especificidad para reconocer al antígeno polisacárido. La prueba de aglutinación con látex también se correlaciona con

los ascensos y descensos de los títulos de anticuerpos durante el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento ⁷².

II.4.13 Tratamiento de Criptococosis ⁶²

Régimen preferido	Regímenes alternativos
<ul style="list-style-type: none"> • Fase inducción: Anfotericina B 0,7 mg/Kg/ día por 14 días • Fase de consolidación: Fluconazol 400mg / día VO por 8 semanas • Fase de supresiva: Fluconazol 200mg / día / VO 	Fluconazol 800mg/ día PO o IV por 14 días, luego Fluconazol 400 mg por 8 a 10 semanas

Se recomienda observación clínica permanente por el riesgo de recaída

Profilaxis secundaria ⁶²

Régimen preferido	Regímenes alternativos
Pacientes quienes han completado la terapia inicial deben recibir terapia crónica de mantenimiento con dosis supresivas de 200 mg día vía de fluconazol, hasta que el contaje de linfocitos T CD4 suba a más de 100 cel/ml por más de 6 meses	Itraconazol V.O. 200 mg / día en casos de intolerancia. Debe resaltar que Itraconazol tiene menor eficacia mayor riesgo de toxicidad hepática y resistencia cruzada con Fluconazol

Suspensión de profilaxis secundaria ⁶²

Paciente libre de síntomas en TARGA con incremento sostenido de linfocitos T CD4 > 200 cel/μl más de 6 meses.

Restauración de la Profilaxis secundaria ⁶²

Pacientes que el recuento de linfocitos T CD 4 disminuye a < 200 cel /μl

III. OBJETIVOS

General

Caracterizar el comportamiento clínico de la histoplasmosis y de la criptococosis en pacientes sida ingresados en IPK en el período 2008-2012.

Específicos

- 1 Determinar la frecuencia de la histoplasmosis y criptococosis en los pacientes estudiados.
- 2 Describir variables sociodemográficas, cuadro clínico, de laboratorio y el tratamiento antimicótico de los pacientes VIH/sida con histoplasmosis y/o criptococosis ingresados.
3. Explorar posibles factores de riesgos relacionados con la muerte por histoplasmosis y por criptococosis en los pacientes sida estudiados

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación tuvo lugar en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK) en los años 2013 y 2014. Se realizó un estudio casos clínicos. Se estudiaron todos los pacientes que viven con VIH/sida que tuvieron un diagnóstico de histoplasmosis y/ o criptococosis e ingresaron en el IPK entre los años 2008 a 2012.

IV.1 UNIVERSO DE ESTUDIO.

El universo estuvo conformado por 79 pacientes, 23 con diagnóstico de histoplasmosis y 56 con diagnóstico de criptococosis. A dichos pacientes se les aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

IV.1.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes VIH/sida con diagnóstico confirmado por microbiología y anatomía patológica de histoplasmosis y criptococosis.

IV.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con falta de confirmación diagnóstica (Por muerte en menos de 24 horas del ingreso o por corta estadía en el hospital (Menos de 72 horas).
- Falta de datos en la historia clínica o pérdidas de las mismas.

Después de aplicados los criterios de inclusión y exclusión el total de casos estudiados fueron 34 con criptococosis y 19 con histoplasmosis.

IV.2 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO

Se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica de los temas concernientes a VIH/sida, criptococosis e histoplasmosis. Para ello se emplearon métodos teóricos como el análisis y síntesis.

Se revisaron las Historias clínicas, los informes y reportes del Departamento de Anatomía Patológica de los pacientes objetos de estudio y se elaboró una guía de formulario para la recolección de los datos (Anexo 1) que fue validada por criterio

de expertos y que permitió buscar información en las historias correspondientes con el propósito de dar salida a los objetivos de la investigación de la siguiente manera:

Para dar salida al objetivo 1 (Determinar la frecuencia de la histoplasmosis y criptococosis de los pacientes estudiados). Se analizaron los acápite de la guía correspondientes al diagnóstico de ambas micosis y sus formas clínicas respectivas.

El objetivo 2 (Describir variables sociodemográficas, cuadro clínico, de laboratorio y el tratamiento antimicótico de los pacientes VIH/sida con histoplasmosis y/o criptococosis ingresados) se utilizó una guía que abordó aspectos generales de los pacientes como edad, sexo, color de la piel y ocupación, reporte de síntomas clínico, tipos de compromisos, las formas clínicas consideradas, los antimicóticos utilizados y el desenlace de la enfermedad. Además, la guía indaga sobre los valores inmunoviológicos, hematológicos y hemoquímicos de los pacientes (en el diagnóstico y en el transcurso del tratamiento).

Para identificar posibles factores de riesgos relacionados con la muerte por histoplasmosis y por criptococosis en los pacientes sida estudiados. (Objetivo 3), la guía investiga sobre el desenlace de los pacientes afectados por estas micosis y presencia de variables clínica y de laboratorio relacionados.

IV.2.1 Operacionalización de variables

Variables	Tipo de variables	Descripción
Sexo	Cualitativa nominal	Según sexo biológico: Masculino Femenino
Edad	Cuantitativa discreta	Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico.
Color de la piel	Cualitativa nominal	Según color de la piel: Blanca, Negra, Mestiza
Ocupación	Cualitativa	Al momento de diagnóstico:

	nominal	trabajador por cuenta Propia, Estatal, Sin ocupación
Enfermedades Oportunistas (diferentes a histoplasmosis y criptococosis)	Cualitativa nominal (dicotómica)	Según historia clínica: No, Si
Linfocitos T CD4	Cuantitativa discreta	Al momento del diagnóstico y en el curso de tratamiento (%) <14 %, >14 % (cel / mm ³) < 200 ,> 200)
Carga viral	Cuantitativa discreta	Al momento de diagnóstico y en el curso del tratamiento <55000 copias/ml, >55000 copias/ml
Hemograma	Cuantitativa discreta	Al momento de diagnóstico y en el curso del tratamiento de la micosis: Hb-Anemia-<11 g/l; normal, ≥ 11 g/l; Leucocitos (Normal- 5000-11.000/mm ³ , leucocitosis > 11.000 /mm ³ , leucopenia < 5.000/mm ³) Trombocitos (Normal 150.000-450.000/ mm ³ , Trombocitosis > 450.000 / mm ³ , Trombocitopenia < 150.000 /mm ³)
Funciones Hepáticas	Cuantitativa discreta	Al momento del diagnóstico y en el curso del tratamiento de la micosis: ALT (normal 0-41, Alta >41) AST (normal 0-40, Alta >40) LDH (normal 220-450, Alta >450, Baja <220)
Funciones Renales	Cuantitativa	Al momento del diagnóstico y en el

	discreta	curso del tratamiento de la micosis: Creatinina (normal 62-106 $\mu\text{mmol/l}$, Alta >106, Baja <62) Urea (normal 1,7-8,2 mmol/l, Alta >8,2, Baja <1,7)
Tipo de histoplasmosis	Cualitativo nominal	Según Historia Clínica al momento del diagnóstico (Pulmonar, Cutánea, Histoplasmosis, Diseminada)
Confirmación Diagnóstica	Cualitativo nominal	Según Historia Clínica al momento del diagnóstico (Microbiología, Anatomopatología)
Clasificación clínica de criptococosis	Cualitativo nominal	Según Historia Clínica al momento del diagnóstico (Pulmonar, SNC, Cutánea, Diseminada, Ósea)
Cuadro clínico	Cualitativo nominal dicotómico	Según Historia Clínica al momento del diagnóstico (Fiebre, Pérdida de Peso, Diarrea, Lesiones Cutáneas, Compromiso respiratorio, Manifestaciones neurológicas, Hepatomegalia, Esplenomegalia, Adenomegalia)
Adherencia a los TARV	Cualitativo nominal dicotómico	Según Historia Clínica (No, Si, No referida)
Tiempo de ingreso al diagnóstico	Cuantitativo discreto	Según Historia Clínica (< 7 días,>7 días)
Tiempo de diagnóstico al tratamiento	Cuantitativo discreto	Según Historia Clínica (< 7 días,>7 días)
Desenlace	Cualitativo nominal	Según Historia Clínica (Vivo,

	dicotómico	Fallecido)
Debut clínico	Cualitativo nominal dicotómico	Según Historia Clínica (No, Si,)

IV.3 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se utilizó una Computadora Laptop COMPAQ Presario CQ57 con sistema operativo Windows 2010. Los datos recogidos en el Anexo 1 se volcaron en una base de datos de Excel 2010. Se calcularon las cifras de frecuencia absolutas y relativa, las que se tabularon y graficaron para dar salida a los objetivos de la investigación. Para analizar la posible relación entre las variables de laboratorio en el momento del diagnóstico y en el transcurso del tratamiento se calculó el estadígrafo Chi cuadrado y para estimar posibles factores relacionados con el desenlace se calculó la probabilidad exacta de Fischer. Se utilizó programa EPIDAT 3.0. Se tuvo en cuenta para ello un intervalo de confianza del 95% con una $p < 0,05$.

IV.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS

En esta investigación no se trabajó directamente con los pacientes, solo se realizó una revisión documental (Historia Clínica, Informes y Reportes del Departamento de Anatomía Patológica) no fue preciso hacer alguna consideración ética personal con los pacientes, ni solicitar su consentimiento informado; pero se garantizó la confidencialidad de las informaciones obtenidas. Independientemente a lo anteriormente explicado el autor considera importante acotar que se respetaron todos los principios bioéticos acorde a la Declaración de Helsinki.

V. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

V.1 OBJETIVO 1: FRECUENCIA DE LA HISTOPLASMOSIS Y CRIPTOCOCOSIS

Cumplieron los criterios de inclusión en la investigación 53 pacientes, de estos el 64,1% se correspondieron con pacientes diagnosticados con criptococosis mientras que el 35,9% fueron casos de histoplasmosis. Un paciente fue diagnosticado con ambas infecciones, aunque predominaron los síntomas de criptococosis (Tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de histoplasmosis y criptococosis en pacientes sida ingresados en el IPK. 2008-2012.

Nº de casos	Nº	%
Histoplasmosis	19	35,9
Criptococosis	34	64,1
Total	53	100,0

Fuente: Historias Clínicas IPK.

En una serie de 211 autopsias realizadas a pacientes sida publicada por Arteaga y colaboradores en 1998²¹, la histoplasmosis se encontró en sólo un 9,6% de las autopsias estudiadas. Otros estudios cubanos abordan la histoplasmosis como una micosis endémica que puede llegar a presentarse hasta en el 4,2% de los pacientes seropositivos al VIH⁸¹. Los porcentajes de nuestra serie difieren de los anteriores por tratarse de una serie de pacientes con diagnóstico de micosis profunda confirmada en pacientes sida en el IPK.

En la misma serie de autopsias de pacientes sida anteriormente mencionada se encuentra que la criptococosis resulta un trastorno grave y común alcanzando el 29% de la serie reportada. La prevalencia de criptococosis a nivel mundial es de 5 a 10%, y en algunos países de África central se ha señalado de hasta 30%. Asimismo, del total de pacientes africanos con criptococosis, 55 a 86% de los mismos corresponde a pacientes portadores del VIH⁸².

En otras regiones, como en América Latina, como en un estudio Guatemalteco descriptivo, retrospectivo, efectuado en una clínica de enfermedades infecciosas de junio 2005 a junio 2009 se encontró una frecuencia para criptococosis de

16,8% casos por cada mil pacientes con sida y para histoplasmosis de 11,2% por cada mil pacientes con sida²⁵. La diferencia de estos resultados con los obtenidos en la investigación que nos ocupa puede explicarse basado en el hecho de la baja prevalencia de VIH/sida en Cuba cuando se compara con ese reporte en Guatemala y otras regiones de América Latina y el Caribe.

V.2 OBJETIVO 2: VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

La tabla 2 refleja algunas variables sociodemográficas en pacientes con histoplasmosis y criptococosis. El sexo masculino predominó en ambas entidades con un 94,7% y 85,3% respectivamente. El grupo de 20 a 39 años de edad resultó ser el más representado en las dos micosis (63,1% y 52,9%), seguido del grupo de 40 a 59 años (63,1% y 44,1%). El color de piel blanca prevaleció de igual manera en ambas enfermedades (57,8% y 61,8%). Con respecto a la ocupación no se recogieron los datos respectivos en aproximadamente la mitad de los pacientes en cada micosis (42,1% y 53,0%).

Tabla 2 Variables sociodemográficas en pacientes con histoplasmosis y criptococosis, IPK 2008-2012

Datos sociodemograficos	Histoplasmosis (n=19)		Criptococosis (n=34)	
	No.	%	No.	%
Sexo				
Masculino	18	94,7	29	85,3
Femenino	1	5,2	5	14,7
Grupo edad				
20-39 años	12	63,1	18	52,9
40-59 años	7	36,8	15	44,1
+ 60 años	-	0,0	1	2,9
Color de la piel				
Piel Blanca	11	57,8	21	61,8
Piel Negra	2	10,5	9	26,5
Piel Mestiza	6	31,5	4	11,7
Ocupación				
Trabajador estatal	6	31,5	11	32,3
Estudiante	1	5,6	-	0,0
No trabaja	4	21,0	5	14,7
No datos	8	42,1	18	53,0

Fuente: Historias Clínicas IPK.

En un estudio descriptivo sobre las características clínicas de pacientes con histoplasmosis en Guatemala de enero 2010 a julio 2012 se obtiene un 51% de casos del sexo masculino y 49% femenino, 45% de los hombres tienen entre 20 y 29 años, de las mujeres 32% fueron de 50 años o más y 41% realizan oficios domésticos ⁸³. En Colombia según Lizarazo y colaboradores, los varones, de preferencia los jóvenes (82,7%) predominan entre los casos con criptococosis estudiados ⁸⁴. En una investigación venezolana conducida por Pérez y colaboradores se realiza una descripción de 110 pacientes hospitalizados con diagnóstico de criptococosis entre 1994 y 2003 y se evidencia un franco predominio del sexo masculino (82,73%) ⁸⁵.

En otra investigación colombiana, Tobón y colaboradores estudian varios pacientes con histoplasmosis y VIH durante 16 años y encuentran un predominio del sexo masculino (85%) y una edad promedio de 30 años, 33 para los hombres y 27 años para la mujeres ⁸⁶.

La predilección de estas micosis oportunistas por el sexo masculino, pueden tener como basamento el hecho que este sexo es el más afectado por la infección de VIH/sida. En este sentido todos los estudios revisados concuerdan con estos resultados. Con respecto a la edad, el autor concuerda de igual manera con la literatura revisada que las edades más sexualmente activas son las más proclives a este tipo de infecciones.

En un estudio en 15 pacientes cubanos con sida fallecidos por histoplasmosis entre 1996 y 2011 en IPK conducido por Govín ⁸⁷ se encontró un predominio del color blanco de la piel en 66,7%, una edad media de 34,2 años y una preponderancia del sexo masculino en 86,7%.

V.3 VARIABLES CLÍNICAS

La tabla 3 señala los síntomas y signos en los pacientes estudiados. En el caso de la histoplasmosis la fiebre se observó en el 94,7%, seguida por la hepatomegalia (84,2%) y la esplenomegalia (78,9%). En la mayoría de los pacientes con criptococosis se encontró compromiso neurológico (94,1%), mientras que la fiebre 67,6%, el compromiso respiratorio 44,1% la pérdida de peso en 35,3%.

Tabla 3. Síntomas y signos en pacientes con histoplasmosis y criptococosis, IPK 2008-2012

Cuadro Clínico	Histoplasmosis (n=19)		Criptococosis (n=34)	
	No.	%	No.	%
Fiebre	18	94,7	23	67,6
Pérdida de peso	8	42,1	12	35,3
Diarrea	5	26,3	3	8,8
Lesiones Cutáneas	11	57,8	3	8,8
Hepatomegalia	16	84,2	4	11,8
Esplenomegalia	15	78,9	1	2,9
Adenomegalia	11	57,8	5	14,7
Compromiso Respiratorio	10	52,6	15	44,1
Compromiso Neurológico	1	5,6	32	94,1

Fuente: Historias Clínicas IPK.

Dentro de los 10 pacientes con histoplasmosis que presentaron manifestaciones respiratorias, 80% de los mismos presentó tos, 50% tuvo disnea y 20% expectoración (tabla 4).

Tabla 4. Síntomas respiratorios en pacientes con histoplasmosis. IPK 2008-2012

Síntomas respiratorio (n=10)	No.	%
Tos	8	80,0
Disnea	5	50,0
Expectoración	2	20,0

Fuente: Historias Clínicas IPK.

La tabla 5 informa las manifestaciones respiratorias y neurológicas de los pacientes con criptococosis. 15 pacientes presentaron compromiso respiratorio, de ellos el 80,0% presentó tos. El compromiso neurológico se evidenció en 31 pacientes y la cefalea se constató en la mayoría de los mismos (93,5%).

Tabla 5: Síntomas respiratorios y neurológicos en pacientes con criptococosis, IPK 2008-2012

Síntomas	No.	%
Respiratorios (n=15)		
Tos	13	86,8
Disnea	8	53,3
Expectoración	8	53,3
Neurológicos (n=32)		
Cefalea	29	90,6
Vomito	21	65,6
Fotofobia	8	25,0
Rigidez da nuca	8	25,0
Convulsión	4	12,5
Vértigo	2	6,5
Otros	6	18,5

Fuente: Historias Clínicas IPK

En el estudio Guatemalteco del Dr. Rodríguez se encuentra que la fiebre es el síntoma sobresaliente en el 77% de los casos²⁵. En una encuesta colombiana a pacientes con criptococosis se determina que dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran: cefalea (85,2%), náuseas y vómitos (59,1%), fiebre (59%), cambios mentales (46,2%) y signos meníngeos (33,4%)⁸⁴.

Otro estudio conducido en Colombia en pacientes con histoplasmosis y VIH encuentra que los principales hallazgos clínicos son anorexia (92,5%), fiebre (90,0%), anemia (85,0%), pérdida de peso y tos (77,5%). El crecimiento ganglionar está presente en 62.5% de los pacientes, así como lesiones en piel en 55% y en mucosas en 50% de los casos. Otros hallazgos menos frecuentes son hepatoesplenomegalia, disnea, diarrea, vómito y cefalea⁸⁵.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes reportadas en 110 pacientes venezolanos con criptococosis con sida son: cefalea, fiebre, vómito y alteración del estado de conciencia⁸⁶. Todos estos estudios concuerdan en la fiebre dentro de los primeros síntomas encontrados, así como la cefalea, el vómito y la pérdida de peso, lo que habla a favor de los síntomas generales como los más frecuentes en este tipo de micosis.

En la tabla 6 se reportan las formas clínicas de las micosis objeto de estudio. Se observó que en los pacientes con histoplasmosis predominó la forma diseminada (73,6%) y en los casos con criptococosis la forma cerebromeningea resultó la más encontrada (91,9%).

Tablas 6. Formas clínicas de las micosis estudiadas. IPK. 2008-2012

Formas clínicas	Nº	%
Histoplasmosis (n=19)		
Cutánea	5	26,3
Diseminada	14	73,7
Criptococosis (n=34)		
Cerebromeningea	31	91,9
Diseminada	3	8,1

Fuente: Historias Clínicas IPK

En un estudio cubano en 211 autopsias de pacientes sida ²¹ se observa que la forma cerebromeningea de la criptococosis se manifiesta en 44,4% de los casos y que la forma clínica cutánea de la histoplasmosis alcanza el 42,5%, lo que el autor considera de especial importancia por ser una vía accesible para su diagnóstico a través de la biopsia de piel.

Se reconoce que la meningitis por criptococos ocurre en 5-10% de los pacientes infectados por el VIH y la mortalidad reportada asciende a un 22%, según Leenders ⁸⁷. En una encuesta nacional realizada en Colombia de 1997 al 2005 donde se realiza un estudio clínico epidemiológico de la criptococosis. En relación a las formas clínicas se constata un 95,7% de neurocriptococosis, 2,9% de formas pulmonares y 0,5% de lesiones cutáneas ⁸⁴. La forma de encefalitis/meningoencefalitis se presenta en el 97,27% de los casos venezolanos con criptococosis en el estudio de Pérez y colaboradores ⁸⁵. Todos los trabajos revisados abogan por la forma clínica cerebromeningea de la criptococosis como la de mayor frecuencia, lo que coincide con los resultados obtenidos en esta investigación.

En el estudio de Govin ⁸⁸ en muestras de tejidos parafinados de pacientes VIH/sida en el IPK de 1996 al 2011 se determinó que la forma clínica de histoplasmosis que más prevaleció resultó ser la diseminada en 93,3%. Estos resultados a pesar que coinciden con nuestro estudio con respecto a la forma clínica se encuentran por encima en cuanto al porcentaje.

V.4 Tratamiento antimicótico

En la tabla 7 se abordan los antimicóticos empleados en los pacientes estudiados. En los casos diagnosticados con histoplasmosis el Itraconazol fue utilizado en 57,8% seguida de la Anfotericina B en 47,3% y el Fluconazol en 36,8%. En la criptococosis la Anfotericina B y el Fluconazol se usaron en el 94,1% de los pacientes. La Anfotericina Lipo, el Itraconazol y el Ketoconazol no se emplearon en esta entidad.

Tabla 7. Antimicóticos usados como tratamiento en los pacientes estudiados. IPK 2008-2012

Antimicóticos	Histoplasmosis (n=19)		Criptococosis (n=34)	
	Nº	%	Nº	%
Anfotericina B	9	47,3	32	94,1
Anfotericina Lipo	2	10,5	0	0,0
Itraconazol	11	57,8	0	0,0
Ketoconazol	1	5,2	0	0,0
Fluconazol	7	36,8	32	94,1
Nistatina	2	10,5	1	2,9

Fuente: Historias Clínicas IPK

La anfotericina B resulta ser el antimicótico más utilizado como tratamiento en ambos tipos de micosis, lo que coincide con los resultados de este estudio. Un ejemplo de lo anterior lo constituyen las investigaciones internacionales que a continuación el autor expone.

En la histoplasmosis en una investigación en Guatemala el 56,0% de los casos fue tratado con anfotericina B, vía intravenosa ⁸³. La mayoría de los pacientes fueron tratados inicialmente con anfotericina B según revela un estudio Colombiano en

pacientes con criptococosis ⁸⁴. Todos los pacientes estudiados por Trombetta y colaboradores usaron anfotericina B como tratamiento antifúngico ⁸⁹. En un estudio realizado por Alfonso y colaboradores en México sólo 19 de los 29 casos (68%) recibieron tratamiento con anfotericina B, seis (21%) recibieron otros agentes antimicóticos como miconazol e itraconazol y el resto (11%) sin diagnóstico clínico no recibió tratamiento antimicótico ⁸².

El autor es de la opinión que en estos casos, independientemente del tratamiento antimicótico que debe imponerse de manera individualizada a cada paciente, el éxito en la evolución clínica adecuado de los pacientes radica en la correcta adherencia al tratamiento TARVAE, que resulta imprescindible junto a la medicación antimicótica en cada paciente.

V.5 Variables de laboratorio

La tabla 8 refleja las variables inmunoviroológicas en los pacientes con histoplasmosis estudiados. En el caso de la histoplasmosis se observó que en el momento del diagnóstico de la enfermedad 73,6% de los casos tenían un conteo de linfocitos T CD4 <14%, dicho porcentaje se redujo a 57,8% en el transcurso del tratamiento. Al tener en cuenta el conteo de linfocitos T CD4 <200 células igualmente se evidenció un descenso de 73,6% al diagnóstico a 47,3% durante la terapia. Se constató una evolución favorable en la carga viral en estos casos ya que se redujo el porcentaje de pacientes con cargas virales >55000 copias de 73,6% a 10,5%. De igual manera se evidenció un aumento de los enfermos con cargas virales <55000 copias de 15,7% a 57,8%. En estos últimos resultados se encontró una asociación estadísticamente significativa.

Tabla 8: Variables inmunoviroológicas en pacientes con histoplasmosis, IPK 2008-2012

Variables inmunoviroológicas	Diagnóstico		Transcurso del Tratamiento		Valor de p
	Nº	%	Nº	%	
Histoplasmosis (n=19)					
CD4					
>14%	5	26,3	3	15,7	0,6907
<14%	14	73,6	11	57,8	0,4941
no realizado	-	0,0	5	26,3	No aplicable
>200 Cel/mm ³	4	21,0	4	21,0	0,6907
<200 Cel/mm ³	14	73,6	9	47,3	0,1843
no realizado	1	5,2	6	31,5	0,0942
Carga viral					
>55.000 copias	14	73,6	2	10,5	0,0003*
<55.000 copias	3	15,7	11	57,8	0,0186*
no realizada	2	10,5	6	31,5	0,2326

Fuente: Historias Clínicas IPK

En Matanzas, Cuba, en una investigación sobre debut clínico de VIH/sida el conteo de linfocitos T CD4, 51,8 % tiene valores por debajo de las 200 células/mm³ de sangre en el momento del diagnóstico, lo que representa una inmunodepresión severa. El valor medio del conteo de linfocitos T CD4 es de 83 300. En cuanto a la carga viral realizada se obtienen valores por encima de 55 000 copias en la mayoría de los pacientes, siendo la media para el período estudiado de 64571.5 copias/mm³ de sangre ⁹⁰.

En la criptococosis los linfocitos T CD4<14% se redujeron de manera estadísticamente significativa de 80,2% a 64,7%. En el conteo de los linfocitos T CD4<200 células se observó también una disminución de 80,2% a 64,7%. Es meritorio señalar que en un porcentaje importante de pacientes, sobre todo durante la terapia, no se encontraron los resultados de los linfocitos T CD4, lo que pudiera haber influido en el resultado global de dicho conteo. La carga viral >55000 se redujo estadísticamente significativa de 58,8% a 23,5% datos mostrados en la tabla 9.

Tabla 9: Variables inmunoviroológicas en pacientes con criptococosis, IPK 2008-2012

Variables inmunoviroológicas	Diagnóstico		Transcurso del Tratamiento		Valor de p
	Nº	%	Nº	%	
Criptococosis (n=34)					
CD4					
>14%	3	8,8	5	14,7	0,4516
<14%	30	80,2	22	64,7	0,0222*
no realizado	1	3,0	7	20,5	0,0239*
>200 Cel/mm ³	3	8,8	5	14,7	0,4516
<200 Cel/mm ³	30	80,2	22	64,7	0,0222*
no realizado	1	3,0	7	20,6	0,0239*
Carga viral					
>55.000 copias	20	58,8	8	23,5	0,0031*
<55.000 copias	9	26,5	15	44,1	0,1279
no realizada	5	14,7	11	32,4	0,0863

Fuente: Historias Clínicas IPK

Al realizar la comparación de los parámetros de laboratorio con otros estudios es válido destacar que un grupo de investigadores venezolanos encuentra en pacientes sida con criptococosis que el valor promedio de linfocitos T CD4 en el momento del diagnóstico es como promedio <de 200 células/mm³ (93,3%) fluctuando en un rango entre de 3 a 336 células/mm³ y la carga viral es >30000 copias/mL variando en un intervalo entre 400 a 750.000 copias/mL⁸⁶.

La totalidad de los casos con criptococosis y sida estudiados por Larrea y colaboradores en Sudáfrica presentaban un conteo de linfocitos T CD4 tuvo niveles inferiores a 200 células/mm³ en el momento del diagnóstico⁹¹. En un estudio realizado por Trombetta y colaboradores en el 2008 en pacientes con criptococosis y sida, se refleja que los linfocitos T CD4, 34 (97,14%) de 35 pacientes con ese valor disponible tenían valores <200 células/mm³, expresión del profundo deterioro inmunológico celular presente en ellos⁸⁹.

Todas las investigaciones anteriores apuntan al hecho del oportunismo de las micosis objeto de estudio ya que en la gran mayoría de los pacientes estudiados se evidencia una disminución importante de los niveles de linfocitos T CD4, así

como un aumento de la carga viral del VIH. Un aspecto que no se pudo constatar en los trabajos revisados y que constituye una novedad en el estudio que nos ocupa es la evolución.

La tabla 10 describe las variables hematológicas en los pacientes con histoplasmosis. En los pacientes con histoplasmosis que en el diagnóstico de esta micosis presentaban anemia y leucopenia disminuyeron durante el tratamiento de 94,7% a 78,9% y de 78,7% a 52,6% respectivamente. Llama la atención el discreto aumento observado de la trombocitopenia en estos casos de 42,8% a 47,3%.

Tabla 10: Variables hematológicas en pacientes con histoplasmosis, IPK 2008-2012

Variables hematológicas	Diagnóstico		Transcurso del Tratamiento		Valor de p
	Nº	%	Nº	%	
Histoplasmosis (n=19)					
Hb normal	1	5,2	3	15,7	0,5971
Anemia	18	94,7	15	78,9	0,3372
Hb no realizada	-	0,0	1	5,2	No aplicable
Leucocitos normales	3	15,7	5	26,3	0,6907
Leucopenia	15	78,9	10	52,6	0,1714
Leucocitosis	1	5,2	3	15,7	0,5971
Leucocitos No indicados	-	0,0	1	5,2	No aplicable
Plaquetas normales	10	52,6	7	36,8	0,5141
Trombocitopenia	8	42,1	9	47,3	1,0000
Plaquetas No indicadas	1	5,2	3	15,7	0,5971

Fuente: Historias Clínicas IPK
 Unidades: Hemoglobina (Hb): g/l
 Leucocitos, Plaqueta (Trombocitos):/mm³
 LDH: UI/L
 Creatinina: mg/dl

De estos parámetros en el transcurso del tratamiento no se encontró en la literatura revisada estudios que hagan referencia a la evolución de los mismos

refiriéndose solamente a los valores en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

En pacientes colombianos con histoplasmosis y VIH algunos autores describen la presencia de alteraciones hematológicas, con anemia en 85% de los casos, leucopenia y trombocitopenia en 52.5 y 30% respectivamente ⁸⁶. En un estudio sobre alteraciones hematológicas en pacientes con criptococosis y sida se evidencia que la anemia, la leucopenia y la trombocitopenia fueron los hallazgos más frecuentes ⁸⁴.

En un estudio cubano realizado en el IPK en pacientes VIH/sida con histoplasmosis se demuestra que las pruebas de laboratorio muestran que 56,5 % tiene anemia, leucopenia en 26 % y plaquetopenia menor que 150 000/mm³ en 39 % ¹⁹. Rivera por su parte encuentra que en 10 pacientes sida con criptococosis (70%) la principal alteración encontrada fue la anemia y que en nueve de los diez se constata leucopenia ⁶⁸.

Por su parte en los pacientes con criptococosis los aquejados de anemia disminuyeron de 70,6% a 61,7%. A diferencia de lo ocurrido con los pacientes con histoplasmosis en estos casos los leucocitos mostraron una evolución muy discreta. Finalmente las plaquetas normales disminuyeron de 38,2% a 44,1% y la trombocitopenia aumentó de 8,8% a 17,6%. Rivera ⁶⁸ en un estudio realizado en pacientes con criptococosis en el IPK en el 2013 encuentra un 70% de pacientes con anemia y 90% con leucopenia.

Tabla 11: Variables hematológicas en pacientes con criptococosis, IPK 2008-2012

Variables hematológicas	Diagnóstico		Transcurso del Tratamiento		Valor de p
	Nº	%	Nº	%	
Criptococosis (n=34)					
Hb normal	10	29,4	11	32,4	0,7930
Anemia	24	70,6	21	61,7	0,4419
Hb no realizada	-	0,0	2	5,9	No aplicable
Leucocitos normales	13	38,2	14	44,1	0,8043
Leucopenia	18	52,9	16	47,1	0,6376
Leucocitosis	3	8,9	2	5,9	0,6422
Leucocitos No indicados	0	0,0	2	5,9	No aplicable
Plaquetas normales	25	73,5	20	58,8	0,2000
Trombocitopenia	3	8,8	6	17,6	0,2830
Trombocitosis	2	5,9	2	6,0	1,0000
Plaquetas No indicadas	4	11,8	6	17,6	0,4935

Fuente: Historias Clínicas IPK
 Unidades: Hemoglobina (Hb): g/l
 Leucocitos, Plaqueta (Trombocitos):/mm³
 LDH: UI/L
 Creatinina: mg/dl

La tabla 12 señala las variables hemoquímicas en los pacientes con histoplasmosis objeto de estudio. Las enzimas hepáticas en los pacientes con histoplasmosis presentaron una evolución favorable desde el momento del diagnóstico de la micosis al tratamiento ya que la ALT normal aumentó de 52,7% a 73,6% y la AST alta disminuyó de 63,1% a 47,3%. Por su parte la LDH con cifras <de 220 aumentó de 5,2% a 31,5%. La función renal se vio comprometida en estos casos ya que la creatinina >106 aumentó de 36,8 a 57,8%. La urea normal aumentó de 32,4% a 58,8%.

Tabla 12: Variables hemoquímicas en pacientes con histoplasmosis, IPK 2008-2012

Variables hemoquímicas	Diagnóstico		Transcurso del Tratamiento		Valor de p
	Nº	%	Nº	%	
Histoplasmosis (n=19)					
ALT normal (0-41)	10	52,7	14	73,6	0,3130
ALT alta >41	9	47,3	5	26,3	0,3130
AST Normal (0-40)	5	26,3	9	47,3	0,3130
AST alta >40	12	63,1	9	47,3	0,5141
No realizada	1	5,2	1	5,2	0,4675
No reactivo	1	5,2	-	0,0	No aplicable
LDH <220	1	5,2	6	31,5	0,0942
Normal 220-450	7	36,8	5	26,3	0,7271
LDH alta >450	6	31,5	5	26,3	1,0000
No indicada	1	5,2	2	10,5	1,0000
No realizada	4	21,0	1	5,2	0,3372
Creatinina baja <62	2	10,5	1	5,2	1,0000
Normal (62-106)	10	52,6	7	36,8	0,5141
Creatinina alta >106	7	36,8	11	57,8	0,3297
Urea Normal (1,7-8,2)	4	21,0	7	36,8	0,4744
Urea alta >8,2	9	47,3	5	26,3	0,3130
No indicada	6	31,5	7	36,8	1,0000

Fuente: Historias Clínicas IPK

En pacientes guatemaltecos con histoplasmosis se encuentran alteraciones en deshidrogenasa láctica, y biometría hemática en 51% de los casos ⁸³. En un estudio en Guatemala, la LDH con una media de 642, es superior a la de los pacientes con criptococosis, a la vez que se mantiene superior a la media. La TGO y TGP también presentan una media que sobrepasa el valor normal ²⁵.

En un estudio realizado en Brasil por Pontes y colaboradores ⁹², en pacientes con histoplasmosis diseminada asociada al sida se constató medias altas de creatinina, urea, LDH, AST, ALT, mientras que en otro estudio brasileño de la población en dos hospitales de referencia de Ceará ⁹³, de enero de 1995 a enero de 2004 igualmente en casos con histoplasmosis encuentran mayores niveles de creatinina, urea, LDH, AST y ALT.

En cuanto a los pacientes con criptococosis se observó una discrepancia entre las principales enzimas hepáticas debido a que la ALT normal disminuyó de 76,5% a 53,0%, y la AST alta disminuyó de 58,8% a 50,0%. La LDH <220 disminuyó a 44,1% a 26,5% y se reportó hasta un 38,2% de LDH no indicada, estadísticamente significativo. Desde el punto de vista de la función renal la creatinina alta aumentó de 14,7% a 32,3%. Finalmente la urea normal aumentó de 32,4% a 58,8%.

Tabla 13: Variables hemoquímicas en pacientes con criptococosis, IPK 2008-2012

Variables hemoquímicas	Diagnóstico		Transcurso del Tratamiento		Valor de p
	Nº	%	Nº	%	
Criptococosis (n=34)					
ALT normal (0-41)	26	76,5	18	53,0	0,0423*
ALT alta > 41	8	23,5	12	35,2	0,2871
No indicada	-	0,0	4	11,8	No aplicable
AST Normal (0-40)	20	58,8	17	50,0	0,4651
AST alta >40	13	38,2	10	29,4	0,4419
No indicada	1	3,0	7	20,6	0,0239*
LDH <220	15	44,1	9	26,5	0,1279
Normal 220-450	14	41,2	11	32,3	0,4505
LDH alta >450	2	5,9	1	3,0	0,5548
No indicada	3	8,8	13	38,2	0,0043*
Creatinina baja <62	8	23,5	3	8,8	0,0996
Normal (62-106)	21	61,8	15	44,1	0,1449
Creatinina alta >106	5	14,7	11	32,3	0,0863
No indicado	-	0,0	5	14,8	No aplicable
Urea baja <1,7	3	8,8	-	0,0	0,0765
Urea Normal (1,7-8,2)	11	32,4	20	58,8	0,0284*
Alta >8,2	7	20,6	1	3,0	0,0239*
No indicada	13	38,2	13	38,2	1,0000

Fuente: Historias Clínicas IPK

En un estudio tailandés en 686 pacientes con VIH y criptococosis estudiados entre el 2003 y el 2004 por Manosuthi y colaboradores⁹⁴ encuentran una tasa de 0,9% de pacientes con elevación de las transaminasas a los 6 meses de terminado el tratamiento de base para la criptococosis. Un estudio ugandés conducido por Parkes-Ratanshi y colaboradores⁹⁵ hallan un 15,1% de pacientes con

transaminasas elevadas, de un total de 760 adultos con VIH y criptococosis estudiados. Las cifras que reflejan ambos estudios se encuentran muy por debajo de las reflejadas en esta investigación. El autor es del criterio que la terapia antiretroviral puede estar influyendo en la hepatotoxicidad encontrada.

V.6 OBJETIVO 3: Desenlace de los pacientes y factores de riesgo

La tabla 14 muestra el desenlace de los pacientes con histoplasmosis y criptococosis. El 52,7% y 35,3% de los pacientes con histoplasmosis y criptococosis respectivamente fallecieron.

Tabla 14: Desenlace de los pacientes estudiados

Desenlace	Histoplasmosis (n=19)		Criptococosis (n=34)	
	No.	%	No.	%
Vivo	9	47,3	22	64,7
Fallecido	10	52,7	12	35,3
Total	19	100,0	34	100,0

Fuente: Historias Clínicas IPK

Según Rodríguez un 20% de los pacientes con histoplasmosis de su estudio fallecieron⁸³. Este porcentaje aumenta a un 30% en 110 venezolanos con criptococosis que se estudiaron entre 1994 y el 2003 independientemente que los autores reconocen que la mortalidad reportada en la literatura internacional es de 10%⁸⁵. Varios autores internacionales son del criterio que a pesar de la disponibilidad de terapia antirretroviral en todos los pacientes infectados con el VIH, y la efectividad de la terapia antifúngica, la HDP cursa con una mortalidad entre 20 y 40%^{96,97}. Del total 170 pacientes estudiados en Sudáfrica con criptococosis y sida, 62 egresan fallecidos en 181 ingresos, lo que hace un índice de letalidad de 36,5 % por paciente y de 34,3 % por ingreso⁹¹.

La letalidad de estas micosis en todos los estudios revisados se encuentran por debajo de las obtenidas en esta investigación, en la mayoría de los casos. Esto pudiera estar en relación con una mayor presencia de los factores de riesgo que se describen en la próxima tabla.

En Venezuela, en 110 casos con criptococosis se encuentra que 52,1% de los mismos no tiene otra infección oportunista asociada y que dicha micosis es la enfermedad marcadora de sida en el 61,5% de los casos. Se observa además que 42,9% tiene otras infecciones concomitantes como tuberculosis (30,9%), neumocistosis (28,2%) y toxoplasmosis (20,5%)⁸⁵.

Se estudiaron 58 pacientes por medio de variables sociodemográficas y clínico-inmunológicas, para estimar la magnitud del debut clínico de VIH/sida en Matanzas, y caracterizar a estos pacientes en cuanto a factores asociados de manera potencial. Se evidencia una tendencia ascendente en la incidencia del debut clínico, representando un incremento de 12,2 % comparando los años extremos del estudio⁹⁰.

La tabla 15 describe algunos posibles factores de riesgos relacionados con la muerte por histoplasmosis en los pacientes estudiados. En la misma se evidenció que el tiempo de ingreso al diagnóstico menor de 7 días tuvo significación estadística con una p de 0,007 en relación con la muerte. Este aspecto nos resulta contradictorio teniendo en cuenta que mientras más temprano se haga el diagnóstico se supone que tenga una mejor evolución el enfermo, en este caso suponemos que pueda deberse a que los pacientes diagnosticados con histoplasmosis en los primeros 7 días y que fallecieron hayan acudido tardíamente en busca de asistencia médica, aspecto que no se exploró. Se observó que la trombocitopenia en el transcurso del tratamiento también tuvo significación estadística con una p de 0,031, por lo que podemos plantear que está relacionado con el fallecimiento y en la medida que durante la evolución del paciente se observe una trombocitopenia mantenida pudiéramos pensar que estamos frente a un caso con una evolución desfavorable. Otros posibles factores de riesgo como la adherencia al tratamiento antirretroviral y el tiempo de progresión de VIH al sida aunque no mostraron una significación estadística por ser la $p > 0,05$, desde el punto de vista clínico si tienen significación, en la medida que los pacientes no tengan una buena adherencia al TARVAE la enfermedad de VIH a sida continua su progresión aumentando la carga viral y disminuyendo los linfocitos TCD4, lo

que ensombrece la evolución de las enfermedades oportunistas como la histoplasmosis.

Tabla 15: Factores de riesgos relacionados con la muerte por histoplasmosis IPK 2008-2012.

Factor de riesgo de muerte		Fallecido n=10		Vivo n=9		p
		No.	%	No.	%	
Tiempo de ingreso al diagnóstico	>7días	4	40,0	9	100,0	0,007*
	<7días	6	60,0	0	0,0	
Tiempo de diagnóstico al tratamiento	>7días	1	10,0	3	33,3	0,249
	<7días	9	90,0	6	66,6	
Tiempo de progresión del VIH al sida	>5 años	5	50,0	2	22,2	0,219
	<5 años	5	50,0	7	77,7	
Adherencia al TARV	Mala	6	60,0	0	0,0	0,122
	Buena	4	40,0	3	33,3	
Trombocitopenia al diagnóstico	Si	6	60,0	2	22,2	0,157
	No	4	40,0	6	66,6	
Trombocitopenia en el transcurso del tratamiento	Si	6	60,0	2	22,2	0,031*
	No	1	10,0	6	66,6	

Fuente: Historias Clínicas IPK

En un estudio de cohorte conducido por Nacher y cols⁹⁸ en Guyana Francesa entre 1998 y 2006 en 1404 pacientes con histoplasmosis diseminada asociada al VIH/sida se determinó que una adherencia igual a 50% y los bajos niveles de linfocitos T CD4 fueron factores de riesgo de mortalidad a tener en cuenta en los pacientes estudiados.

En la tabla 16 se relacionan los posibles factores de riesgos relacionados con la muerte por criptococosis en los pacientes estudiados. En la misma no se encontró ningún factor de riesgo de los estudiados que resultara estadísticamente significativo. En este caso a pesar de no tener resultados estadísticamente significativos, el autor si considera que existe significación clínica cuando se evalúa la adherencia a la TARVAE, conociendo que cuando existe mala adherencia ocurre deterioro inmunológico, aparece resistencia a los ARV y evolucionan tórpidamente los pacientes progresando la enfermedad de sida.

La asociación entre el deterioro inmunológico y la concentración vírica ha sido planteada por otros autores. El conteo celular de linfocitos T CD4 indica la magnitud de la destrucción inmunológica que ha ocurrido en un individuo infectado por el VIH. Se ha señalado que múltiples factores pueden afectar el nivel de linfocitos T CD4 como el ritmo circadiano, enfermedades infecciosas concomitantes, interacciones medicamentosas, validez de dispersión de la máquina contadora, etc.

En una encuesta hecha en Bolivia en el 2005, durante el 3er Foro Nacional de PVV realizado en la ciudad de Santa Cruz, un estudio transversal, que se realiza a través de un cuestionario anónimo con preguntas abiertas y de selección que fue llenado individualmente, previa explicación del cuestionario, revela que el nivel de adherencia durante el último mes es de solo el 50%, esto implica que el tratamiento será un fracaso y que habrá resistencia a los medicamentos a muy corto plazo, que se traduce en vanos esfuerzos por parte de las PVV y un elevado costo de los medicamentos para el Estado ¹⁰⁰.

Tabla 16: Factores de riesgos relacionados con la muerte por criptococosis IPK 2008-2012.

Factor de riesgo de muerte		Fallecidos n=12		Vivo n=22		p
		No.	%	No.	%	
Tiempo de ingreso al diagnóstico	>7días	3	25,0	8	36,4	0,390
	<7días	9	75,0	14	63,6	
Tiempo de diagnóstico al tratamiento	>7días	2	16,7	1	4,5	0,346
	<7días	10	83,3	17	77,3	
Tiempo de progresión del VIH al sida	>5 años	2	16,7	4	18,2	0,649
	<5 años	10	83,3	18	81,8	
adherencia al TARV	Mala	5	41,7	10	45,4	0,194
	Buena	0	0,0	5	22,7	
Trombocitopenia al diagnóstico	Si	2	16,7	1	4,5	0,283
	No	8	66,7	17	77,3	
Trombocitopenia en el transcurso del Tto	Si	2	16,7	2	9,1	0,407
	No	5	41,7	12	54,5	

Fuente: Historias Clínicas IPK

En un trabajo conducido por Kendi y colaboradores ¹⁰¹ en Kenya entre el 2005 y 2009 en 71 pacientes infectados por VIH con meningitis criptococica encontraron como un factor de riesgo de importancia para la mortalidad por criptococosis una adherencia de 48% al tratamiento antirretroviral.

Es imprescindible lograr un adecuado control de los factores de riesgo en este tipo de pacientes, que en muchas ocasiones pueden llevar a la muerte a los mismos, por lo que la adecuada adherencia a la TARVAE, el adecuado control y seguimiento de sus patologías de base y una adecuada educación en el orden personal, familiar y sobre todo, social constituyen pilares fundamentales para disminuir la letalidad de infecciones como las objeto de estudio.

I. CONCLUSIONES

- Se encontró que la frecuencia de criptococosis e histoplasmosis, fue similar a lo reportado en la literatura nacional e internacional revisada.
- Los hombres jóvenes de color de piel blanca predominaron en ambas micosis. En la histoplasmosis, la fiebre y la forma clínica diseminada resultaron importantes. El compromiso neurológico y la forma clínica cerebromeníngea fueron aspectos a destacar en la criptococosis. Las variables de laboratorio mejoraron en el transcurso del tratamiento.
- En la histoplasmosis la trombocitopenia en el transcurso del tratamiento, la adherencia al tratamiento, adquieren importancia clínica como posible factor de riesgo relacionado con la muerte. En la criptococosis la adherencia al tratamiento es el factor que adquiere significación desde el punto de vista clínico como posible factor de riesgo relacionado con la muerte.

VII. RECOMENDACIONES

- Dar a conocer los resultados del estudio para la toma de decisiones y el manejo de pacientes VIH/sida hospitalizados.
- Proponer nuevas investigaciones que profundicen en los factores asociados al desenlace desfavorable en los pacientes VIH/sida, como el estudio de los factores asociados a la adherencia al TARVAE.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2013 [19 de Septiembre 2014].VIH/SIDA (Nota descriptiva N°360);[Aprox.8p.]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/>
2. República de Cuba Ministerio de salud pública. Plano estratégico nacional para la prevención y el control de las ITS y el VIH/sida 2014-2018 [Internet] 2013 [citado 6 septiembre 2014]. Disponible en: <http://files.sld.cu/sida/files/2014/03/pen-primera-parte.pdf>
3. VIH/SIDA en Latinoamérica y el Caribe: Panorama Epidemiológico General y Perspectivas del Trabajo Regional en VIH/SIDA [Internet]. Stuttgart, Germany: FaktBeratungfür Management; 2006. [Citado 6 septiembre 2014]. Disponible en: <http://observatoriovihycarceles.org/vih-drogas/drogas-drogas-menu.raw?task=download&fid=67>.
4. Portal Miranda JA, Santín Peña M, Lantero Abreu MI, Ochoa Soto R, JoanesFiol J, Alé Rodríguez K, et al. Informe nacional sobre los progresos realizados en la aplicación del UNGASS [Internet]. Cuba: Ministerio de Salud Pública; 2014 [citado 6 septiembre 2014]. Disponible en:http://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CBsQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.unaids.org%2Fen%2Fdataanalysis%2Fknowyourresponse%2Fcountryprogressreports%2F2014countries%2FCUB_narrative_report_2014.pdf&ei=hhsLVI-HBurjATp6oG4Aw&usq=AFQjCNFRiAsdJI4AZIzxcwi2bnUiWMVFYQ&bvm=bv.74649129,d.cWc
5. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Causas de diagnóstico tardío del VIH/SIDA. Europa, América Latina y Caribe. Bibliomed [Internet]. 2013 Dic [Citado 6 septiembre 2014]:39(12): [aprox.12p] Disponible en: [http://files.sld.cu/bmn/files/2013/12/bibliomed-diciembre20131 .pdf](http://files.sld.cu/bmn/files/2013/12/bibliomed-diciembre20131.pdf).
6. Gonzalez A, Tobon AM. Infecciones micóticas oportunistas en pacientes con VIH/SIDA. Infectio [Internet]. 2006 [Citado 6 septiembre 2014];10(4):[Aprox.29p.].

Disponible en:
<http://revistainfectio.org/site/portals/0/ojs/index.php/infectio/article/view/188/164>.

7. Dolande M, Reviákina V, Panizo M, Maldonado B. diagnóstico de las micosis sistémicas Rev Soc Venez Microbiol [Internet]. 2002 [citado 6 septiembre 2014]; 22(1): [Aprox.13p]. Disponible en:
http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562002000100011&lng=en&nrm=iso&tlng=es

8. .Fernández Andreu CM .Micosis oportunistas en pacientes con sida.cap.53 En: Llop Hernández A. Microbiología, parasitología Médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001[citado 6 septiembre 2014]: [Aprox.13p]. Disponible en:
http://bvs.sld.cu/libros_texto/microbiologia_i/microcap49.pdf

9. Illnait Zaragoza MT. Caracterización genotípica y susceptibilidad a antifúngicos de aislamientos cubanos de cryptococcus [Tesis]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas; 2012.

10. Polo Leal JL, Fernández Andreu CM, Martínez Machín G, Illnait Zaragoza MT, Perurena Lancha MR. *Cryptococcus gattii* aislado de un guepardo (*Acinonyx jubatus*) del Parque Zoológico Nacional de Cuba. Rev Cubana MedTrop [Internet]. 2010 Dic [citado 6 septiembre 2014]; 62(3):[Aprox.8p]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602010000300015&lng=es

11. Mitchell T, Perfect J. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. ClinMicrobiolRev[Internet]. 1995 [citado 6 septiembre 2014]; 8(4): [Aprox.100p.]. Disponible en:
<http://cmr.asm.org/content/8/4/515.full.pdf+html>

12. Moreno Sánchez M, Cortez Franco F, Quijano Gomero E, Serrano Guillén G, Carayhua Pérez D. Manifestaciones cutáneas de criptococosis diseminada asociada a VIH/SIDA. DermatolPerú[Internet]. 2007 [citado 19 Feb 2014]; 17(3):[Aprox.20p.]. Disponible en: http://revistas.concytec.gob.pe/scielo.php?pid=S1028-71752007000300007&script=sci_arttext

13. Arango M, Castañeda E, Agudelo de Bedout C, Agudelo C, Tobon A, Linares M, et al. Histoplasmosis results of the Colombian National survey, 1992-2008.

Biomédica [Internet]. 2011 [citado 6 septiembre 2014];31(3):[Aprox.58p.]. Disponible en: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/348/754>.

14. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR [Internet]. 1992 [citado 6 septiembre 2014];41(51):[Aprox.p.]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018179.htm>.

15. Fernández C, Martínez G. Histoplasma capsulatum var capsulatum e histoplasmosis en Cuba. Rev Cubana HigEpidemiol. 1996;34(1):34-42.

16. Vargas OMC, Estrada HMR, Pérez-Torres A, Romero SL, Muñoz MW, Rivera ZDJ, Ryes CMM, Estrada MI, Díaz FO. Histoplasmosis diseminada. Informe de un caso de autopsia y revisión de la literatura. RevFacMedUNAM[Internet]. 2006 [citado 6 septiembre 2014];49(3):[Aprox.5p.]. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=21&IDARTICULO=8362&IDPUBLICACION=927>.

17. Sanguily J. Histoplasmosis en Cuba .Reporte de un caso con breve revisión de la literatura. ArchSocEstClin Hab. 1951;44(1):3.

18. Nocado Pous B, Prince Baró A, Ferrerons Acevedo F. Contribución al estudio de la epidemiología de la histoplasmosis en Cuba. Rev Cubana Med. 1965;4:143-78.

19. Pérez Molina AD, Gala González A, Rodríguez Barreras ME, Capó de Paz V, Collazo Caballero S, Fernández Andreu C. Histoplasmosis con manifestaciones cutáneas en pacientes VIH/SIDA. Rev Cubana MedTrop[Internet]. 2007 Ago [citado 26 Sep 2014];59(2):[Aprox.22p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602007000200008&lng=es.

20. Millán Marcelo J, Díaz Jidy M, Hadad Meléndez P, Menéndez Capote R, Ramos García A, Martínez Machín G. Histoplasmosis Diseminada en el curso del sida. Rev Cubana Med militar. 1990;19 (1):90:3.

21. Arteaga Hernández E, Capó de Paz V, Pérez Fernández-Teran M. Micosis oportunistas invasivas en el sida. Un estudio de 211 autopsias. RevIberoamMicol [Internet]. 1998 [citado 29.Sept 2014];15(1):[aprox:9 p.]. Disponible en: <https://www.google.com/search?+Histoplasmosis+en+Cuba&ie=utf-8&oe=utf->

[8&aq=t&rls=org.mozilla:es-ES:unofficial&client=iceweasel-a&gws_rd=ssl#rls=org.mozilla:es-ES:unofficial&q=Micosis+oportunistas+invasivas+en+el+sida.+Un+estudio+de+211+autopsias](http://www.google.com/search?q=Micosis+oportunistas+invasivas+en+el+sida.+Un+estudio+de+211+autopsias&rlz=org.mozilla:es-ES:unofficial&client=iceweasel-a&gws_rd=ssl#rlz=org.mozilla:es-ES:unofficial&q=Micosis+oportunistas+invasivas+en+el+sida.+Un+estudio+de+211+autopsias).

22. Arango M, Cano LD, deBedout C, Estrada S, Gomez I, Franco L, et al. Histoplasmosis y Criptococosis diseminada en pacientes con el sida. Acta médcolomb. 1990;15 (2):84-91.

23. Rivera Morales LG, Salas Villar LP. Respuesta inmune al VIH: Simposium Sida 2007. Respyn [Internet] 2008 [citado 26 sep 2014];espec(10):[aprox. 33p.]. Disponible en: <http://www.respyn.uanl.mx/especiales/2008/ee-10-2008/documentos/06.pdf>

24. Chertorivski Woldenberg S, Kuri Morales PA, Fajardo Dolci GE, Rosette Valencia I, González Roldán JF. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA. México: Secretaría de Salud; 2012. [citado 26 Sep 2014]. Disponible en: http://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CBsQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.epidemiologia.salud.gob.mx%2Fdoctos%2Finfoepid%2Fvig_epid_manuales%2F30_2012_Manual_VIH-SIDA_vFinal_1nov12.pdf&ei=mq8IVPu9GIfOggTpt4KICQ&usg=AFQjCNFyjCkY_Sd7QwVDXXawGJNEDI3NdA

25. Garrido Balcárcel EJ, Alvarado Sosa JL. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis y criptococosis con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA Junio 2005-Junio 2009 [Tesis]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias médicas; 2010. [citado 8 Sept 2014]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8692.pdf

26. Menéndez Capote RL. Caracterización clínica de pacientes adultos angolanos con VIH/sida: Contribución a la lucha contra el sida en África [Tesis]. La Habana; 2008. [citado 29. Sept 2014]. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/34/>

27. Conde-Salazar JL, Ñavincopa-Flores M, Quispe-Pari F. Múltiples infecciones oportunistas concurrentes al sistema nervioso central en paciente VIH positivo y su

respuesta al TARGA: reporte de un caso. RevPeruEpidemiol [Internet]. 2013 [citado 8 Septiembre 2014];17(2):[aprox: 28p]. Disponible:<http://www.redalyc.org/pdf/2031/203129458011.pdf>

28. Sardiñas Ponce R. Actualización sobre el virus de inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. MediSur [Internet]. 2010 [citado 8 Septiembre 2014];8(3):[aprox. 15p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-897X2010000300007&script=sci_arttext

29. Serrano D, Furtado ML, Simões J. Normas sobre tratamiento antirretroviral en adultos e adolescentes. 3ª Ed. Luanda: Instituto de Luta contra a SIDA; 2011.

30. Reyes-Terán G, Altfeld M, Aries P, Behrens G, Buhk T, Dickinson L, et al. HIV Medicine 2005 [Internet]. México, D.F: CIENI-INER; 2005. [citado 26 sep 2014]. Disponible en: <http://www.hivmedicine.com/textbook/spanish1.htm>

31. Astarloa L, Ávila Figueroa C, Bronfman Pertzovsky M, Cabezudo C, Cáceres Palacios C, Camara B. Situación epidemiológica y económica del sida en América Latina y el Caribe [Internet]. México: Fundación mexicana para la salud; 1998. [citado 26 Sep 2014]. Disponible en: http://www.who.int/hiv/strategic/en/amr_lat_98.pdf

32. ONUSIDA. El sida en cifras [Internet]. Ginebra: UNAIDS; 2013. [citado 26 sep 2014]. Disponible en: http://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CBsQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.unaids.org%2Fen%2Fmedia%2FFunaid%2Fcontentassets%2Fdocuments%2Funaidpublication%2F2013%2FJC2571_AIDS_by_the_numbers_es.pdf&ei=qs8lVPmFGsmRNpKrgoAN&usq=AFQjCNFP rnYh-Y61ISKevU6YdN-1CVE8Lw

33. ONUSIDA. Informe de Onusida sobre la epidemia mundial de sida [Internet]. Ginebra: UNAIDS; 2012. [citado 26 Sep 2014]. Disponible en: http://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0CCEQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.unaids.org%2Fen%2Fmedia%2FFunaid%2Fcontentassets%2Fdocuments%2Fepidemiology%2F2013%2Fgr2013%2FUNAIDS_Global_Report_2013_es.pdf&ei=58olVNe-NMaxggSnrYCACQ&usq

34. Espinosa-Salas I, Hernández-Malpica S, González-Vila M, Álvarez-Gutiérrez M. Caracterización de la epidemia de virus de inmunodeficiencia humana (sida) en

Cienfuegos 2006-2010. Medisur [Internet]. 2013 [citado 8 Sep 2014]:11(2):[aprox. 6p.]. Disponible en <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2300>.

35. Lawn SD. "Getting to zero ", Are there grounds for optimism in the global fight against HIV? Indian J Med Res [Internet]. 2012 Dic [citado 8 Sep 2014];136(6):[aprox. 8p.]. Disponible en: <http://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-5916;year=2012;volume=136;issue=6;spage=895;epage=898;aulast=Lawn>

36. Cardoso Moreno MJ, Albrecht D, Altfeld M, Aries P, Behrens G, Buhk T, et al. VIH 2004 [Internet]. HIVMEDICINE; 2004. [citado 26 sep 2014]. Disponible en:<http://www.spao.es/documentos/biblioteca/entrada-biblioteca-fichero-53.pdf#page=495>

37. Pérez C. Historia natural de la Infección por VIH. En: Sepúlveda C, Afani A; Editores. SIDA. 4ta Ed. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo Ltda; 2009. 27-31.

38. Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo JM. Fundamento da Medicina, Enfermedades infecciosas. 6ª Ed. Medellín, Colombia:Corporación para Investigaciones Biológicas, CIB; 2003. [citado 27 Sep 2014]. Disponible en: http://www.google.com/cu/?gws_rd=ssl#q=Fundamento+da+Medicina%2C+Enfermedades+infecciosas.

39. Kahn JO, Walker BD. Acute human Immunodeficiency Virus type 1 Infection. NEJM [Internet]. 1998 [citado 26 Sep 2014];339(1):[aprox. 30p.]. Disponible en: <http://www.nejm.org/toc/nejm/339/1>

40. Asociación de Médicos de Sanidad Exterior [Internet]. Huelva: AMSE; [actualizado 23 May 2013;citado 27 Sep 2014]. VIH – Epidemiología y situación mundial; [aprox. 8 pantallas]. Disponible en: http://www.amse.es/index.php?option=com_content&view=article&id=183:vih-epidemiologia-y-situacion-mundial&catid=42:inf-epidemiologica&Itemid=50

41. Baltodano MP, Mendoza C, Gamaliel Gutiérrez C G . Incidencia de infecciones oportunistas en niños con VIH/SIDA: 2005 a 2012. Nicaragua Pediátrica [Internet]. 2013 Abr [citado 2014 sep 5];1(1):[aprox. 23p.]. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/120222507/Incidencia-de-infecciones-oportunistas-en-ninos-con-VIH-SIDA-2005-a-2012>

42. Martínez Machín G, Illnait Zaragoza MT. Micosis oportunistas en pacientes con sida. En: Llop Hernández A. Microbiología y parasitología Médicas. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. [citado 6 Sep 2014]. [aprox. 9p]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/libros_texto/microbiologia_i/microcap53.pdf
43. Patogenia de las micosis [Internet]. En: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaüer MA. Microbiología Médica. Madrid: Elsevier; 2006. p.709-718.
44. Inocente Licetti A, Aguirre Navarro J, Torres Alvarado R, Sifuentes Horna Y, Salas Vargas E. Histoplasmosis ileal en paciente con virus de inmunodeficiencia humana. Acta med peruana [Internet]. 2012 Oct-Dic [citado 27 Sep 2014]; 29(4):[aprox. 9p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172012000400004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
45. García Veja E, Fernández Andreu CM, Rivero Figueroa D. Aspectos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y terapéuticos de la histoplasmosis. Rev cuba med mil [Internet]. 2013 Ene-Mar [citado 27 Sep 2014];42(1):[aprox. 12p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mil/vol42_01_13/mil12113.htm
46. Duran M, Pinto I, Gallon Arango CA. Histoplasmosis pulmonar en pediatría: reporte de un caso clínico, laboratorio y tratamiento. Acta Colombiana de Cuidado intensivo 2014 [citado 27 Sep 2014];14(2):[aprox. 20p.]. Disponible en: http://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CBsQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.amci.org.co%2Fuserfiles%2Ffile%2Frevistajunio2014%2F08%2520histoplasmosis.pdf&ei=TewmVlafCJDHggSoj oLIBA&usq=AFQjCNFbO-w_ovf76BmvmQQPBMAJfjFJ6Q
47. Sánchez-Saldaña L, Galarza C, Cortéz Franco F. Infecciones micóticas sistémicas o profundas: histoplasmosis. Dermatol Perú [Internet]. 2010;20(1):[aprox. 27p.]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v20_n2/pdf/a08v20n2.pdf
48. Fernández Andreu CM, Illnait Zaragoza MT, Martínez Machín G, Perurena Lancha MR, Monroy Vaca E. Una actualización acerca de histoplasmosis. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2011 [citado 27 Sept 2014];63(3):[aprox: 33p.]. Disponible

en:http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=77577&id_seccion=4294&id_ejemplar=7704&id_revista=71

49. González González AE, Taylor ML, Curiel-Quesada E. Aspectos relevantes del marcador molecular Hcp100 de histoplasmosis capsulatum y su potencial uso terapéutico en la histoplasmosis. *RevIberoamMicol* [Internet]. 2012 [citado 27 Sep 2014]; 29(3):[aprox. 9p.]. Disponible en: <http://www.reviberoammicol.com/2012-29/115119.pdf>

50. Castañón Olivares LR. Histoplasmosis. [Internet]. 2014 [citado 27 Sept 2014]. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/histoplasmosis.html>

51. Frola C, Bermejo V, Spadaccini L, Guelfand L, Pérez H. Impacto de la histoplasmosis diseminada en pacientes HIV positivos. *actualizaciones en sida e infectologia*[Internet]. 2013 [citado 27 Sept 2014];21(80):[aprox: 37p.]. Disponible en:[http://www.google.es/gws_rd=ssl#q=Impacto+de+la+histoplasmosis+diseminada+en+pacientes+HIV+positivos.+actualizaciones+EN+SIDA+E+INFECTOLOG%C3%8DA+.+](http://www.google.es/gws_rd=ssl#q=Impacto+de+la+histoplasmosis+diseminada+en+pacientes+HIV+positivos.+actualizaciones+EN+SIDA+E+INFECTOLOG%C3%8DA+.)

52. Fernández Andreu CM. Histoplasmosis en Cuba:Contribución a su diagnóstico, prevención y control [Tesis]. La Habana;2004.

53. Tobon AM. Epidemiología de la Histoplasmosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.Simposium Biomédica [Internet]. 2011[Citado 2 octubre 2014];31(sup3):[aprox: 24p.].Disponible en:http://www.google.es/gws_rd=ssl#q=Tobon+AM+Epidemiologia+de+la+Histoplasmosis+en+pacientes+infectados+por+el+virus+de+la+inmunodeficiencia+humana

54. Monroy Vaca E, Martínez Machín G, Fernández Andreu C, IllnaitZaragozí MT, García Rodríguez A, Perurena Lancha M,et al. Diagnóstico molecular de histoplasmosis diseminada en pacientes cubanos con sida.*Rev MedTrop*[Internet].2014 [Citado 27 Sep 2014];66(1):[aprox: 24p.]. Disponible en: <http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/12/11>

55. García Rodríguez A. Estudio integral de un brote de histoplasmosis en Artemisa 2012. [Tesis]. La Habana:Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri; 2013

- 56.** Negroni R. Manifestaciones cutáneo-mucosas de la histoplasmosis diseminada. *Dermat Argent* [Internet]. 2008 [citado 27 Sept 2014];14(2):[aprox:27p]. Disponible en: https://www.google.es/?gws_rd=ssl#q=Manifestaciones+cut%C3%A1neo-mucosas+de+la+histoplasmosis+diseminada
- 57.** Guglielmone MC, Orecosky D, Rivelli V, Mendoza G, Aldama A. Histoplasmosis diseminada aguda en paciente embarazada con sida. *RevSoc Peruana de Dermatología* [Internet]. 2011 [citado 27 Sep 2014];(3):[aprox:11p.]. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v21n3/pdf/a05v21n3.pdf>
- 58.** Rico MF, AsensioP, ParónG, Scasso M, Bruseo J, MartinezChabbert P et al, histoplasmosis diseminada. *Arch Argent Dermat* [Internet]. 2010 [citado 27Sep2014];60: [aprox:19p]. Disponible en: https://www.google.es/?gws_rd=ssl#q=histoplasmosis+diseminada+AND+Rico
- 59.** Sánchez Alemán MA. Histoplasmosis, micosis del viajero. *EnfInfMicrobiol* [internet]. 2009 [citado 27 Sep 2014]; 29(3):[aprox:18 p.]. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=57373&id_seccion=3546&id_ejemplar=5808&id_revista=212
- 60.** AbidonAdidéM. Histoplasmosis .J *braspneumol São Paulo* [Internet]. 2009 [citado 27 Sept 2014];35(11):[aprox:12p]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132009001100013&lng=en&nrm=iso&tlng=pt&ORIGINALLANG=pt
- 61.** Montaner JS. Treinta años después: amplia cobertura con HAART; la clave para el global del VIH y el sida. *Actualizaciones en sida. buenos aires* [Internet]. 2011 [citado 27 sept 2014]; 19(73): [aprox:21p.]. Disponible en: https://www.google.es/?gws_rd=ssl#q=Treinta+a%C3%B1os+despu%C3%A9s:+amplia+cobertura+con+HAART%3B+la+clave+para+el+global+del+VIH+y+el+sida
- 62.** Castillo A, Epinoza Barcia A, Celi AP, Saavedra A, Arroba Orquera CA. Guía de atención integral en VIH/sida 2010. Programa Nacional de Prevención y Control de VIH/sida/ITS. [Internet]. Quito-Ecuador:Ministerio de salud Pública; 2012. [Actualizado 2014; citado 29 Sept2014]. Disponible

en:https://www.google.com.cu/?gws_rd=ssl#q=MaGu%C3%ADa+de+atenci%C3%B3n+integral+en+VIH%2Fsida+2010.+Programa+Nacional+de+Prevenci%C3%B3n+y+Control+de+VIH%2Fsida%2FITS.+Gobierno+Nacional+de+La+Republica+del+Ecuador.

63. García Consuegra JL, Novoa López AM. Criptococosis. Una amenaza para pacientes inmunodeprimidos. Gaceta Médica Espirituana 2011 [citado 24 sept 2014];13 (3):[aprox: 12p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.13.%283%29_15/p15.html

64. Rodríguez-Gómez FJ, González JA, Chinchón D, Pujol E. Varón con infección VIH, fiebre y nódulos pulmonares bilaterales tras tratamiento antirretroviral de alta eficacia EnfermInfeccMicrobiolClin [Internet]. 2012 [citado 24 Sept 2014];30(5):[aprox: 8 p.]. Disponible en: https://www.google.es/?gws_rd=ssl#q=Varon+con+VIH%2C+fiebre+y+nodulos+pum onares+bilaterales+tras+tratamiento

65. Calderón F, Ibañez C, González- Hernández J. Meningitis criptocócica en paciente VIH positivo: Revisión a propósito de un caso clínico.Rev Memoriza.com [Internet]. 2009[citado 24 Sept 2014];5:[aprox. 33p.]. Disponible en: https://www.google.es/?gws_rd=ssl#q=meningitis+criptococica+en+paciente+VIH+p ositivo+AND+Calderon

66. Coria Lorenzo JJ, Cano González GE, Gómez Barreto D, Resendiz J, Castañón R. Criptococosis en un paciente inmunocompetente, presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Enfermedades Infecciosas en Pediatría[Internet]. 2003 [Citado 27 Sep 2014];XVII(65):[Aprox.p.]. Disponible en:<http://biblat.unam.mx/pt/revista/revista-de-enfermedades-infecciosas-en-pediatria/articulo/criptococosis-meningea-en-un-paciente-inmunocompetente-presentacion-de-un-caso-y-revision-de-la-literatura>

67. Criptococosis murina experimental, propuesta de un modelo. Iliana del Carmen Valdés Hernández. [Tesis] IPK. Ciudad de la Habana 2003

68. Rivera Y. Complejo de especies :criptococcusneoformans /Cryptococcusgattii. Aspectos clínicos y microbiológicos [Tesis]. La Habana: Instituto Pedro Kourí; 2013

- 69.** Fernández González MC. Aislamiento de Cryptococcus neoformans de fuentes ambientales en la Ciudad de Pinar del Río [Tesis]. La Habana: Instituto Pedro Kourí;2001.
- 70.** Padilla Desgarenes MC, Navarrete Franco G, Pérez Cortés S ,Villanueva Ramos TI, Alfaro Orozco P. Criptococosis diseminada asociada con VIH. DermatolRevMex [Internet]. 2012 [Citado 24 septiembre 2014];56(2):[Aprox:18p.]. Disponible en: https://www.google.es/gws_rd=ssl#q=Criptococosis+diseminada+asociada+con+vih+AND+Desgarenes
- 71.** Gómez Arias B, Zarco Montero L A. Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio Internet [citado 24 Sep 2014].[aprox: 27p] https://www.google.es/?gws_rd=ssl#q=Criptococosis+meningea+caracteristicas+clinicas+y+de+laboratorio+AND+Gomez+Arias
- 72.** Tello M, Gutiérrez E, Béjar V, Galarza C, Ramos W, Ortega-Loayza AG. Criptococosis. Rev Méd Risaralda [Internet]. 2013 [citado 24 Sep 2014];19(2):[aprox:21p.]. Disponible en: https://www.google.es/?gws_rd=ssl#q=Criptococosis+AND+Tello+M
- 73.** Castañon Olivares LR. Criptococosis [internet]. 2013 [citado 24 Sep 2014]. Disponible en: https://www.google.es/?gws_rd=ssl#q=Criptococosis+AND+Casta%C3%B1on+Olivares+LR
- 74.** Pérez Estrada F A , Morales García J C , Rojas Borroto C A , Hernández Y M Martínez Rodríguez I, Amores Sánchez D. Meningoencefalitis por Criptococoseoformans. Reporte de caso y revisión del tema. MEDICIEGO [internet]. 2012 [citado 27.9.2014]; 18(No. Esp.): [aprox: 20p]. Disponible en : http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol_18noespc_2012/pdf/T49.pdf
- 75.** Pérez Mederos LM, González Benavides C, Blanco Vallejo A, Gutiérrez Ronquillo J, Rodríguez Rodríguez JA, García ML ,et al. Criptococosis del sistema

nervioso central en paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida - SIDA. Caso clínico [Internet] 2007 [Citado 30 septiembre 2014]. Disponible en:<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/757/1/Criptococosis-del-sistema-nervioso-central-en-paciente-con-sindrome-de-inmunodeficiencia-adquirida--SIDA-Caso-clinico.html>

76. Pérez Cárdenas JE. La criptococosis: de enfermedad esporádica a reemergente. Parte I: Etiología, Distribución y manifestaciones clínicas. Biosalud [Internet]. 2006 [citado 24 de septiembre de 2014]; [aprox: 45p.]. Disponible en: http://biosalud.ucaldas.edu.co/index.php?option=com_remository&Itemid=26&func=s tartdown&id=19

77. Dolande Franco M. Factores de virulencia e inmunidad en criptococosis. Rev Soc Ven Microbiol [Internet]. 2001 [citado 24 Sep 2014]; 21(2): [aprox: 11p.]. Disponible en: https://www.google.es/?gws_rd=ssl#q=factores+de+virulencia+e+inmunidad+en+criptococosis+AND+Dolande

78. cfsph. Ames, Iowa: The Center for food security & public health; c2005 [Actualizado 1 Mayo 2005; 30 septiembre 2014]; [Aprox. 23 pantallas]. Disponible en: <http://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=13&cad=rja&uact=8&ved=0CF0QFjAM&url=http%3A%2F%2Fwww.cfsph.iastate.edu%2FFactsheets%2Fes%2Fcriptococosis.pdf&ei=>

79. Díaz-Pérez JA, García-Vera JC, Mantilla-Hernández G. Pradilla-Ardila Criptococoma en SNC Criptococoma en el sistema nervioso central de un paciente no inmunoafectado. Rev Neurol [Internet]. 2008 [citado 24 de septiembre 2014]; 46(2): [aprox: 15p.]. Disponible en: https://www.google.es/?gws_rd=ssl#q=criptococoma+en+SNC

80. Novoa López A M, García Consuegra JL, Barrios Fajardo MM, Hernández Bernal E, Pérez Cogle A C Criptococosis meníngea en anciana con sida. Presentación de caso. Gac Méd Espirituana 2012 [citado 27 Sep

2014];14(1):[aprox:5p].

Disponible

en:http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.14.%281%29_08/p8.html

81. Fernández CM. Epidemiología de la histoplasmosis en Cuba. VITAE Acad Biomed Dig[Internet]. 2001 [citado 27 Sep2014];9:[aprox:50p.]. Disponible en:<http://caibco.ucv.ve/caibco/caibco/vitae/vitaenueve/articulos/micologia/histoplasmosis/archivospdf/histopla.pdf>

82. Alfonso M, Velazquez G, Pérez J, Chávez L, Olvera JE. Criptococosis cerebral: análisis de 29 casos en 23 años de autopsias en el Hospital General de México. Patología [Internet]. 2008 [citado 27 Sept 2014];46(3):[aprox:17 p] Disponible en: https://www.google.es/?gws_rd=ssl#q=Mario+Alfonso+Res%C3%A9ndiz+Mor%C3%A1n%2C+Georgina+Vel%C3%A1zquez+Gonz%C3%A1lez%2C

83. Rodríguez EE. Caracterización clínica de pacientes con Histoplasmosis. [Tesis] Guatemala:Universidad San Marcos Facultad de Medicina; 2013.

84. Lizarazo J, Linares M, de Bedout C, Restrepo A, Agudelo CI, Castañeda E. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. Biomédica [Internet]. 2007 [citado 27 Sep 2014]; 27:[aprox. 17p.]. Disponible en: https://www.google.es/?gws_rd=ssl#q=Estudio+cl%C3%ADnico+y+epidemi%C3%B3gico+de+la+criptococosis+en+Colombia:

85. Pérez C, Hernandez Y, Guzmán ME, Arias F, Nweihed L, Landaeta ME, et al. Estudio clínico- epidemiológico de la criptococosis en Venezuela, años 1994-2003. Ksamera [Internet]. 2009 [citado 27 Sep 2014];37(2):[aprox:9p]. Disponible en: https://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0075-52222009000200005&script=sci_arttext

86. Tobón AM, Medina A, Orozco L, Restrepo C, Molina D, de Bedout C, et al. Histoplasmosis diseminada progresiva en una cohorte de pacientes coinfectados con el VIH. Acta MedColomb[Internet]. 2011 [citado 27 Sep 2014];36(2):[aprox: 5p.]. Disponible en: <http://www.actamedicacolombiana.com/cont.php?id=39&id2=339>

- 87.** Leenders AC. Cryptococcal meningitis in HIV infected patients. AIDS. 1994;8:1741-1743.
- 88.** Govin A. Detección de *Histoplasma capsulatum* en muestras de tejidos parafinados de pacientes VIH/sida , IPK, 1996-2011. [Tesis] 2012.
- 89.** Trombetta L, Bellido M, Baiges D, Valerga M, Bava J. Alteraciones hematológicas en pacientes con criptococosis asociada al sida. Acta bioquímclínLatinoam[Internet]. 2008 [citado 27 Sep 2014] ;42:4-14 [aprox: 7p.]. Disponible en :https://www.google.es/?gws_rd=ssl#q=Alteraciones+hematol%C3%B3gicas+en+pacientes+con+criptococosis+asociada+al+sida.
- 90.** Ruiz I, Jiménez Y. Incidencia del debut clínico de VIH/sida en Matanzas. 1996-2008. Rev Médica Electrónica [Internet]. 2011 [citado 27 Sep 2014]; 33(2): 6-12 [aprox:11p] Disponible en : https://www.google.com.cu/?gws_rd=ssl#q=Incidencia+del+debut+cl%C3%ADnico+de+VIH%2Fsida+en+Matanzas
- 91.** Larrea RR, Sánchez L. Acelularidad del líquido cefalorraquídeo como factor pronóstico adverso en meningitis criptocócica. Rev Cubana de Medicina[Internet]. 2013 [citado 27 Sep 2014];52(4):[aprox: 5p].Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol52_4_13/med03413.htm
- 92.** Pontes LB, Leitão TS, Lima GG, Gerhard ES, Fernandes TA. Características clínico-evolutivas de 134 pacientes conHistoplasmosisdiseminada asociada al sida en el Estado de Ceará. Rev Soc BrasMedTrop[Internet]. 2010; citado 27.Sep 2014] 43:1-12 [aprox: 14p.] Disponible en: https://www.google.com.cu/?gws_rd=ssl#q=Caracteristicas+cl%C3%ADnico-evolutivas+de+134+pacientes+conHistoplasmosis+diseminada+asociada+al+sida+en+el+Estado+de+Cear%C3%A1.&btnK=Buscar+con+Google
- 93.** Daher EF, Silva Jr GB, Barros FA, Takeda CF, Mota RM, Ferreira MT, *et al.* Clinical and Laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. Trop Med InternatHealth[Internet]. 2007 [citado 27 Sep 2014];12: [aprox:24p]. Disponible en : https://www.google.com.cu/?gws_rd=ssl#q=Clinical+and+Laboratory+features+of+di

sseminated+histoplasmosis+in+HIV+patients+from+Brazil.&btnK=Buscar+con+Google.

94. Manosuthi W, Chumpathat N, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. Safety and tolerability of nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients receiving fluconazole for cryptococcal prophylaxis: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2005;5:67.

95. Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, Namusoke D, Whitworth J, Coutinho A et al. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:(933-41).

96. Baddley JW, Sankara IR, Rodriguez JM, Pappas PG, Many JR. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *DiagMicrobiol and Infec Dis.* 2008;62:151-6.

97. Deepe Jr. *Histoplasma capsulatum*. Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of Infectious Diseases. Seventh Edition. Philadelphia. Churchill Livingstone. Elsevier. 2010; 3305-18. https://www.google.com.cu/?gws_rd=ssl#q=Principles+and+practice+of+Infectious+Diseases.+SeventhEdition.+Philadelphia.+Churchill+Livingstone.+Elsevier.+2010%3B+3305-18.&btnK=Buscar+con+Google

98. Nacher M, Adenis A, Blanchet D, Vantilcke V, Demar M, Basurko C, Gaubert-Maréchal E et al, Risk factors for disseminated histoplasmosis in a cohort of HIV-infected patients in French Guiana. *Am J. Trop Med Hyg* [internet] 89(6):1195-8 2013 Dec [citado 23 Dic 2014] [aprox: 16 p] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3907336/>

99. Maniar J, Kamath R. HIV and HIV-associated disorders. En: Trying SK, Lupi O, Hengge UR, editores. *Tropical Dermatology*. Churchill, Livingstone: Elsevier; 2006. p. 93-124.

100. Vargas A. Flores MW, Valdez CE, Caballero V. La adherencia a los antirretrovirales de las personas que viven con el VIH o sida en Bolivia. *RevmédCochabamba* [Internet]. 2007 [citado 27 Sep 2014];18: [aprox: 23 p]. Disponible en: http://www.google.com.cu/?gws_rd=ssl#q=La+adherencia+a+los+antirretrovirales+d

[e+las+personas+que+viven+con+el+VIH+o+sida+en+Bolivia&btnK=Buscar+con+Googl](#)

101. Kendi C, Penner J, Koech J, Nyonda M, Cohen CR, Bukusi EA et al. Predictors of outcome in routine care for Cryptococcal meningitis in Western Kenya: lessons for HIV outpatient care in resource-limited settings. *Postgrad Med J.* 2013 Feb;89(1048):73-7.

ANEXO 1.

Formulario para la revisión de las historias clínicas.

Caracterización clínico-epidemiológica de Histoplasmosis y Criptococosis en Pacientes sida. Enero 2008- Diciembre 2012

Guía de Revisión nº: _____

Datos Personales

HC: _____

Caso Índice _____

Nombre y apellidos:

Sexo: M F Edad: ___ años Raza: B N M

Ocupación:

Datos Clínicos

Fecha de diagnóstico de VIH:

Fecha de diagnóstico de sida:

Marcó SIDA: Bajo CD4, Infección oportunista, Debut clínico

Enfermedades previas oportunistas diferentes de una de las dos micosis:

No __ Sí __ Cuales _____

CD4 al momento de diagnóstico de la micosis: > 14% ____ < 14% ____

CD4 al final del tratamiento de la micosis: > 14 % ____ < 14 %

Carga Viral al momento de diagnóstico de la micosis: > 55000 copias/ml < 55000 copias/ml

Carga Viral al final del tratamiento de la micosis: > 55000 copias/ml < 55000 copias/ml

Hemograma al momento del diagnóstico de la micosis: Hb____, Leuc____, Eritro____, Trombocitos____

Hemograma al final del tratamiento de la micosis: Hb____, Leuc____, Eritro____, Trombocitos____

Funciones Hepáticas al momento del diagnóstico: ALT____, AST____, LDH____

Funciones Hepáticas al final del tratamiento: ALT____, AST____, LDH____

Funciones Renales al momento del diagnóstico: Creatinina____, Urea____

Funciones Renales al final del tratamiento: Creatinina____, Urea____

Histoplasmosis

Tipo de Histoplasmosis: Pulmonar, Cutánea, Histoplasmosis, Diseminada

Criptococosis

Clasificación Clínica: Pulmonar, SNC, Cutánea, Diseminada (Visceral), Ósea

Fiebre: No__ Sí__

Pérdida de peso: No__ Sí__

Diarrea: No__ Sí__

Lesiones Cutáneas: No__ Sí__ Cuales:___

Compromiso respiratorio: No__ Sí__ Cuales:___

Manifestaciones neurológicas: No__ Si_____ Cuales

Hepatomegalia: No__ Sí__

Esplenomegalia: No__ Sí__

Adenomegalia: No__ Sí__

• Tratamiento

Tratamiento recibido:

Nº Cuales

1 Antifungicos No Sí

Adherencia al TARVAE: Si, No, No referida

Tiempo de ingreso al Diagnóstico de la micosis: > 7 días, < 7 días

Tiempo de Diagnóstico al Tratamiento de la micosis: > 7 días, < 7 días

Desenlace: Vivo ____ Fallecido:_____