

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA DE LOS
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS Y
CRIPTOCOCOSIS CON EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA
ADQUIRIDA –SIDA-”**

Estudio descriptivo, retrospectivo, efectuado en la clínica de enfermedades
infecciosas de los hospitales: Roosevelt y Regional de Zacapa

junio 2005-junio 2009

**Elder José Garrido Balcárcel
José Luis Alvarado Sosa**

Médico y Cirujano

Guatemala, junio de 2010

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS Y
CRIPTOCOCOSIS CON EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA
ADQUIRIDA –SIDA-”**

Estudio descriptivo, retrospectivo, efectuado en la clínica de enfermedades
infecciosas de los hospitales: Roosevelt y Regional de Zacapa

junio 2005-junio 2009

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

**Elder José Garrido Balcárcel
José Luis Alvarado Sosa**

Médico y Cirujano

Guatemala, junio de 2010

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Los estudiantes:

Elder José Garrido Balcárcel	200310461
José Luis Alvarado Sosa	200310885

Han cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médicos y Cirujanos, en el grado de **Licenciatura**, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS Y CRIPTOCOCOSIS
CON EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA -SIDA-”**

Estudio descriptivo, retrospectivo, efectuado en la clínica de enfermedades infecciosas de los hospitales: Roosevelt y Regional de Zacapa

junio 2005-junio 2009

Trabajo asesorado por el Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro y revisado por la Dra. Vivian Karina Linares Leal, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, a los tres días de junio del dos mil diez


DR. JESÚS ARNULFO OLIVA LEAL
DECANO



El infrascrito Coordinador de la Unidad de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

Elder José Garrido Balcárcel	200310461
José Luis Alvarado Sosa	200310885

ha presentado el trabajo de graduación titulado:

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS Y CRIPTOCOCOSIS
CON EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA -SIDA-”**

Estudio descriptivo, retrospectivo, efectuado en la clínica de
enfermedades infecciosas de los hospitales: Roosevelt y Regional de Zacapa

junio 2005-junio 2009

El cual ha sido **revisado y corregido**, y al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se les autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el tres de junio del dos mil diez.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. César Oswaldo García García
Coordinador
Unidad de Trabajos de Graduación



Dr. Carlos Enrique Mazariegos Morales
Docente Revisor

Guatemala, 3 de junio del 2010

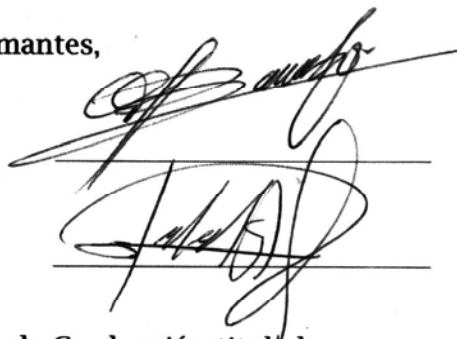
Doctor
César Oswaldo García García
Unidad de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informo que los estudiantes abajo firmantes,

Elder José Garrido Balcárcel

José Luis Alvarado Sosa



Presentaron el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS Y CRIPTOCOCOSIS
CON EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA -SIDA-”**

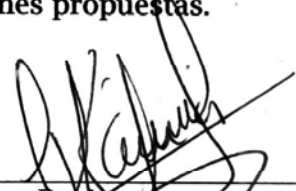
Estudio descriptivo, retrospectivo, efectuado en la clínica de
enfermedades infecciosas de los hospitales: Roosevelt y Regional de Zacapa

junio 2005-junio 2009

Del cual como asesor y revisora nos responsabilizamos por la metodología,
confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de
la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.



Asesor
Firma y sello
DR. CARLOS MEJIA
Medicina Interna-Infectología
Colegiado 4113



Revisor
Firma y sello
No. Reg. de personal **960539**

Dra. Karina Linarés L.
MEDICINA INTERNA
Col. 7681

RESUMEN

En Guatemala la infección por el virus del SIDA muestra una tasa de prevalencia de 126.2 casos por cada 100,000 habitantes, para el año 2009. En dicho grupo las infecciones oportunistas son las principales responsables de desenlace mortal;

OBJETIVO: Caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes con histoplasmosis y criptococosis con síndrome de inmunodeficiencia adquirida –SIDA– que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt y del Hospital Regional de Zacapa en el periodo de junio de 2005 a junio de 2009.

METODOLOGÍA: Estudio descriptivo, retrospectivo, el que tomó en cuenta a todos los pacientes con SIDA que consultaron a la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt y del Hospital Regional de Zacapa.

RESULTADOS: De una muestra no probabilística de todos los pacientes con cultivo o látex positivo para histoplasmosis y criptococosis donde se analizaron un total de 2,425 registros médicos en el Hospital Roosevelt y 90 registros médicos en el Hospital Regional de Zacapa; se revisaron expedientes clínicos de ambos hospitales y se confirmaron 26 casos de histoplasmosis, 18 hombres y 8 mujeres, 39 casos de criptococosis, 31 hombres y 8 mujeres. El 43% provenían de la región metropolitana, el 60% se encontró entre los 25 a 40 años, el 94% fue alfabeto, el 87% profesó alguna religión, 57% sin pareja fija, el 90% fue heterosexual, el 7% presentó enfermedad crónica asociada y 5 fallecieron por criptococosis.

CONCLUSIONES: Se encontró una tasa de prevalencia para criptococosis de 16.84 casos por cada mil pacientes con SIDA y para histoplasmosis de 11.23 por cada mil pacientes con SIDA. Se encontraron más casos en pacientes masculinos, principalmente del área metropolitana, entre edades de 25 a 40 años, la mayoría refirió ser alfabeto; con alguna religión, sin pareja fija, heterosexuales, sin un porcentaje importante de enfermedades crónicas asociado. Para ambas enfermedades, sólo criptococosis presentó casos fatales (13%).

Palabras clave: VIH; SIDA; criptococosis; histoplasmosis

ÍNDICE

1.	Introducción.....	1
2.	Objetivos.....	5
2.1	General.....	5
2.2	Específico.....	5
3.	Marco Teórico.....	7
4.	Metodología.....	45
4.1	Tipo y diseño de estudio.....	45
4.2	Unidad de análisis.....	45
4.3	Población y muestra.....	45
4.4	Criterios de inclusión y exclusión.....	45
4.5	Definición de variables.....	46
4.6	Técnicas, procedimientos e instrumentos utilizados en la recolección de datos.....	49
4.7	Procesamiento y análisis de datos.....	49
4.8	Alcances y límites de la investigación.....	51
4.9	Aspectos éticos de la investigación.....	51
5.	Resultados.....	53
6.	Discusión.....	69
7.	Conclusiones.....	75
8.	Recomendaciones.....	77
9.	Aportes del estudio.....	79
9.	Referencias bibliográficas.....	81
10.	Anexos.....	85

1.- INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es una enfermedad infectocontagiosa de etiología viral, que fue reconocida por primera vez en Estados Unidos, al inicio de la década de 1980, a través de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) al estudiar la aparición extraordinaria de casos de neumonía por *Pneumocystis carinii*, en varones homosexuales del Estado de California. Su forma de transmisión es a través del contacto con secreciones o líquidos corporales, de ahí que formas importantes de contagio sean las relaciones sexuales sin protección, transfusión de hemoderivados, transmisión vertical (madre-hijo), etc. Es considerada una pandemia pues actualmente afecta a más de 40 millones de individuos a nivel mundial, incluidos más de 10 mil guatemaltecos, llegando a una tasa de prevalencia de 126.2 casos por cada 100 mil habitantes en nuestro país^{1, 2, 3}.

El estadio final de la enfermedad se caracteriza por una inmunosupresión severa que es producto de la disminución en el conteo total de linfocitos en sangre, lo cual es el resultado de la destrucción de estas células propiciada por el mismo virus. De esta forma, cuando el conteo es ya lo suficientemente bajo (usualmente menor a 200 células por mm³), el sujeto se hace susceptible a una diversa gama de enfermedades a las que los individuos inmunocompetentes no lo están. Estas infecciones, por lo tanto, se conocen como “oportunistas” o “definitorias de SIDA”, ya que son casi exclusivas de pacientes con diagnóstico de infección por VIH avanzada. Estas enfermedades son diversas en su etiología, existiendo enfermedades neoplásicas, micóticas, virales, etc., las cuales, dependiendo de varios factores, pueden tener desenlace fatal, haciéndose de esta forma responsables de muchos de los fallecimientos asociados al VIH³.

Se conocen las causas y hay información suficiente sobre VIH-SIDA en Guatemala; sin embargo, este tipo de información no está disponible de la misma forma si lo que se busca es comprender y enfrentar el problema que representan las infecciones oportunistas. Teniendo en cuenta lo anterior, se planteó el presente estudio con la finalidad de analizar dos infecciones oportunistas micóticas y su desarrollo en el paciente guatemalteco, teniendo en cuenta que ambas son comunes en nuestro País, pueden ser mortales y, lo más importante, se carece de los datos esenciales que debieran conocerse al momento de enfrentarlas (entiéndase incidencia, prevalencia, letalidad y demás características clínico-epidemiológicas básicas). De esta forma, se

decide caracterizar a los pacientes con SIDA que presenten histoplasmosis y/o criptococosis acorde a sus condiciones demográficas, clínicas y de estudios de gabinete, según sea el caso⁴.

Respecto a criptococosis, tenemos que es una enfermedad causada por el hongo *Criptococo neoformans*, levadura redonda-ovalada, encapsulada, de unos 4-6 micrómetros, con una capsula de polisacáridos, que le concede algunas propiedades antifagocíticas. Produce micelios, que forman basidiosporas, que varían de 1-8 micrómetros en su estado perfecto, *filobasidiella neoformans*⁶, la cual nunca se ha aislado en pacientes ni en la naturaleza. Las partículas menores de 5 micrómetros son aquellas que pueden penetrar el pulmón, pero únicamente las partículas menores de 2 micrómetros son capaces de llegar a las ramas más distales. Este tiene la capacidad de diseminarse y causar infección en diversas partes del cuerpo, pero la principal, tanto por su frecuencia como por su alta tasa de letalidad, es el sistema nervioso³.

Por otra parte, la histoplasmosis es la más común de las micosis endémicas en pacientes con SIDA. La infección se ha establecido después de la inhalación de microconidias. Las cuales se pueden convertir rápidamente a la fase de levadura dentro del parénquima pulmonar. Se cree que estas son fagocitadas por los macrófagos, los que llevan el organismo a los ganglios linfáticos regionales, y luego a todo el sistema reticuloendotelial, unos 14-21 días después de la exposición inicial. Los macrófagos de individuos infectados por VIH, particularmente aquellos con recuentos bajos de CD4, son defectuosos en su interacción con *H. capsulatum*. En las personas con la función inmune intacta, se produce una respuesta inflamatoria en el sitio de la infección, ya sea con formación de granulomas caseosos o no caseosos³.

Para cumplir con el propósito del estudio, se revisaron 2,515 expedientes clínicos, divididos entre el H. Roosevelt (97% del total) y H. Regional de Zacapa (3%), encontrando una tasa de prevalencia para criptococosis de 16.84 casos por cada mil pacientes con SIDA y para histoplasmosis de 11.23 por cada mil pacientes con SIDA. Se encontraron más casos en pacientes masculinos, principalmente del área metropolitana, entre edades de 25 a 40 años, el 6% de los cuales refirió ser analfabeta; la mayoría refirió tener alguna religión, predominando de la misma forma los pacientes sin pareja fija, heterosexuales, sin un porcentaje importante de

enfermedades crónicas asociado. Para ambas enfermedades, sólo criptococosis presentó casos fatales (13%).

2.- OBJETIVOS

2.1.- GENERAL:

Caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes con histoplasmosis y criptococosis con síndrome de inmunodeficiencia adquirida –SIDA- que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt y del Hospital Regional de Zacapa en el periodo de junio de 2005 a junio de 2009.

2.2.- ESPECÍFICOS

2.2.1.- Describir las características demográficas de las personas afectadas por Histoplasma capsulatum y/o criptococo neoformans y VIH.

2.2.2.- Establecer la tasa de letalidad en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida que padecen criptococosis e histoplasmosis.

2.2.3.- Determinar las características clínicas y epidemiológicas de las personas afectadas con estas infecciones fúngicas.

2.2.4.- Determinar el estatus clínico, inmunológico y virológico de los pacientes con criptococosis o histoplasmosis.

2.2.5.- Determinar los métodos diagnósticos para las infecciones fúngicas causadas por histoplasma o criptococo en pacientes con SIDA.

2.2.6.- Determinar las coinfecciones más frecuentemente vistas en pacientes con estas infecciones fúngicas.

2.2.7.- Determinar la mortalidad en el Hospital Roosevelt y Hospital Regional de Zacapa de pacientes con SIDA que presente histoplasmosis o criptococosis.

3.- MARCO TEÓRICO

3.1.-CONTEXTUALIZACIÓN DEL AREA DE ESTUDIO

El Hospital Nacional Roosevelt cuenta con un área de Infectología, la cual se conoce como Clínica 17, situada a un costado de la emergencia de cirugía de adultos. Esta clínica cuenta con un jefe de personal, quien es el Dr. Carlos Mejía, infectólogo, tres médicos infectólogos, dos médicos residentes de infectología, tres médicos internistas, una ginecóloga, dos nutricionistas, tres licenciadas en farmacia, dos químicas biólogas, dos enfermeras profesionales, una psicóloga, una trabajadora social, seis enfermeras auxiliares, cinco secretarias y una estadígrafa. La clínica cuenta con recepción, clínica de toma de muestras, clínicas de consulta externa y un área de archivo, donde se almacenan los registros médicos de los pacientes atendidos en la clínica y el hospital, donde se recolectaron los datos necesarios para el llenado de las boletas de investigación

El Hospital Regional de Zacapa está ubicado en la cabecera departamental del departamento de Zacapa en la 16 av. al final del Barrio Cementerio Nuevo, Zacapa. Este hospital cuenta con una clínica de enfermedades infecciosas, la cual está ubicada a un costado del hospital. Dicha clínica cuenta con una infectóloga, quien es la Dra. Claudia Mazariegos, Jefa de la clínica. La clínica cuenta con 2 enfermeras profesionales, 5 auxiliares, una psicóloga, una trabajadora social, un asistente de farmacia, una EPS de infectología, una clínica de consulta y un área de archivo donde se almacena la información de los pacientes atendidos en la clínica y en el hospital. En este lugar con la autorización del director del hospital y la Dra. Mazariegos se recolectaron los datos para el llenado de las boletas de investigación.

3.2.- SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

3.2.1.- Generalidades:

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (*SIDA*), es una enfermedad infectocontagiosa, de etiología viral, que fue reconocida por primera vez en Estados Unidos, al inicio de la década de 1980, a través de los

Centros para el Control de Enfermedades (*CDC*, por sus siglas en inglés), de forma indirecta, al estudiar la aparición extraordinaria de casos de neumonía por *Pneumocystis carinii*, en varones homosexuales del Estado de California, a la vez que estos fueron asociados con casos de *sarcoma de Kaposi* en la Ciudad de Nueva York, ambas enfermedades, como se conoce hoy en día, definitorias del síndrome³.

Como ya se mencionó, es una enfermedad viral, y su forma de transmisión es a través del contacto con secreciones o líquidos corporales, de ahí que formas importantes de contagio sean las relaciones sexuales sin protección, transfusión de hemoderivados, transmisión vertical (madre-hijo), etc².

3.2.2.- Epidemiología:

En los países más afectados, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha reducido la expectativa de vida en más de 20 años, ralentizó el crecimiento económico y profundizó la pobreza de los hogares.

La infección es una pandemia global. Se han registrado casos en todos los continentes. Actualmente, se estima que el número de adultos infectados asciende a unos 40 millones de individuos a nivel mundial, de los cuales dos tercios se encuentran en África Subsahariana, a la vez que la distribución por sexo a nivel mundial no muestra diferencias significativas. Se estima que el número de casos en niños menores de 15 años de edad ronda los 2.5 millones².

Acorde al *Joint United Nations Programme* sobre el VIH-SIDA, en el 2003 hubo unos cinco millones de casos nuevos de infección en todo el mundo (más de 14,000 casos diarios), y tres millones de casos mortales relacionados, siendo la cuarta causa de mortalidad a nivel mundial. Para ese año, se estimaba que la cifra acumulada de muertes relacionadas a la enfermedad sobrepasaba los 20 millones de casos².

A escala mundial, la epidemia de VIH se ha estabilizado desde el año 2,000, pero los niveles de nuevas infecciones y de fallecimientos por SIDA son inaceptablemente altos²:

- Se estima que, en todo el mundo, 33 millones [30 millones–36 millones] de personas vivían con el VIH en 2007.
- El número anual de nuevas infecciones por el VIH disminuyó de 3,0 millones [2,6 millones–3,5 millones] en 2001 a 2,7 millones [2,2 millones–3,2 millones] en 2007.
- En total, 2,0 millones [1,8 millones–2,3 millones] de personas fallecieron a causa del sida en 2007, mientras que las estimaciones para 2001 fueron de 1,7 millones [1,5 millones–2,3 millones].
- Mientras que el porcentaje de personas que viven con el VIH se ha estabilizado a partir de 2000, el número total de personas que viven con el VIH ha ido aumentando de manera uniforme debido a las nuevas infecciones que ocurren cada año, a los tratamientos que prolongan la vida y a que las nuevas infecciones aún superan en número a los fallecimientos provocados por el sida.
- África meridional continúa soportando una parte desproporcionada de la carga mundial de VIH: En 2007, el 35% de las infecciones por el VIH y el 38% de los fallecimientos por sida se produjeron en esa subregión. En conjunto, África subsahariana alberga al 67% de todas las personas que viven con el VIH.
- Las mujeres representan la mitad de las personas que viven con el VIH en todo el mundo, y más del 60% de las infecciones por el VIH en África subsahariana. Durante los últimos 10 años, la proporción de mujeres entre personas que viven con el VIH ha permanecido estable a nivel mundial, pero ha crecido en muchas regiones.
- Los jóvenes entre 15 y 24 años representan el 45% estimado de las nuevas infecciones por el VIH en todo el mundo.
- Se estima que, en 2007, 370 000 [330 000–410 000] niños menores de 15 años se infectaron con el VIH. A nivel mundial, el número de niños menores de 15 años que viven con el VIH aumentó de 1,6 millones [1,4 millones–2,1 millones] en 2001 a 2,0 millones [1,9

millones–2,3 millones] en 2007. Casi el 90% vive en África subsahariana.

3.2.2.1.- América Latina:

En esta región, el total estimado de nuevas infecciones por el VIH en 2007 fue de 140 000 [88 000-190 000] y, en consecuencia, el número de personas que viven con el VIH asciende a 1,7 millones [1,5 millones-2,1 millones]. Según las estimaciones, aproximadamente 63 000 [49 000-98 000] personas fallecieron a causa del sida durante el 2007².

Últimas tendencias epidemiológicas Los niveles generales de infección por el VIH en América Latina apenas han variado durante la última década².

Principales vías de transmisión del VIH La transmisión del VIH en esta región se da principalmente entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, profesionales del sexo y, en menor medida, entre usuarios de drogas inyectables².

Relaciones sexuales entre hombres Se ha documentado una elevada prevalencia del VIH entre los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres en varios países²:

- 18%–22% en Perú, en estudios realizados entre 1996 y 2002;
- 14% en Buenos Aires, Argentina, en 2000-2001;
- 22% en Montevideo, Uruguay;
- 15% en cuatro ciudades bolivianas y en Quito, Ecuador; y
- 10%–25% en algunas ciudades de Colombia.

La investigación ha develado epidemias ocultas de VIH entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres en varios países centroamericanos, incluidos Belice, México, Nicaragua y Panamá. Más de la mitad (57%) de los diagnósticos de VIH

realizados hasta la fecha en México han sido atribuidos a las relaciones sexuales sin protección entre hombres. En esos países (a excepción de Panamá), entre un cuarto y un tercio de los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres también tienen relaciones sexuales con mujeres y, entre el 30% y el 40% de esos hombres manifestaron que habían tenido relaciones sexuales sin protección tanto con hombres como con mujeres durante el mes anterior².

Comercio sexual En toda América del Sur, los niveles de infección por el VIH entre mujeres profesionales del sexo tienden a ser mucho más bajos que los registrados entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. Se encontró una prevalencia del VIH del 10% entre las profesionales del sexo en Honduras, del 4% en Guatemala y del 3% en El Salvador². Sin embargo, indicios recientes señalan una marcada disminución de la prevalencia entre mujeres profesionales del sexo en Honduras, donde los esfuerzos de promoción del uso de preservativos se intensificaron en los últimos años².

Uso de drogas inyectables La transmisión del VIH como resultado del uso de drogas inyectables aún sigue siendo importante en varias de las epidemias de América del Sur. A nivel regional, esta vía de transmisión parece ser responsable de un número menor de nuevas infecciones que el registrado anteriormente. En Argentina, el uso de drogas inyectables representó sólo alrededor del 5% de las nuevas infecciones por el VIH en Buenos Aires entre 2003 y 2005, y los niveles de infección por el VIH entre los usuarios de drogas inyectables descendieron en algunas ciudades brasileñas. La transmisión del VIH entre los usuarios de drogas inyectables en las capitales de Paraguay (12% de VIH-positivos en diversas encuestas) y de Uruguay (19% de VIH-positivos) ha sido notable².

Coito heterosexual Cifras cada vez mayores de mujeres se infectan en varios países de la región, entre ellos, Argentina, Brasil, Perú y Uruguay². En Uruguay, por ejemplo, se cree que las relaciones sexuales sin protección (en su mayoría heterosexuales) contribuyen con alrededor de los dos tercios de los nuevos casos de VIH notificados². La mayoría de las mujeres se infectan a través de sus parejas sexuales masculinas, que habían contraído el VIH durante relaciones sexuales sin protección con otro hombre o del uso de equipos de inyección de drogas contaminados².

3.2.2.2.- Guatemala:

De acuerdo a la información presentada por el Centro Nacional de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de enero de 1984, hasta octubre de 2007, se han reportado 10,667 casos de SIDA. De éstos, 7,447 (69.75%) son varones y 3,219 (30.15% son mujeres). La razón de masculinidad del total de casos es de 2.31, la que se ha mantenido similar desde 1994¹.

El mayor porcentaje de casos de SIDA reportados según grupos de edad es el siguiente: 25 a 29 años con 2,110 casos (19.76%), 30 a 34 años con 1,781 casos (16.68%) y 20 a 24 años con 1,511 casos (14.15%). Lo anterior evidencia que la epidemia continua afectando a la población joven, sexual y económicamente activa¹.

La principal vía de transmisión del VIH es por medio de relaciones sexuales, correspondiente a 10,077 casos (94.38%). En segundo lugar se encuentra la transmisión de madre a hijo con 519 casos reportados (4.86%). En 81 casos se desconoce la vía de transmisión¹.

El corredor interfronteras (México – Guatemala - Honduras - Belice), continúa siendo el más afectado por la epidemia. En estas zonas se presentan las tasas más altas de infección por 100 mil habitantes, siendo en orden de prioridad: Suchitepéquez, Escuintla, Guatemala, Izabal, Retalhuleu, Sacatepéquez, Quetzaltenango, Zacapa, San Marcos, El Progreso y Petén. Dichos departamentos representan el 83.45% del total de casos del país¹.

Otro informe mostraba que, de 1984 a 2002, se realiza en Guatemala únicamente el registro de casos de SIDA. A partir de 2003 se inicia la vigilancia del VIH y durante el periodo de julio 2003 - octubre 2007 se habían notificado un total de 3,658 casos, 63% comprendidos entre las edades de 20-39 años. Con relación al grupo étnico, el 77% pertenecía a la población ladina y 18% maya. En cuanto al estado civil, el 37% del total correspondía al grupo de solteros, y en segundo lugar, con 30%, está el grupo de unión libre. El 29% de estas personas había cursado únicamente la primaria, 27% era alfabeta y el 24% analfabeta. La principal vía de transmisión al igual que en la notificación de casos de SIDA es sexual en un 94%. Los departamentos con mayor tasa de notificación son los mismos encontrados en casos de SIDA. Es importante hacer notar que, en los últimos 4 años, la captación de casos VIH con relación a SIDA, se ha igualado. Esto podría deberse a un aumento (aunque no significativo) en el acceso a pruebas de VIH¹.

Para dar respuesta a la demanda de atención de personas con VIH se crearon clínicas de atención integral (Hospital de Coatepeque, Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios, Hospital de Puerto Barrios, Clínica Isaac Cohen del Hospital Rodolfo Robles en Quetzaltenango y Clínica de Atención Integral en Zacapa) en donde se proporciona terapia antirretroviral¹.

Seroprevalencia de infección por VIH Las cifras de seroprevalencia, según estudios de investigación realizados entre 1988 y 2003 permiten hacer un análisis de las tendencias en grupos vulnerables: trabajadoras comerciales del sexo (TCS), hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) y mujeres embarazadas. Estas cifras indican que la epidemia de VIH y SIDA en el país se encuentra concentrada (seroprevalencia del VIH superior al 5% en grupos de alto riesgo y menor del 1% en mujeres embarazadas). Los resultados del estudio multicéntrico muestran que la prevalencia en hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) es de 11,5%, (IC 95% de 7,2 a 17,6%)¹.

Entre 2002 y 2003, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, con el apoyo del Medical Entomology Research and Training Unit, (MERTU) y del CDC, realizó varios estudios centinela en mujeres trabajadoras del sexo encontrando prevalencias que oscilan entre 3% y 9%. Con relación a mujeres embarazadas los estudios centinela realizados en varias zonas del país dan una seroprevalencia de 0,49%¹.

3.2.2.3.- Datos en Hospital Roosevelt, Guatemala:

Desde el comienzo de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del H. Roosevelt, en el año de 1989, hasta abril de 2005, se tiene un recuento de personas atendidas de 42,727, encontrando entre ellos un total de 3,985 personas que viven con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH), de estos 2,186 se establecieron como casos que ya presentaban algún tipo de inmunocompromiso, por lo que se diagnosticaron como personas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)⁴.

El registro de la epidemia se inicia con la detección de 12 casos VIH positivos para el año 1989, manteniéndose hasta 1995 con menos de 100 VIH positivos detectados por año. A partir de ese

año, los casos detectados por año aumentan entre 147 a 324. Para el año 2000, el aumento fue mayor, destacando el pico máximo de 814 casos para el 2004. La tendencia es de un aumento constante y progresivo de los casos. La incidencia para la detección de casos VIH es de 2.2 por día. Dicho en otras palabras, cada doce horas se detecta 1 caso VIH positivo en el hospital Roosevelt³.

De los VIH detectados, 2,186 se han diagnosticado como casos SIDA. Los casos de VIH positivo evidencian aumento, mientras que los casos SIDA su tendencia es menor pero sigue casi el mismo patrón de aumento. La razón de todos los casos evidencia que por cada caso de SIDA detectado en el hospital Roosevelt existen 2 casos VIH positivos. La mortalidad se relaciona entre los pacientes que por sus condiciones de inmunodeficiencia ameritan ser hospitalizados y los que fallecen dentro del hospital por sus mismas condiciones de inmunodeficiencia que produce el síndrome. Se tiene como meta mantener la mortalidad en estos pacientes por debajo de 20%³.

La mortalidad de los casos de SIDA se registro al inicio con un valor del 81.6% en el año 93, sin embargo sufrió descensos que la llevo hasta valores cercanos del 20% en 1997 y a partir de esa fecha los valores no sobrepasaron el 25%. La variabilidad de la tasa esta entre 17% para 2002 y 25.1 % para el 2004³.

Algunos datos destacan lo siguiente: desde el 1 de enero del 2003 al 30 abril de 2005 se realizaron 10,764 pruebas de VIH a personas que previa consejería lo solicitaron. De ellas para el 2003 se encontraron 1692 positivos, correspondiendo 624 casos al 2003 y 814 al 2004, el resto son del 2005³.

3.3.- CRIPTOCOCOSIS E HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES VIH(+)

3.3.1.- CRIPTOCOCOSIS

Es la causa más común de meningitis que amenaza la vida de los pacientes con SIDA. En los inicios de la epidemia un 5-8% de los pacientes con SIDA desarrollaron infección criptocócica. En los lugares donde hay un tratamiento ARV efectivo, la incidencia de criptococosis ha disminuido. Sin embargo, no se sabe con seguridad que esta disminución en la incidencia se deba únicamente a esta alternativa de tratamiento, ya que se asoció también a un uso más frecuente de anti fúngicos del grupo de los azoles⁵.

La meningoencefalitis es la forma más común de manifestación de la criptococosis en pacientes VIH positivos y la neumonía por criptococo es también la forma de afección pulmonar por hongos más común en las áreas que no son hiperendémicas para histoplasmosis y coccidioidomicosis. Antes de la era del SIDA, anfotericina B (0.3mg/kg/día) más flucitocina por 4-6 semanas se había convertido en tratamiento estándar para la meningitis criptocócica. Este tratamiento, sin embargo, era subóptimo en pacientes con SIDA, ya que la mortalidad llegaba hasta el 30%, donde la mayoría de las muertes sucedían en las primeras 2 semanas de tratamiento probablemente relacionado con el aumento de la presión intracraneana⁶.

3.3.1.1.- Microbiología y patogénesis

Criptococo neoformans es una levadura redonda-ovalada, encapsulada, de unos 4-6 micrómetros, con una capsula de polisacáridos que varía en tamaño desde 1 hasta más de 30 micrómetros cuando se cultiva en el laboratorio. En su ambiente natural su estructura es más pequeña y su capsula es más pobre. Produce micelios, los que forman basidiosporas, que varían de 1-8 micrómetros en su estado perfecto, filobasidiella neoformans⁶, la cual nunca se ha aislado en pacientes ni en la naturaleza. Dado que las partículas deben de ser menores de 5 micrómetros para penetrar el

pulmón, pero que únicamente las partículas menores de 2 micrómetros son capaces de llegar a las ramas mas distales, se ha postulado que la transmisión se produce mediante la inhalación de basidiosporas o formas sin capsula, llevando a la colonización de la vía aérea y su infección subsecuente. Un estudio demostró que en el 50% de los pacientes con infección por VIH y criptococosis se podrá evidenciar la presencia del hongo en la nasofaringe, mientras que en ningún paciente que no tenga la infección esto será posible. Aunque la fagocitosis mediada por complemento es la línea primaria de defensa contra el criptococo, la ausencia de una respuesta mediada por células funcional resulta en una fagocitosis inefectiva del organismo llevando a una diseminación del mismo. Dada las propiedades antifagocíticas de la capsula del hongo, compuesto principalmente de glucuronoxylomannan, se cree que esta es el principal factor de virulencia. Los exopolisacaridos de la capsula también contribuyen a la virulencia al suprimir la respuesta inmune, inhibir la migración leucocitaria y facilitar la replicación del VIH⁷.

El *C. Neoformans* se distingue de las otras levaduras por su capacidad de asimilar urea, a la vez que posee enzimas fenoloxidasas unidas a su membrana que son capaces de convertir compuestos fenolicos en melanina. Se ha postulado que el criptococo es capaz de invadir el SNC por su capacidad de sintetizar melanina a partir de las catecolaminas que están presentes en este sistema en altas concentraciones. La producción de melanina es rara en especies de criptococo diferentes a *C. Neoformans*⁷.

3.3.1.2.- Epidemiología

Hay 4 serotipos de *C. Neoformans* designados A, B, C y D, basados en las determinantes antigénicas de su capsula de polisacáridos. Serotipos A y D (*C. neoformans* var. *neoformans*) es la causa más común de infección y el 90% de estas infecciones ocurren en pacientes inmunosupresos. La mayoría de casos en paciente con SIDA se deben a var. *neoformans*, aun en áreas donde var. *Gattii* (serotipos

B y C) son endémicas. Ya que la var. neoformans es ubiquitaria, y afecta predominantemente a sujetos inmunocomprometidos, a pesar de una tasa de exposición alta a todos los individuos en general, se le considera un patógeno oportunista. Al contrario la var. gattii tiene una distribución geográfica limitada y afecta predominantemente a pacientes masculinos en la segunda década de vida⁸.

El *Criptococo* crece con facilidad del suelo contaminado con heces de aves, particularmente de palomas, posiblemente porque la excreta de esta es rica en xantina, creatinina, urea y ácido úrico, todos los cuales el *criptococo* puede asimilar. También ha sido aislado de fuentes no relacionadas con las aves, como lo son vegetales, frutas y lácteos. No se han reportados series de casos atribuibles a fuentes ambientales, y no se han demostrado la transmisión animal- hombre. La transmisión hombre- hombre es rara⁷.

A pesar que la incidencia en general es desconocida, si se sabe que es más alta en pacientes inmunosupresos de África y del Sudeste Asiático, y que en países desarrollados ha disminuido debido a la TARV. Aunque hay más casos en hombres, cuando se ajusta la razón hombre- mujer de casos de criptocosis con la razón hombre- mujer de casos de SIDA la razón queda esencialmente 1:1. Más de 75% de los casos relacionados con SIDA se relacionan con un conteo de LTCD4 por debajo de 50 cel./mcl. Se han encontrado algunos factores de riesgo independientes, como lo son la pobreza, el hacinamiento, tabaquismo, drogadicción⁷.

3.3.1.3.- Presentación clínica

La clínica de la infección por *criptococo* en pacientes VIH(+) puede variar significativamente respecto a los pacientes inmunocompetentes, así como aquellos con otras causas de supresión inmune. Por lo tanto, la presente sección se enfoca en la clínica de los pacientes con infección por el VIH³.

Criptococosis pulmonar: aunque la criptococosis pulmonar se diagnostica con una frecuencia mucho menor que la meningitis de la misma etiología, el pulmón es, muy probablemente, la principal puerta de entrada para el organismo. La neumonía criptocócica puede ser asintomática o no, con o sin evidencia de enfermedad diseminada. Aún no está claro si la diseminación representa la progresión o la reactivación de enfermedad pulmonar preexistente, ya que muchos pacientes, al momento del diagnóstico de enfermedad diseminada, no tienen evidencia de enfermedad pulmonar. Dada la relativa inespecificidad de la clínica de los signos y síntomas, la variabilidad de los hallazgos radiográficos, y la alta probabilidad de la coexistencia de otras enfermedades oportunistas, es siempre una probabilidad que la criptococosis como causa de neumonía no se reconozca a tiempo, y sólo se haga claro el diagnóstico en etapas más avanzadas de la enfermedad (meningitis, diseminación, etc.)⁸

Los pacientes con criptococosis pulmonar pueden presentarse con tos, fiebre, malestar general, disnea o dolor pleurítico. El examen físico puede revelar linfadenopatía, taquipnea, o ruidos patológicos a la auscultación. Los rayos x de tórax usualmente revelan infiltrados difusos similares a aquellos que se presentan en pacientes con otros oportunistas, en particular pneumocistis jirovecii, aunque también, con menor frecuencia, pueden apreciarse nódulos subpleurales, infiltrados asociados a consolidación, adenopatía mediastinal e hilar, o derrame pleural. Más raro aún son los casos con cavitaciones o empiema³. Se sabe también que es más difícil obtener muestras de esputo que evidencien la presencia de c. neoformans, pero esto puede deberse al crecimiento de la flora normal. El lavado bronco alveolar suele ser un tanto más específico. Cualquier paciente con SIDA en quien se encuentre criptococo neoformans en el esputo o lavado bronco alveolar debe de someterse a tratamiento, ya que las ventajas de una terapia temprana contra una criptococosis pulmonar incluyen la de prevenir la diseminación de la infección.⁹

A la vez, muchos expertos sugieren que cualquier paciente con foco pulmonar para criptococosis se sometan a estudio de LCR, a modo de descartar la presencia del patógeno en el sistema nervioso central, aún ante la ausencia de hallazgos neurológicos. Más del 10% de pacientes con enfermedad diseminada presentarán fallo respiratorio, el cual conlleva una alta tasa de mortalidad⁹.

Afección del sistema nervioso central: Este es el principal sitio de afección en la enfermedad diseminada. Tras el diagnóstico, la media de supervivencia sin tratamiento ronda los 14 días (0 a 233 días)¹⁰.

Previo a la invasión del SNC, se presenta una criptococcemia, la cual puede extenderse por un período de tiempo que varía entre 1-16 semanas, a pesar de tratamiento. Esta puede resultar de una diseminación hematógena, o representar una reactivación, similar a la que se presenta en casos de histoplasmosis o tuberculosis. El tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico varía de días a meses. Usualmente se presenta como un proceso subagudo caracterizado por cefalea, fiebre y, con menor frecuencia, alteración del estado mental. Sin embargo, pueden presentarse manifestaciones de meningitis aguda o crónica. Parálisis de nervios craneales o papiledema son las manifestaciones oculares más frecuentes. Complicaciones de criptococosis del SNC incluyen: hidrocefalia, déficit sensitivo-motor, disfunción cerebelosa, convulsiones o demencia. La enfermedad focal es rara. Granulomas intracerebrales (criptococomas) pueden observarse con cierta frecuencia en estudios tomográficos, aún en ausencia de signos focales o de aumento de la presión intracraneana, pero no se observan comúnmente en pacientes con SIDA^{3,11}.

Anormalidades del LCR, tales como pleocitosis, hipoglocorraquia, hiperproteinorraquia se ven en aproximadamente el 40% de los pacientes con meningitis criptocócica. La presión de apertura del LCR suele ser mayor de 200mmH₂O en el 70% de los pacientes³. Una

respuesta inflamatoria mínima caracterizada por una concentración de linfocitos menor a 10 por mcl en el líquido cefalorraquídeo se ve en un 55% de los casos a de esto puede haber un 25% de casos de pacientes con meningitis criptocócica tenían hallazgos normales de LCR. Por lo anterior, resultados normales de punción lumbar no deberían excluir la posibilidad de criptococosis meníngea¹⁰.

Infección cutánea: se considera como un signo de diseminación en 10% de los casos, y puede preceder una enfermedad que amenaza la vida en varias semanas. Estas lesiones varían en morfología y pueden simular otras entidades dermatológicas. Pueden confundirse con molusco contagioso, pueden presentarse como pápulas, tumores, vesículas, placas, abscesos, celulitis, purpura, úlceras, bulas o edemas subcutáneo^{6,7}.

Otras manifestaciones: La insuficiencia adrenal puede ocurrir secundaria a una invasión glandular por el criptococo. Deberá de realizarse una TAC en todos los pacientes con el diagnóstico de insuficiencia adrenal para evaluar el tamaño y consistencia de las glándulas. Si no se encuentra otra causa, se debería de realizar un biopsia para descartar una enfermedad fúngica o por mico bacterias. Se ha postulado que la próstata puede servir como un sitio donde el criptococo permanece inactivo y funciona después como una fuente de recaída tras completar el tratamiento. Dado que la mayoría de pacientes con criptococosis cursan con fungemia, no es sorprendente que se hayan reportado afección de diversos órganos y tejidos, incluyendo miocardio, articulaciones y tracto gastrointestinal^{6,7}.

3.3.1.4.- Diagnóstico

El diagnóstico clínico es difícil, ya que las formas de presentación son inespecíficas, al igual que las pruebas analíticas habituales, por lo que el diagnóstico definitivo va a ser el microbiológico. Esto es especialmente cierto en los casos de meningitis que se producen en los pacientes con sida, en los que el líquido cefalorraquídeo (LCR) no

suele mostrar alteraciones o, caso de estar presentes, éstas son mínimas. Debe seleccionarse la muestra adecuada (LCR, sangre, secreciones del tracto respiratorio, piel, etc.), según el foco de infección³. Los principales métodos diagnósticos son a través de tinciones, cultivos, por detección de antígeno, y diagnóstico molecular. Se discuten a continuación.

Tinciones: Tinción negativa o tinción de tinta china, que tiñe toda la preparación excepto la cápsula y permite hacer un diagnóstico presuntivo de criptococosis. Se realiza a partir del sedimento del LCR, orina u otras muestras líquidas, tras centrifugación, colocando en un portaobjetos una gota de sedimento y otra de tinta china comercial; se le pone un cubreobjetos y se observa al microscopio con un objetivo seco. La preparación estará bien hecha si se puede leer a través de ella. Hay que examinar la laminilla completa. La sensibilidad de la tinción oscila entre el 25-50% en los casos de meningitis, aunque en los pacientes con sida puede ser mayor. Pueden producirse falsos resultados positivos en presencia de levaduras de los géneros *Rhodotorula* y *Cándida*, de otras especies de criptococos, *Klebsiella pneumoniae*, así como por artefactos. Es importante diferenciar bien la célula con doble pared refringente, con su cápsula, y hay que buscar células en fase de gemación. La técnica requiere personal entrenado y siempre hay que confirmar este diagnóstico inicial con el cultivo.

Tinción de la cápsula con mucicarmin de Mayer que colorea la cápsula de rojo rosáceo.

Otras tinciones usadas en histopatología, como la de la metenamina-plata o la del ácido peryódico de Schiff (PAS), que permiten identificar el *C. neoformans* por el tamaño y la gemación con base estrecha.

Cultivo e identificación Establece el diagnóstico definitivo. Se realiza a partir del sedimento del LCR en el caso de meningitis, y a partir de otras muestras en otro tipo de infecciones. El medio de

cultivo más habitual es el agar Sabouraud sin cicloheximida, en el que crece la levadura al cabo de 48-72 h de incubación, presentando las características macroscópicas ya referidas.

En el caso de una criptococemia, que se produce especialmente en pacientes con sida, el hemocultivo es el método ideal para el diagnóstico, aún a sabiendas de que el 50% de los casos quedan sin diagnosticar. De todos los sistemas, el de la lisis-centrifugación, se consideraba hasta hace poco como la técnica de elección para el diagnóstico de las fungemias. Sin embargo, según datos recientes, no parece que este método ofrezca grandes ventajas en cuanto a sensibilidad respecto a los hemocultivos habituales.

La identificación se puede hacer por los métodos convencionales de asimilación y fermentación de azúcares, que requieren hasta 14 días de incubación. Alternativamente pueden utilizarse sistemas comerciales automáticos o semiautomáticos que, en tan solo 24-48 h, identifican la mayor parte de las levaduras patógenas. Entre estos últimos, señalamos el *Microscan Yeast Identification Panel* (Microscan-Dade), *Vitek AMS-Yeast Biochemical Card* (bioMérieux), *RapID Yeast Plus* (Innovative Diagnostic System), etc¹².

Detección del antígeno capsular: Entre las técnicas basadas en la detección de componentes fúngicos, está la detección del antígeno capsular del *C. neoformans* por una técnica de látex, que es útil en las muestras de suero, LCR, orina e incluso en muestras respiratorias. Es una prueba que tiene alta sensibilidad y especificidad y está comercializada, pero hay que ser cautos en su interpretación. Se han descrito resultados falsos positivos debidos a la presencia de factor reumatoide, *Trychophyton beigeli*, *Capnocytophaga canimorsus*, y en el suero de enfermos con septicemia o neoplasias. Las placas donde se realiza la prueba deben estar libres de restos de desinfectantes y detergentes. También se conocen falsos negativos, a veces por el fenómeno de prozona, que se puede corregir diluyendo la muestra o tratándola con pronasa. La sensibilidad es superior al 90%; en los

pacientes con sida es incluso mayor. Sin embargo, en este tipo de enfermos, se han descrito cepas de *C. neoformans* con poca cápsula en los que la concentración de antígeno puede ser anormalmente baja. La cuantificación del antígeno del *C. neoformans* es útil para controlar la evolución de la enfermedad, ya que el título desciende si la respuesta terapéutica es buena y aumenta días antes de que se produzca una recaída, especialmente en el LCR^{3,12}.

Diagnóstico molecular: Es una alternativa válida para el diagnóstico de las infecciones fúngicas, especialmente para aquellas cuyo diagnóstico es difícil con las técnicas convencionales. En el caso de la criptococosis ya se han mencionado las limitaciones de las técnicas de detección de antígeno. El cultivo sobre agar Sabouraud dextrosa sin cicloheximida se considera el método de referencia, aunque requiere al menos 3-4 días de incubación. Las técnicas de biología molecular podrían obviar algunos de estos inconvenientes y, en este sentido, hay algunos estudios recientes que refieren una buena sensibilidad y especificidad en muestras pulmonares y de LCR¹³.

3.3.1.5.- Estudio de la sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos

El incremento de las infecciones fúngicas en los últimos años, unido al aumento de la mortalidad y morbilidad de estas infecciones, así como a la aparición de nuevas especies patógenas, ha contribuido al uso más generalizado de los antifúngicos. La aparición de resistencias asociadas a fallos terapéuticos ha hecho necesaria la búsqueda de nuevos compuestos. Todas estas circunstancias han conducido a que cada vez sea más importante realizar estudios de sensibilidad *in vitro* que permitan predecir el resultado terapéutico. A su vez, el disponer de estas pruebas podrá ser útil para la investigación de nuevas drogas y para llevar a cabo estudios epidemiológicos³.

Los primeros intentos datan del año 1981, cuando micólogos franceses intentan introducir técnicas similares a las que se utilizaban para las bacterias. Estos estudios fracasaron. Un año después, el

NCCLS creó un subcomité para estudiar los antifúngicos, pero no se consiguen resultados de estandarización aceptables hasta 1997, con la publicación del documento NCCLS M27-A. Dicho documento normaliza las técnicas de macro y microdilución estableciendo puntos de corte para el fluconazol y el itraconazol en la candidiasis orofaríngea, y para el fluconazol en las candidemias producidas en pacientes no neutropénicos. También establece puntos de corte para la 5-fluorocitosina. Por lo que respecta a la anfotericina B, no consigue establecer criterios firmes, ya que influyen mucho los factores del huésped. Sin embargo, se sabe que valores de CMI $\geq 0,8 \mu\text{g/ml}$ suelen asociarse con fallo clínico¹⁴.

Respecto al *C. neoformans*, se establecen algunas normas¹³:

- Como medio de cultivo, recomienda usar el *Yeast Nitrogen Base* (YNB) a pH 7, en lugar del RPMI 1640, debido a la dificultad de crecimiento en este último. Otros autores recomiendan el mismo medio a pH 5,4.
- Propone usar un inóculo de 10^4 ufc/ml, en lugar de $0,5-2,5 \times 10^3$ ufc/ml.
- La lectura debe realizarse a las 48 h y a 492 nm, con espectrofotómetro.
- Para la detección de las cepas de *C. neoformans* resistentes a la anfotericina B, se recomienda el uso del *Antibiotic medium no. 3* (AM3), a pH 7, de forma similar a lo propuesto para el género *Cándida*, aunque existen menos datos al respecto. Hay pocos casos descritos de cepas de *C. neoformans* resistentes a la anfotericina B, siempre relacionados con un tratamiento previo con esta droga en pacientes con sida y meningitis. A pesar de todo, la interpretación de los resultados *in vitro* está aún por definir.

3.3.1.6.- Alternativas al Método M27-A del NCCLS

Aunque este documento constituye el término de referencia, y es lo más aproximado a una estandarización, no es útil para ensayar todas las especies de hongos con todos los antifúngicos. Tampoco es el método ideal para introducir en la práctica habitual de un laboratorio

clínico. Por ello se han buscado distintas alternativas, como las siguientes^{13,14}:

- **Métodos cualitativos (difusión en agar).** La utilidad de estos métodos para estudiar los antifúngicos ha estado limitada por la dificultad de difusión de la mayoría de estos compuestos y por la falta de correlación entre los halos de inhibición y la respuesta clínica. La excepción son las drogas más hidrosolubles, como el fluconazol y la 5-fluorocitosina. Así, los halos obtenidos con los discos de fluconazol de 25 y 50 µg en distintos medios (High Resolution Medium, Yeast Nitrogen Base, RPMI 1640 con o sin glucosa), se correlacionan bien con sus respectivos valores de CMI obtenidos por el método de referencia del NCCLS. En algunos casos, sin embargo, estos métodos no diferencian bien entre las categorías "Dependiente según dosis" y "Resistente".

- **Métodos cuantitativos:**

E-test: Es un método cuantitativo de difusión en agar comercializado (AB Biodisk), basado en gradientes de concentración. La correlación con el método del NCCLS es variable (60-100%), según los distintos estudios, y depende de varios factores. Así, es importante el medio de cultivo, siendo mejor la casitona y el RPMI 1640 con un 2% de glucosa que el medio RPMI sin glucosa. La relación entre las distintas levaduras y los diferentes antifúngicos también es un factor a tener en cuenta. Por ejemplo, no hay buena correlación para *C. neoformans* y la anfotericina B. Una tercera variable es el tiempo de incubación, por lo general mejor si se lee a las 24 h y no a las 48 h. Por último, la lectura con los derivados azólicos puede ser más problemática por la aparición de un doble halo.

Método colorimétrico: Es un método comercial (*Sensititre YeastOne*) basado en la técnica de microdilución del NCCLS, con un indicador de crecimiento (azul Alamar) que nos permite una lectura más objetiva mediante un cambio de color de éste. La correlación es también variable (43-100%), según los estudios y las parejas

levadura/antifúngico. De nuevo, las lecturas de los azoles siguen siendo las más dificultosas. Por lo que se refiere a *C. neoformans* se han obtenido valores del 94% e incluso superiores para el itraconazol y el fluconazol. La lectura de la CMI a las 24 h suele mostrar mejor correlación con la evolución clínica, excepto para la anfotericina B, en donde se aconseja efectuar la lectura a las 48 h.

- **Otros métodos:** una de las alternativas es el método de dilución en agar Yeast Morphology con distintas concentraciones de fluconazol (desde 0,125 a 256 µg/ml), inoculadas con una suspensión de *C. neoformans*. Se incuba a 35°C y se lee a las 72 h. La CMI corresponde a la concentración donde se observa una disminución considerable del tamaño de las colonias. Algunos autores han observado una buena correlación con el método de referencia del NCCLS, de tal forma que se podría utilizar como método de cribado alternativo para el fluconazol. Además, es un método barato, que puede simplificarse más aún utilizando tres placas con 1, 8 y 32 µg/ml del antifúngico.

Se ha intentado introducir métodos con posibilidad de automatización, aunque sean más complejos. Así, un método fotométrico, basado en la cuantificación de células fúngicas mediante la reducción de un sustrato (3-4,5 dimetil 2-tiazol 2,5-difenil 2H bromuro tetrazolio), efectuando la lectura a las 24 h. En un estudio, se obtuvo una correlación del 94% con el método de referencia NCCLS¹³.

Respecto a la correlación *in vivo* de los datos *in vitro*, hay pocas referencias en la literatura. Por lo que se refiere a *C. neoformans* y fluconazol, en el trabajo de Witt *et al*, observan que la probabilidad de un fallo terapéutico en casos de meningitis criptocócica era mayor del 80% cuando la CMI era ≥ 16 µg/ml, siempre que los hemocultivos y los urocultivos fuesen positivos, los títulos de antígeno en suero y LCR fuesen altos y los pacientes no estuvieran recibiendo 5-fluorocitosina como antifúngico adicional. Sin embargo, en otro estudio, se observaba una correlación del 100% entre el fallo del tratamiento y valores de CMI ≥ 16 µg/ml, con independencia de otros

condicionantes. De otro estudio, parece desprenderse que la correlación *in vitro* e *in vivo* es mayor si la lectura de los valores de la CMI se hace a las 48 h en vez de 72 h¹⁴.

Por lo que se refiere a la anfotericina B, hay pocos estudios al respecto, al igual que lo que ocurre con el género *Cándida*. Aún a pesar de las limitaciones del método NCCLS (M27-A), parece que la resistencia clínica está relacionada con valores de CMI $\geq 0,8 \mu\text{g/ml}$. También se ha introducido el medio Antibiotico n° 3 para *C. neoformans*. No hay datos de correlación con el itraconazol ni con la 5-fluorocitosina^{13,14}.

3.3.1.7.- Resistencia a los antifúngicos

No se han descrito casos de resistencia primaria a la anfotericina B en las cepas de *C. neoformans*, aunque sí algún caso aislado de resistencia secundaria tras el tratamiento previo con este antifúngico en pacientes con sida y meningitis. La resistencia primaria de *C. neoformans* a la 5-fluorocitosina es rara (1-4%), no así la secundaria, especialmente cuando se usa como único fármaco. Por ello se recomienda usarla asociada a la anfotericina B o al fluconazol. Para este último, la resistencia primaria es asimismo rara, aunque se hayan descrito casos de resistencia secundaria relacionados con la administración previa de este fármaco, ya sea con fines profilácticos o como tratamiento de mantenimiento en los pacientes con sida¹⁵.

3.3.1.8.- Tratamiento

La meningitis requiere una combinación de antimicóticos de inmediato, durante la fase aguda del tratamiento, seguida de una terapia de mantenimiento con fluconazol. La combinación previene la resistencia y permite reducir la terapia aguda a 4-6 semanas. La elección de la combinación no está bien definida. En Alemania, la terapia de combinación con los tres antimicóticos anfotericina B, flucitosina y fluconazol se usa frecuentemente para la meningitis; esta combinación es considerada el tratamiento de elección¹⁶. En Guatemala, suele utilizarse la anfotericina B por un período de 2

semanas, para luego finalizar la terapia primaria con fluconazol. En un estudio aleatorizado más pequeño, con 64 pacientes en Tailandia, la combinación de anfotericina B y flucitosina fue el tratamiento más eficaz, de acuerdo con las mediciones de la depuración criptocócica en el CSF. Incluso fue significativamente mejor que la terapia triple y también que la combinación de anfotericina B y fluconazol. No obstante, debido a la toxicidad de la flucitosina (la cual está disponible actualmente sólo para aplicarse como infusión, pero no en forma de tableta), hoy en día se prefiere la combinación de anfotericina B y fluconazol. En los pacientes sin tratamiento, casi siempre se inicia la HAART durante la fase aguda del tratamiento¹⁷. La anfotericina B liposomal es un poco más eficaz que la anfotericina B convencional, además de que tiene una toxicidad significativamente menor. Sin embargo, aun las combinaciones con anfotericina B liposomal son muy tóxicas. Se recomienda ampliamente monitorear diariamente las enzimas renales y hepáticas, la biometría hemática y los electrolitos. El fluconazol debe administrarse en forma de infusión. En los casos de una afección pulmonar aislada o con otras manifestaciones extracerebrales, se trata con flucitosina y se completa la terapia aguda con anfotericina B y fluconazol, en un lapso de dos, en vez de cuatro semanas. Si hay una prueba positiva para el antígeno criptocócico, sin evidencia de infección del SNC, pulmones u otra, se trata con fluconazol solo. El éxito del tratamiento se monitorea con base en el curso clínico y en las punciones lumbares repetidas. El LCR es negativo en aproximadamente 60% de los casos, después de dos semanas. Si éste es el caso, puede iniciarse la terapia de mantenimiento o la profilaxis secundaria, aunque no antes de que hayan transcurrido cuatro semanas de la terapia aguda. Si hay aumento de la presión intracraneal, el drenaje de CSF puede ser necesario. Los esteroides son ineficaces^{18, 19}.

Profilaxis Se administra fluconazol como profilaxis secundaria o como terapia de mantenimiento. Es significativamente más eficaz que el itraconazol. En un estudio aleatorizado muy grande, la frecuencia

de recurrencias en el brazo de fluconazol fue sólo de 4%, comparada con 23% en el brazo de itraconazol, lo que dio como resultado la interrupción del estudio antes de que terminara. Es probable que el fluconazol pueda interrumpirse cuando haya una reconstitución inmune suficiente (más de 200 células CD4 / μ l, carga viral no detectable durante tres a seis meses). Es prudente revisar la presencia del antígeno criptocócico antes de interrumpir el tratamiento. Los resultados positivos requieren continuar con el tratamiento. No se recomienda la profilaxis primaria contra *Cryptococcus neoformans*, puesto que no se ha demostrado un beneficio en la sobrevida, aun en áreas endémicas. Es probable que tampoco pueda prevenirse la exposición³.

3.3.2.- HISTOPLASMOSIS

La histoplasmosis es la más común de las micosis endémicas en pacientes con SIDA. La histoplasmosis diseminada (DH) inicialmente se informó en los pacientes con SIDA en 1982 y fue agregado a los Centros de EE.UU. para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) como enfermedad definitoria de caso de SIDA en 1987. *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* afecta principalmente a los que viven en los valles de los ríos Ohio y Mississippi en los Estados Unidos, y los que viven en América Latina. Var *H capsulatum duboisii* se describe sólo en África. Motivos exactos de la distribución endémicos no son claras, pero se cree que incluyen el clima templado, la humedad y características del suelo. Las actividades que perturban el suelo están asociados con la exposición a *H capsulatum*. Las corrientes de aire pueden llevar estas esporas a kilómetros de distancia, exponiendo a las personas sin contacto con el sitio contaminado²⁰.

En los Estados Unidos, la histoplasmosis se ha diagnosticado en el 2-5% de la población seropositiva. Significativamente más altos índices de infección han sido descritos en las regiones geográficas en las que esta infección es endémica. Durante un brote que se produjo en Indianápolis entre 1988 y 1995, la histoplasmosis fue la presentación de la enfermedad en el 26% de los pacientes con SIDA. En pacientes con infección avanzada por el VIH, la

histoplasmosis, casi siempre se manifiesta por los signos de la enfermedad diseminada progresiva, frente a la infección pulmonar asintomática o limitada observado en la mayoría de los individuos sanos expuestos a *H capsulatum*. A raíz de la llegada de la terapia antirretroviral eficaz (ART), la evidencia sugiere una disminución en la incidencia de histoplasmosis en personas con SIDA^{3,20}.

3.3.2.1.- Epidemiología

Aunque *H capsulatum* ha sido detectado en muchas zonas del mundo, la región más endémica es el valle de los ríos Ohio y Mississippi. Las condiciones que favorecen el crecimiento de este hongo en el suelo son una temperatura media de entre 22 °C a 29 °C, una precipitación anual de 35-50 pulgadas, y una humedad relativa de 67-87%. El organismo normalmente se encuentra dentro de los 20 cm de la superficie en el suelo que es ácido, tiene alto contenido en nitrógeno, y es húmedo. Excrementos de aves y murciélagos aumentan el crecimiento de *H capsulatum* en el suelo mediante la aceleración de la esporulación. En las zonas donde las aves descansan, se encuentra el hongo, donde el excremento de aves está en descomposición y se mezcla con el suelo. En esas zonas, las partículas infecciosas pueden exceder 105 partículas por gramo de suelo.

3.3.2.2.- Micología

La infección se ha establecido después de la inhalación de microconidias de *H capsulatum* en los pulmones. Una vez inhalado, estas se pueden convertir rápidamente a la fase de levadura dentro del parénquima pulmonar. Se cree que las levaduras son fagocitadas por los macrófagos en el pulmón en un intento de eliminar la infección. Los macrófagos se llevan el organismo a los ganglios linfáticos regionales, y luego en todo el sistema reticuloendotelial de 14-21 días de la exposición inicial. Los macrófagos de individuos infectados por VIH, particularmente aquellos con recuentos bajos de CD4, son defectuosos en su interacción con *H capsulatum*. En las personas con la función inmune intacta, se produce una respuesta

inflamatoria en el sitio de la infección, ya sea con formación de granulomas caseosos o no caseosos. La levadura puede seguir siendo viable en el granuloma por largos períodos de tiempo.

En la gran mayoría de los pacientes con un sistema inmunitario que funciona normalmente, la infección está bajo control con pocos o ningún síntoma clínico. En pacientes con un mal funcionamiento de la inmunidad mediada por células, tales como aquellos con infección por VIH y un recuento de CD4 bajo, sobreviene la infección y difunde ampliamente. En algunos individuos, como los que residen en zonas no endémicas, la DH representa una reactivación de una infección antigua, presumiblemente debido a la ruptura de un granuloma asociada con un debilitamiento del sistema inmunológico. Para aquellas personas que desarrollan síntomas de DH durante su residencia en un área endémica, la enfermedad diseminada puede representar una infección recientemente adquirida o una reactivación de una infección antigua.

3.3.2.3.- Presentación clínica

En los pacientes con SIDA, la histoplasmosis se presenta como una infección diseminada (histoplasmosis diseminada, DH) progresiva en el 95% de los casos. La mayoría de los pacientes con SIDA con enfermedad diseminada tienen recuentos de CD4 <150 células / mL, con un recuento de CD4 medio de 50 células /mL. Los pacientes con enfermedad diseminada por lo general se presentan con fiebre, pérdida de peso y malestar general durante un período de varias semanas. En aproximadamente la mitad de los casos, se informa vagos síntomas respiratorios. Los hallazgos clínicos más comunes incluyen fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías generalizadas. En una revisión de 3 series de casos reportados, la fiebre se informó en el 19-81%, 19-26% en la hepatomegalia, esplenomegalia en el 12,5-31%, y linfadenopatía generalizada en el 6-19%. Un síndrome semejante a la septicemia y sepsis ha sido bien descrito: los pacientes se presentan con hipotensión, síndrome de

distress respiratorio, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y coagulación intravascular diseminada. El síndrome parece representar una manifestación tardía de DH, en pacientes que no buscan atención médica en las primeras etapas de la enfermedad o en quienes el diagnóstico no fue considerado inicialmente. Presentaciones, que se presentan en aproximadamente el 13% de los pacientes de SIDA con histoplasmosis^{21, 22}.

La afectación cutánea se produce en hasta un 10% de los casos en los Estados Unidos. Las manifestaciones cutáneas son variadas, que van desde pápulas, úlceras, hasta eritema multiforme. Presentaciones cutáneas pueden variar según la ubicación geográfica. En un análisis comparando las manifestaciones clínicas de pacientes infectados por VIH con una DH de Brasil con los de los Estados Unidos, las lesiones cutáneas estaban presentes en la mayoría de los casos de Brasil (66%) y, a menudo eran muy amplias en comparación con los de los Estados Unidos, donde las manifestaciones cutáneas fueron menos frecuentes (1-7%) y se asocia con menos lesiones. Sobre la base de tipificación de genes nucleares, parece que las diferencias genéticas entre *H. capsulatum* aisladas de estas 2 regiones puede dar cuenta de las diferencias clínicas observadas^{20, 21, 22}.

La afectación gastrointestinal puede ocurrir en hasta un 10% de los casos. Las manifestaciones más comunes incluyen diarrea, dolor abdominal vago, y la fiebre. La obstrucción intestinal y perforación se han reportado. Las lesiones pueden ocurrir en cualquier lugar a lo largo del tracto gastrointestinal, pero ocurren con más frecuencia en el intestino delgado y colon. La afectación gastrointestinal parece ser más común en Brasil²¹.

Las complicaciones neurológicas se han reportado hasta en un 20% de los pacientes. Estas complicaciones incluyen la encefalopatía, meningitis linfocitaria, y las lesiones focales del parénquima en el cerebro o la médula espinal. Los síntomas frecuentes incluyen dolor

de cabeza y fiebre. Los pacientes a menudo muestran alteraciones del estado mental, y 10-30% de los pacientes tendrán hallazgos neurológicos focales. Históricamente, la afectación neurológica ha llevado a un peor pronóstico, sin embargo, en 2 estudios prospectivos recientes sobre los factores asociados con la enfermedad grave y la muerte, la afectación neurológica no fue un factor importante²¹.

La insuficiencia suprarrenal es infrecuente, aunque ha sido una manifestación reconocida de DH. No diagnosticar la insuficiencia suprarrenal podría conducir a un desenlace fatal a pesar del tratamiento antifúngico adecuado. Raras manifestaciones clínicas incluyen pleuritis, pancreatitis, la prostatitis y retinitis. Los factores asociados con DH grave (shock, insuficiencia respiratoria y muerte) han incluido la raza negro, disnea de presentación, hemoglobina <9,5 g/dl, trombocitopenia <100.000 plaquetas/mcL, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) > 45 segundos, fosfatasa alcalina (ALP) > 2,5 veces el normal, aspartato aminotransferasa (AST) > 2,5 veces el normal, bilirrubina total > 1,5 mg / dl, la concentración de albúmina sérica <3,5 g / dl, creatinina sérica > 2,1 mg / dl, y una elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) > 2 veces el límite superior de lo normal^{3,21}.

Los pacientes que experimentan una mejoría inmunológica en tratamiento antirretroviral, como se demuestra por un aumento en el recuento de CD4, pueden desarrollar infecciones oportunistas que difieren de la presentación típica. Estos hechos, conocidos como síndromes inflamatorios de reconstitución inmune (IRIS), se caracterizan por la histopatología inflamatoria focal. Las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis-IRIS asociados han incluido las elevaciones de las enzimas hepáticas, abscesos hepáticos, linfadenitis, artritis, uveítis, y la obstrucción intestinal³.

3.3.2.4.- Estudios de gabinete

3.2.2.4.1.- Hallazgos de laboratorio

Las anomalías de laboratorio en DH no son específicas. Los más comúnmente observados hallazgos incluyen leucopenia, anemia y trombocitopenia, lo que sugiere la infiltración de la médula ósea. Una fosfatasa alcalina elevada puede sugerir la infiltración del hígado. Una LDH sérica muy elevada puede ser un indicio clínico para el diagnóstico de DH en pacientes con SIDA. Un nivel de ferritina sérica > 10.000 ng / mL también es sugerente de DH en la población con SIDA^{22, 23}.

3.3.2.4.2.- Hallazgos radiológicos

En pacientes con sistemas inmunológicos severamente reprimidos, la histoplasmosis rara vez causa infiltrados focales, sino más bien, un patrón intersticial difuso o reticulonodular. El patrón radiográfico a menudo se asemeja a los de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) o tuberculosis miliar, y los pacientes a menudo están coinfectados con estos organismos. Adenopatías mediastínicas, que se ve en la mayoría de los casos de histoplasmosis en pacientes con sistemas inmunes intactos, se observa en <20% de los casos de complicación del SIDA. En un estudio de pacientes con SIDA y DH, la mitad había radiografías de tórax normal. De las personas con radiografías anormales, el hallazgo más frecuente fue un patrón difuso de opacidades nodulares^{3, 23}.

3.3.2.5.- Diagnóstico

El diagnóstico de DH requiere tanto de un alto índice de sospecha y de una toma de conciencia del uso y limitaciones de la micológico disponibles y las pruebas serológicas.

En pacientes con SIDA con DH, *H. capsulatum* se pueden aislar fácilmente de la sangre con una sensibilidad de 91% y de la médula

ósea con una sensibilidad de 90%. Además, *H capsulatum* puede ser aislado de las secreciones respiratorias, los ganglios linfáticos, lesiones localizadas, y el líquido cefalorraquídeo (LCR). Aunque el cultivo es el estándar de oro para el diagnóstico, el aislamiento puede durar hasta 4 semanas, y por lo tanto es poco práctico como criterio para el inicio del tratamiento²². Se describen a continuación los métodos diagnósticos existentes:

Detección de antígenos: Detección del antígeno *H capsulatum* en los fluidos del cuerpo permite un rápido diagnóstico de DH. En los pacientes con infección por el VIH, el antígeno se detecta en la orina en el 95% de los casos de DH y el suero en el 85%. Por esta razón, una prueba de antígeno urinario, además de la prueba de suero, se debe realizar en todos los pacientes con sospecha de DH. Además, el antígeno puede ser detectado en el lavado bronco alveolar o el líquido cefalorraquídeo en pacientes con afectación pulmonar o meníngea, respectivamente. Además de ayudar en el diagnóstico inicial de la histoplasmosis, los niveles de antígeno urinario pueden utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento y para diagnosticar la infección recidivante. Falsos positivos se han descrito en pacientes con blastomycosis, paracoccidioidomycosis, y *Penicillium marneffe* infecciones^{3,20,22}.

Tinciones: De secciones de tejido, frotos de sangre periférica, también pueden usarse si se necesita disponer de un diagnóstico rápido. La sensibilidad de esta prueba es menor que el del cultivo o la detección de antígenos³.

Las pruebas serológicas: En pacientes con sistemas inmunes intactos, los anticuerpos se presentan en altas concentraciones dentro de 4-6 semanas en la mayoría de infecciones sintomáticas por *Histoplasma* y son útiles para el diagnóstico en estos pacientes. Rara vez, sin embargo, hacer las pruebas serológicas proporciona el diagnóstico en pacientes con SIDA. De hecho, una limitación

importante de las pruebas serológicas es que, incluso en presencia de infección activa, a menudo estas pruebas son negativas en pacientes inmunodeprimidos, especialmente pacientes con SIDA²³.

3.3.2.6.- Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye otros procesos oportunistas, como la PCP, infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium*, tuberculosis miliar, y el linfoma. La histoplasmosis puede ir acompañada de una infección oportunista en hasta el 38% de los casos. Es importante, por lo tanto, considerar otros procesos infecciosos en un paciente con DH que no responde al tratamiento antifúngico adecuado^{20, 23}.

3.3.2.7.- Tratamiento

La histoplasmosis diseminada es una infección progresiva en pacientes con SIDA, que requieren un tratamiento si el diagnóstico se sospecha o confirma. El tratamiento de la DH en pacientes con SIDA se divide en 2 fases: la fase de inducción y la fase de mantenimiento. La terapia en la fase de inducción está dirigida a controlar las manifestaciones clínicas de la enfermedad, y la duración recomendada es de 12 semanas. La fase de mantenimiento está dirigida a prevenir la recaída. Antes de la disponibilidad de la terapia antirretroviral eficaz, la tasa de recaída sin terapia de mantenimiento fue de 80%. En consecuencia, la terapia de mantenimiento se recomienda para pacientes con SIDA e histoplasmosis. Con la disponibilidad de la terapia antirretroviral más potente, la interrupción de la terapia antifúngica de mantenimiento después de 12 meses de la terapia antifúngica total parece ser seguro en pacientes que han sufrido una mejora inmunológica en tratamiento antirretroviral²⁴.

Las elecciones primarias para la terapia de inducción en la enfermedad moderada a grave son la anfotericina B en la formulación o el desoxicolato estándar o una formulación lipídica; para una enfermedad más leve, la terapia de inducción se puede lograr con

itraconazol. La terapia de mantenimiento con mayor frecuencia se completa con itraconazol. El tratamiento óptimo para el sistema nervioso central (SNC) es desconocido, pero un enfoque agresivo es el recomendado debido a la probabilidad de un resultado desfavorable^{3,24}.

3.3.2.7.1.- Antifúngicos: Existen varias opciones terapéuticas:

La anfotericina B: es el tratamiento de elección para los pacientes con SIDA que están ingresados con histoplasmosis moderada a severa. En particular, un paciente con presunta o confirmada DH que presenta hipotensión, hipoxemia, confusión mental, citopenias hematológicas graves o importantes anomalías de las pruebas de función hepática deben ser tratados con anfotericina B como tratamiento de inducción. Norma desoxicolato de anfotericina B debe administrarse a una dosis de 0.7-1 mg / kg / día, los productos de los lípidos de anfotericina se administran en dosis de 3-5 mg / kg / día. En el pasado, las formulaciones lipídicas estaban reservadas para los pacientes que experimentan toxicidad renal. Un ensayo controlado aleatorio que compare la formulación convencional desoxicolato de anfotericina B con la anfotericina B liposomal para el tratamiento de inducción en pacientes con SIDA y de moderada a severa histoplasmosis demostró éxito clínico en el 64% de los pacientes tratados con anfotericina B desoxicolato en comparación con el 88% de éxito en los que recibieron anfotericina B liposomal. La tasa de mortalidad durante la inducción fue mayor en los pacientes tratados con anfotericina B desoxicolato que en aquellos que recibieron anfotericina B liposomal, y nefrotoxicidad se produjo en sólo el 9% de los pacientes tratados con anfotericina B liposomal en comparación con el 33% de los pacientes tratados con anfotericina B convencional. Por estas razones, la anfotericina B liposomal es el

preferido para DH más graves. Sin embargo, el costo de las formulaciones lipídicas puede limitar su disponibilidad^{3, 25}.

La mayoría de los pacientes responden rápidamente a la anfotericina B, con una mejora en la fiebre en los 7 días de tratamiento en el 80% de los pacientes. Después de que un paciente ha respondido clínicamente a la anfotericina B, la transición a itraconazol puede ser considerada para completar un curso de 12 semanas de terapia de inducción³.

Itraconazol: Un estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado se realizó para evaluar el itraconazol para el tratamiento de DH leve en pacientes con SIDA. Los pacientes con afectación del SNC y graves manifestaciones clínicas fueron excluidos. En este estudio, el 85% de los pacientes que reciben terapia respondió. Los fracasos del tratamiento se produjeron en los pacientes con enfermedad más severa. Resolución de la fiebre ocurrió en una mediana de 3 semanas. La dosis recomendada para el tratamiento de inducción es de 300 mg por vía oral dos veces al día durante 3 días seguidos de 200 mg por vía oral dos veces al día durante 12 semanas. Después de la terapia de inducción con éxito, la terapia de mantenimiento con itraconazol (200-400 por vía oral al día) debe de mantenerse. Como requiere de las concentraciones séricas adecuada de itraconazol, se recomienda que los niveles de itraconazol sean controlados en este grupo de pacientes. Los niveles de itraconazol se pueden extraer después de 7 días de tratamiento, con un nivel terapéutico específico de mayor o igual a 2 mcg / mL²⁶.

La absorción de itraconazol en el estómago varía; itraconazol en la preparación de la cápsula requiere un ambiente ácido para su absorción. En pacientes con infección por VIH puede haber disminución de la secreción de ácido, secundaria a la gastropatía por el VIH. Las concentraciones terapéuticas con la preparación

de la cápsula no se pueden alcanzar en estos pacientes. La absorción de la formulación de la solución oral de itraconazol no depende de la acidez del estómago y puede ser usado en lugar de la cápsula en estas circunstancias. Otro motivo de preocupación son los medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 3A4, como el itraconazol. Dichos medicamentos tienen el potencial de interacciones farmacocinéticas con itraconazol y su principal metabolito, Hidroxitraconazol. Los niveles elevados y potencialmente tóxicos de otros medicamentos pueden resultar de la inhibición del metabolismo cuando se administra itraconazol. Los niveles séricos elevados de indinavir, se han reportado con la administración concomitante de itraconazol, y redujo significativamente los niveles de itraconazol. se ha reportado interacción cuando se administra conjuntamente con lopinavir. Aunque no todas las interacciones potenciales han sido estudiadas, existe la posibilidad de inhibición mutua entre los inhibidores del metabolismo del itraconazol y la proteasa. Antes de prescribir itraconazol, las posibles interacciones medicamentosas deben ser revisadas. Además, las concentraciones de itraconazol en suero deben ser controlados, y debe considerarse la monitorización de la concentración de inhibidores de la proteasa, si una interacción significativa es muy probable^{3, 26}.

Fluconazol: Salvo en los casos de afectación del SNC, la terapia con fluconazol debe reservarse para los pacientes que son intolerantes a anfotericina e itraconazol. En un estudio prospectivo no aleatorizado, la tasa de recaída con el tratamiento con fluconazol se acercó a 47% en 1 año en pacientes con SIDA e histoplasmosis leve a moderadamente grave. Además, el desarrollo de la histoplasmosis resistente a fluconazol se ha observado en pacientes en tratamiento con fluconazol. Los pacientes tratados con fluconazol, por lo tanto

deben ser estrechamente vigilados para detectar signos de recaída²⁷.

Ketoconazol: A causa de elevadas tasas de recaída, ketoconazol no es una opción de tratamiento recomendado para pacientes con SIDA y DH³.

Caspofungina: no parece tener una actividad adecuada contra *H capsulatum* y por tanto no debe utilizarse para la histoplasmosis^{3,25}.

Voriconazol: Aunque voriconazol ha mostrado significativa actividad in vitro contra *H capsulatum*, y puede alcanzar razonablemente altas concentraciones en el LCR, el agente parece ser menos tolerado que el itraconazol y no se recomienda para el tratamiento de rutina de la histoplasmosis³.

Posaconazol: Posaconazol, un triazol de investigación, fue muy eficaz en la reducción de la carga de hongos y parece ser tan eficaz como la anfotericina B y más eficaz que el itraconazol. En un ensayo abierto, 7 pacientes - 3 de los cuales eran VIH positivos - recibieron posaconazol como tratamiento de rescate para la histoplasmosis después de fracasar el tratamiento con anfotericina B, fluconazol, itraconazol o voriconazol. Los resultados positivos se observaron en 6 de estos casos, de los cuales 1 caso de DH se complicó con meningitis^{28, 29}.

3.3.2.7.2.- Infección del Sistema Nervioso Central

La recomendación actual para el tratamiento de la meningitis por histoplasmosis en la infección por VIH avanzada que incluye la terapia de inducción con la anfotericina B liposomal a una dosis de 3-5mg/kg/ día durante 6-12 semanas. Después de la terapia de inducción con éxito, la terapia de mantenimiento con fluconazol 600-800 mg al día, se puede administrar por lo

menos 1 año. Itraconazol a dosis de 200 mg 2 ó 3 veces al día también puede considerarse como terapia de mantenimiento siempre y cuando los niveles séricos adecuados se puede lograr (más de 2mcg / ml). Para los pacientes que no responden o que recaen a pesar del tratamiento adecuado, uno de los nuevos o agentes de triazol (por ejemplo, voriconazol o posaconazol) debe ser considerada. Si todo esto falla, la anfotericina B puede administrarse directamente en los ventrículos, cisterna magna, o el espacio subaracnoideo^{3,30}.

3.3.2.7.3.- Interrupción de terapia de mantenimiento

Un estudio observacional prospectivo fue realizado para evaluar la seguridad de interrumpir la terapia de mantenimiento de DH en 32 pacientes VIH-positivos en respuesta a la terapia antirretroviral. Los pacientes elegibles para el estudio fueron aquellos con la terapia anti fúngica durante al menos 12 meses, con ARV, con mejoría continuada del conteo de LTCD4. En 24 meses de seguimiento, no se observaron recidivas. Un estudio similar se completó en la Argentina en 39 pacientes con recuentos de CD4 > = 150 células / mL. No se observaron recidivas en 16 meses de seguimiento. La interrupción del tratamiento de mantenimiento con antifúngicos por lo tanto parece ser seguro para los pacientes infectados por VIH con una DH tratamiento si mejora inmunológica sostenida, mientras que continúen con ARV^{3, 31}.

3.3.2.7.4.- Prevención de la Histoplasmosis

La perturbación del suelo y otros materiales relacionados con un riesgo elevado de exposición a *H capsulatum* se debe evitar por todas las personas con infección por VIH. En particular, evitar la acumulación de excrementos de pájaros o murciélagos es prudente. Antes de la disponibilidad de la terapia antirretroviral eficaz, un ensayo que compara itraconazol 200 mg diarios con placebo incluyó a pacientes con SIDA que tenían recuentos de

CD4 <150 mg / L y vivían en zonas endémicas. Este estudio demostró una reducción de 2 veces en la incidencia de histoplasmosis en el grupo de itraconazol en comparación con aquellos que recibieron placebo. Durante el período de estudio, la tasa global de histoplasmosis en el grupo placebo fue baja. Aunque el análisis coste-beneficio no apoyó una recomendación para la adopción de la profilaxis con itraconazol en la práctica clínica, para regiones con altas tasas de histoplasmosis (> 5 casos por 100 pacientes-año), la profilaxis con itraconazol deben ser considerados para las personas en riesgo de contraer esta infección³.

4.- METODOLOGÍA

4.1.- Tipo y diseño de estudio

Descriptivo, retrospectivo, cuantitativo.

4.2.- Unidad de análisis

Pacientes con diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida con cultivos positivos para histoplasmosis y criptococosis que consultaron a la clínica de enfermedades infecciosas de los Hospitales Roosevelt y/o Regional de Zacapa, durante el periodo de junio 2005 a junio 2009.

4.3.- Población y muestra

4.3.1.- Población:

Todos los sujetos con SIDA que consultaron a las clínicas de enfermedades infecciosas de los hospitales Roosevelt y/o Regional de Zacapa, durante el periodo de junio 2005 a junio 2009.

4.3.2.- Muestra:

No probabilística. Pacientes con cultivo positivo o látex para criptococo y/o histoplasma, diagnosticados y cuyos expedientes médicos fueron revisados durante los meses de marzo y abril del 2010.

4.4.- Criterios de inclusión y exclusión

4.4.1.- Inclusión

Pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana que consultaron a la clínica de infecciosas, consulta externa o a la emergencia de adultos del Hospital Roosevelt y/o del Hospital Regional de Zacapa que fueron ingresados a servicios de encamamiento de medicina interna y tengan cultivo positivo o látex positivo para criptococo y/o histoplasma.

4.4.2.- Exclusión

Pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida que no tengan cultivo positivo para criptococo e histoplasma, registros clínicos incompletos.

4.5.- Definición y medición de variables:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Instrumento
Edad	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta un momento determinado.	Dato de la edad en años anotado en el registro clínico.	Cuantitativa continua	Razón	Boleta de recolección de datos
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Dato escrito en el registro clínico referente si el paciente es de sexo femenino o masculino	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Procedencia	Lugar de origen de una persona.	Dato del lugar de donde viene el paciente, escrito en el registro clínico.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Escolaridad	Período de tiempo durante el cual una persona asiste a cualquier centro de enseñanza.	Dato escrito en el registro clínico referente si el paciente recibió enseñanza académica y hasta que nivel llegó.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Ocupación	Tarea o función que una persona desempeña.	Dato de la función que desempeña el paciente para sobrevivir, descrito en el registro clínico.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos

Estado Civil	Condición personal sobre derechos y obligaciones civiles, referente a su condición de soltería, matrimonio, viudez, etc. en el contexto del orden social.	Dato escrito en el registro clínico referente al contexto social del paciente.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Religión	Preferencia religiosa que manifiesta una persona	Dato presente en el registro clínico que especifica la preferencia religiosa del paciente	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Conteo de LTCD4⁺	Conteo de linfocitos T CD4+ en sangre.	Cantidad de linfocitos CD4 en unidades por micro litro.	Cuantitativa discreta	Razón	Boleta de recolección de datos
Carga Viral	Cantidad de copias del ARN viral existente en una muestra.	Dato escrito en la papeleta sobre la cantidad de copias del ARN viral detectadas.	Cuantitativa discreta	Razón	Boleta de recolección de datos
Co-morbilidades	Enfermedades crónico-degenerativas diagnosticadas por médico que presenta el paciente.	Enfermedades crónico-degenerativas que presente el paciente, distintas del SIDA, según lo muestre la ficha clínica.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Ptes. Con diagnóstico de criptococosis	Pacientes con pruebas de laboratorio positivas para criptococo	Pacientes con látex o cultivo positivo para criptococo	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Ptes con diagnóstico de histoplasmosis	Pacientes con pruebas de laboratorio positivas para histoplasma	Pacientes con látex o cultivo positivo para histoplasma	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos

Tratamiento previo con antirretrovirales	Pacientes que han recibido algún esquema de tratamiento con ARV. Puede ser primer esquema o terapia de rescate.	Paciente que al ingreso o previamente recibió tratamiento ARV, sea primer esquema o de rescate.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Clínica positiva para criptococosis	Características clínicas positivas relacionadas con criptococo neoformans n.	Signo-síntoma del paciente relacionado con c. neoformans	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Clínica positiva para histoplasmosis	Conjunto de características clínicas positivas relacionadas con histoplasma capsulatum	Pacientes que a su ingreso presenten algún síntoma o signo relacionado con histoplasma c.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Pruebas de laboratorio en pacientes con micosis oportunista	Conjunto de exámenes de laboratorio rutinarios realizados en pacientes con infecciones oportunistas micóticas	Valor de pruebas de lab. rutinarios en pacientes VIH(+) con infección por histoplasma – criptococo	Cuantitativa discreta	Razón	Boleta de recolección de datos
Estudios de imagen en pacientes con micosis oportunista	Conjunto de estudios de imagen rutinarios realizados en pacientes VIH(+) con diagnóstico de histoplasmosis - criptococosis	Hallazgos en estudios de imagen realizados en los pacientes, que puede ser: normal, patológico, inespecífico	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Índice de Karnofsky	Sistema de puntuación de 0 a 6 asignado por médico a sobre la capacidad de un paciente para realizar trabajos comunes.	Dato escrito en el expediente que muestre el índice de Karnofsky del paciente acorde a su estado de salud a la evaluación.	Cuantitativa discreta	Razón	Boleta de recolección de datos

Condición de egreso: mejorado, fallecido, contraindicado	Tipo de retiro del paciente del servicio médico, que puede ser mejorado, fallecido o egreso exigido por el paciente.	Forma en que el paciente egresa, ya sea con mejoría, fallecido o que exija su egreso, según lo mencione el registro médico.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
---	--	---	-------------	---------	--------------------------------

4.6.- Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

Para realizar la recolección de datos se utilizaron, el ambiente físico de la clínica de infecciosas del Hospital Roosevelt y del Hospital de Zacapa, en donde se tomaron como muestra de estudio a pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida que tuvieran cultivo o látex positivo para criptococo o histoplasma. Para la recolección de datos, se procedió a revisar los expedientes clínicos de cada paciente y se anotaron en una boleta la cual fue diseñada para obtener la información pertinente respecto al cuadro clínico, su severidad y estado inmunológico del paciente.

4.7.- Procesamiento y análisis de datos

Los datos obtenidos de los expedientes clínicos de cada paciente fueron tabulados así: se realizó una base de datos en donde se incluyeron todas las variables a estudio la cual permitió clasificar las características demográficas, clínicas y serológicas acorde a la frecuencia en que se presentaron, con el propósito de establecer el comportamiento y evolución de las enfermedades en cuestión.

Al obtener estos resultados se procedió a construir cuadros en el programa de Microsoft Excel para realizar gráficas que permita comparar y describir las variables estudiadas.

A modo de procesar los datos y obtener los resultados buscados, se utilizó el programa de software STATS V.2™.

4.7.1.- Análisis

Siendo el estudio de tipo cuantitativo, el análisis correspondiente obviamente es cuantitativo. Para ello, se utilizaron los enfoques: Razones y tasas, y de estadística descriptiva. Para este último, se elaboraron los cuadros y tablas respectivos de distribución de frecuencias, y a partir de ellas las medidas de tendencia central y de dispersión (la desviación estándar).

La utilidad de cada uno de estos enfoques se corresponde con los diferentes objetivos planteados, con el propósito de obtener los resultados del caso. Así:

El enfoque de razones y tasas permitió, entre otras, analizar los datos respectivos a variables tales como: edad, sexo, letalidad, condición de egreso, etc. Básicamente, con esto se busca determinar una relación numérica entre las variables medidas y la población muestra. Con este tipo de mediciones, se clasificó a los sujetos que son parte del estudio. A la vez, permitieron realizar el análisis respectivo de las características demográficas, ya sea con uso de proporciones o porcentajes.

Respecto a la estadística descriptiva, está fue la forma principal de análisis de los datos obtenidos. Esto se empleó de forma tal que permitió el análisis de las variables respecto al estado de salud del individuo, entendiéndose por tales: edad, conteo de LTCD4+, carga viral, utilizando para tal propósito:

Las medidas de tendencia central: media, mediana, moda.

Las medidas de dispersión, más específicamente la desviación típica o estándar.

El análisis respectivo se realizó de todas estas medidas en conjunto.

Con la obtención de estos datos, se buscó caracterizar a los pacientes estudiados, partiendo de sus características demográficas, principalmente a

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

4.8 Alcances y límites de la investigación

4.8.1 Alcances:

Se obtuvieron los datos referentes a pacientes de los hospitales Roosevelt y Regional de Zacapa de los años 2005 a 2009. De esta forma, se adquirieron los datos pertinentes para medir y analizar las principales características demográficas de la población sujeto de estudio, así como de sus características médicas.

4.8.2.- Límites:

El trabajo de investigación se limitó a los hospitales Roosevelt y regional de Zacapa, debido a limitaciones en: recurso humano (únicamente se cuenta con dos trabajadores), así como económico, pues se cuenta con los medios para realizar cuatro viajes a dicho departamento, cada uno con duración de 3 días de estadía, incluyendo el costo de hospedaje, alimentación y transporte, siendo este último dato el que limita el lugar del estudio. A la vez, por conveniencia técnica se consideró que el Hospital Regional de Zacapa es conveniente, pues los protocolos de diagnóstico y manejo de pacientes con SIDA son similares a los del Hospital Roosevelt, ya que el personal del Área de Infectología del H. de Zacapa recibió su entrenamiento en el H. Roosevelt.

Otra limitación importante es aquella referente a la ausencia de otros estudios similares previos en Guatemala, pues, como consecuencia, no se contó con puntos de referencia ni comparación lo suficientemente específicos, no sólo al momento de abordar la logística de la realización del trabajo estadístico, sino también al momento de plantear los resultados y conclusiones a las que se llegó.

4.9.- Aspectos éticos de la investigación

Este estudio se clasifica dentro de la Categoría I (sin riesgo) porque se utilizaron los expedientes médicos de los pacientes, no se realizó ninguna intervención o modificación con las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participaron en dicho estudio, en este caso recolección de datos anónimos,

los cuales no invadieron la intimidad de la persona. No conlleva relación o contacto con el paciente para obtener la información.

5. –RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

HOSPITAL ROOSEVELT

Se revisaron y analizaron los datos de 2,425 registros médicos, pertenecientes a todos los pacientes adultos que ingresaron al programa de atención de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, en el período comprendido de junio de 2005 a junio de 2009 (período de 48 meses), todos con diagnóstico de ser pacientes VIH (+), 2,225 de los cuales tienen tratamiento antirretroviral, representando esto el 91.75% de los registros revisados.

Ya que el sistema de archivo de la clínica divide a los pacientes en grupos acordes al tratamiento que se les proporcionará, la distribución de pacientes quedó de la siguiente forma:

Tabla 1
Expedientes clínicos revisados de pacientes con diagnóstico de SIDA, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, junio de 2005 a junio de 2009
Guatemala, junio 2010

	Pacientes con infección por VIH sin ARV	Pacientes embarazadas en tratamiento ARV	Pacientes bajo tratamiento ARV con diagnóstico de SIDA			Total
			Primer esquema de ARV's	Esquema de ARV's de rescate	Fallecidos	
Número de casos	200	85	1793	183	164	2,425
Porcentaje	8.24	3.50	73.94	7.55	6.76	100

Fuente: Datos recolectados
ARV's (Antirretrovirales)

De esta forma, la distribución de pacientes queda de la siguiente manera, tras haber removido a los pacientes que únicamente son portadores:

Pacientes embarazadas:	85	(3.82%)
Pacientes con 1er esquema de ARV's:	1,793	(80.58%)
Pacientes con esquema de rescate:	183	(8.22%)
Pacientes fallecidos:	164	(7.37%)
Total:	2,225	(100%)

HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA

Se revisaron y analizaron un total de 90 registros médicos en la Clínica de Atención Integral del Hospital Regional de Zacapa, analizándose también registros médicos de pacientes referidos de Guatemala de la Fundación Marco Antonio, todos comprendidos en el periodo de junio del 2005 a junio del 2009, todos los pacientes con diagnóstico de VIH (+). Se encontraron 5 casos de infección por Criptococosis y/o Histoplasmosis.

Tabla 2
Pacientes con SIDA e infección micótica concomitante, Clínica de
Enfermedades Infecciosas de los Hospitales Roosevelt y Regional de Zacapa,
junio de 2005 a junio de 2009
Guatemala, junio 2010

Dato demográfico (n=2,315)	Criptococosis (N=39)		Histoplasmosis (n=26)	
	M	F	M	F
No. hombres/ mujeres	31	8	18	8
Número de casos por año y sexo				
Junio 2005 a junio 2007	18	3	14	7
Junio 2007 a junio 2009	13	5	4	1
Grupo etario (25-49 años)	37 (95%)		21 (81%)	
Área geográfica (metropolitana)	17		8	
Área geográfica (centro)	11		5	
Alfabeta	5		5	
Analfabeta	3		1	
Escolaridad (primaria completa)	22		16	
Escolaridad (primaria incompleta)	9		5	
Ocupación (Empleo formal)	48%	0	48%	0
(Empleo informal)	27%	14%	13%	17%
Desempleados	8%		22%	
Religión (protestante)	16		17	
Religión (católico)	14		5	
Estado civil (sin pareja)	17		17	
Estado civil (con pareja)	22		9	
Preferencia sexual (heterosexual)	33		21	
Preferencia sexual (homosexual)	4		4	
Antecedentes de comorbilidad (tuberculosis)	6		10	
Antecedentes de comorbilidad (ITS)	9		8	
Enfermedades crónico- degenerativas (hipertensión arterial)	0		1	
(Diabetes mellitus)	2		1	
Factores de riesgo determinados (trabajadora comercial del sexo)	2		2	
(abuso de sustancias)	3		3	
(privado de libertad)	2		0	
(tatuajes)	1		1	

Fuente: Datos recolectados.

Según los datos sobre la distribución de casos por año de diagnóstico y sexo de los pacientes, obtenemos los siguientes resultados:

Prevalencia de histoplasmosis en los pacientes estudiados:

$$\begin{aligned} \text{Prevalencia} &= \frac{26 \text{ casos de histoplasmosis}}{2315 \text{ pacientes estudiados}} \times 1000 \\ &= 11.23 \text{ casos por cada mil pacientes estudiados} \end{aligned}$$

Esta es la prevalencia general para el período comprendido entre junio de 2005 a junio de 2009, de los pacientes de la Clínica de Infecciosas del Hospital Roosevelt de Guatemala y del Hospital Regional de Zacapa que fueron diagnosticados, mediante cultivo, con histoplasmosis, en cualquiera de sus presentaciones (diseminada, pulmonar, etc.)

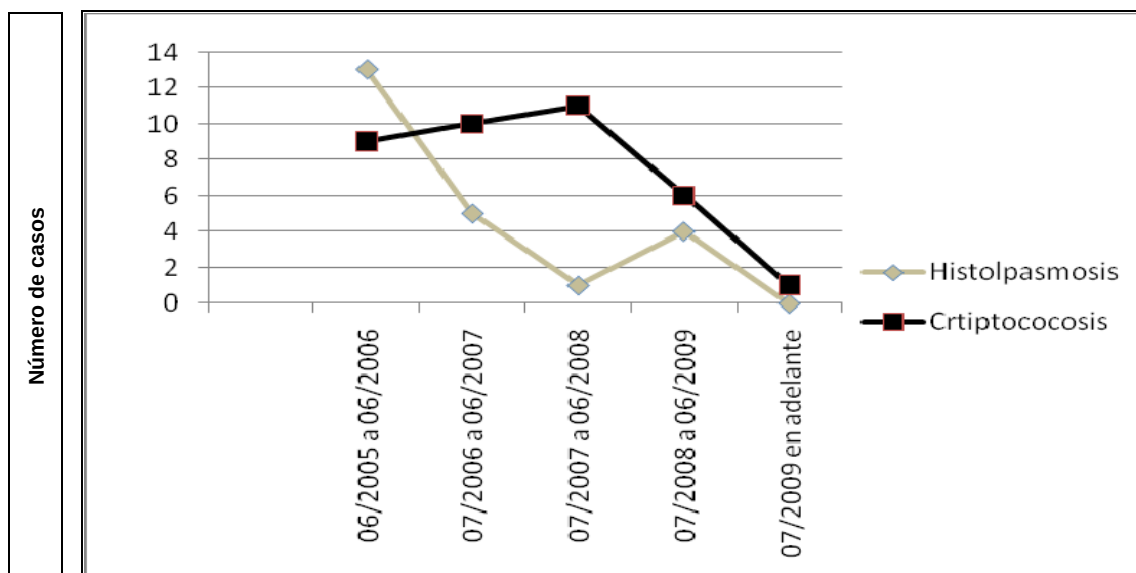
Prevalencia de criptococosis en los pacientes estudiados:

$$\begin{aligned} \text{Prevalencia} &= \frac{39 \text{ casos de criptococosis}}{2315 \text{ pacientes estudiados}} \times 1000 \\ &= 16.84 \text{ casos por cada mil pacientes estudiados} \end{aligned}$$

Esta es la prevalencia general para el período comprendido entre junio de 2005 a junio de 2009, de los pacientes de la clínica de infecciosas del Hospital Roosevelt de Guatemala y del Hospital Regional de Zacapa que fueron diagnosticados, mediante cultivo o látex, con criptococosis, en cualquiera de sus presentaciones (diseminada, meníngea, etc.)

Se presenta ahora la tendencia en el tiempo para el diagnóstico de casos de ambas micosis:

Gráfico 1
Número de casos detectados de histoplasmosis - criptococosis según su evolución en el tiempo, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt, junio de 2005 en adelante Guatemala, junio 2010



Fuente: Tabla 2.

Ahora bien, al analizar los casos por género, se tiene que fue más frecuente en pacientes masculinos, tanto para las infecciones causadas por Histoplasma capsulatum como para las causadas por Criptococo neoformans, siendo la razón de masculinidad para ambos hospitales la siguiente:

Razón de masculinidad ■ $\frac{18 \text{ pacientes masculinos}}{8 \text{ pacientes femeninas}}$
 ■ 2.25 hombres por cada mujer afectadas por histoplasma

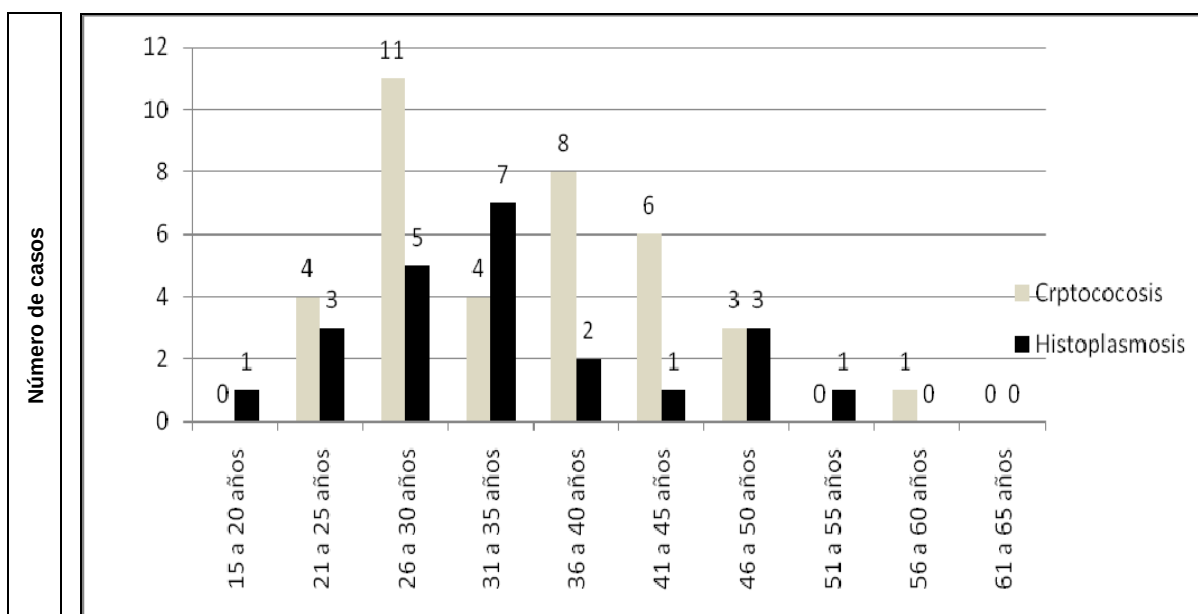
Razón de masculinidad de pacientes con criptococosis para el período estudiado, ambos hospitales:

Razón de masculinidad ■ $\frac{31 \text{ pacientes masculinos}}{8 \text{ pacientes femeninas}}$
 ■ 3.87 hombres por cada mujer afectadas por criptococo

De lo anterior, se deduce que la mayoría de casos se encontraron en pacientes masculinos para ambos padecimientos, esto obviamente relacionado con la mayor cantidad de pacientes masculinos estudiados respecto a los femeninos.

A continuación se muestra la distribución de pacientes por grupos de edad, para ambas enfermedades:

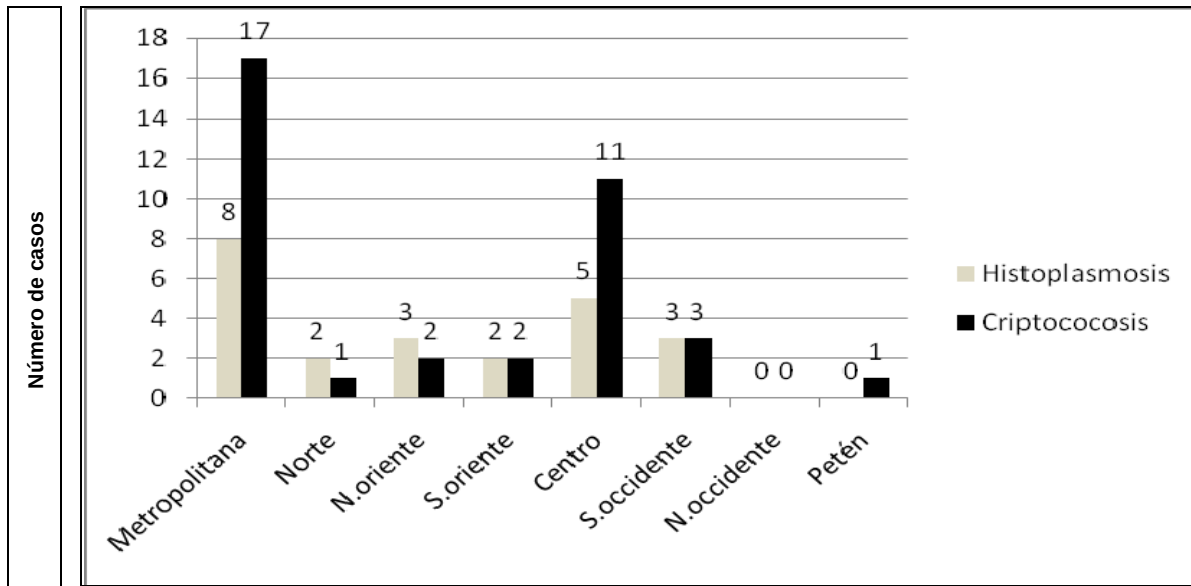
Gráfico 2
Distribución según grupo etario de los pacientes con diagnóstico de
histoplasmosis y criptococosis por grupos de edad al momento del
diagnóstico, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt, junio de
2005 a junio de 2009
Guatemala, junio 2010



Fuente: Datos recolectados

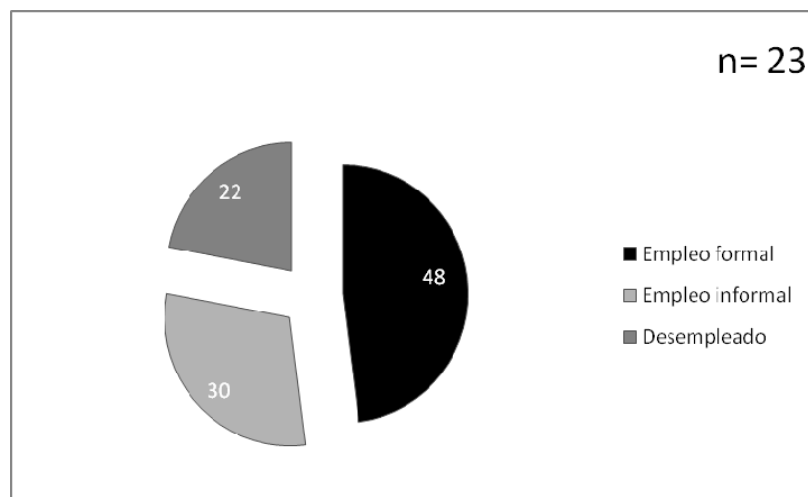
A continuación se presenta el gráfico respectivo a la procedencia de cada paciente:

Gráfico 3
Distribución según procedencia geográfica de pacientes con diagnóstico de
histoplasmosis - criptococosis, Clínica de Infecciosas, Hospital Roosevelt,
junio de 2005 a junio de 2009
Guatemala, junio 2010



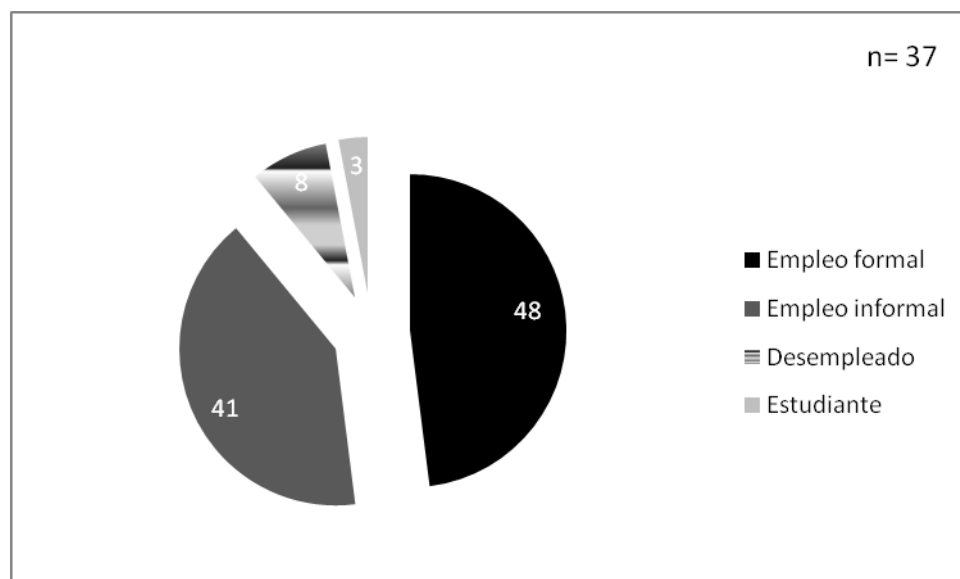
Fuente: Datos recolectados

Gráfico 4
Porcentajes de distribución según tipo de empleo de pacientes con
diagnóstico de histoplasmosis, Clínica de Infecciosas, Hospital Roosevelt,
junio de 2005 a junio de 2009
Guatemala, junio 2010



Fuente: Datos recolectados

Gráfico 5
Porcentaje de distribución según tipo de empleo de pacientes con diagnóstico de criptococosis, Clínica de Infecciosas, Hospital Roosevelt, junio de 2005 a junio de 2009
Guatemala, junio 2010



Fuente: Datos recolectados

Respecto a las infecciones de transmisión sexual diagnosticadas previo o al momento del diagnóstico de la micosis, estas fueron:

En pacientes con histoplasmosis:

Úlcera genital:	1 caso
Papilomatosis genital – anal:	4 casos
Candidiasis balanoprepucial:	1 caso
Sífilis:	1 caso
Uretritis:	1 caso

En pacientes con criptococosis:

Úlcera genital:	2 casos
Papilomatosis genital – anal:	2 casos
Sífilis:	1 caso
Uretritis:	3 casos

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIH:

Para esto se tomaron en cuenta las variables siguientes: Tratamiento antirretroviral (primer esquema o esquema de rescate), carga viral basal, conteo de linfocitos TCD4⁺ basal, si recibe o no profilaxis y si se detectó o no alguna enfermedad oportunista.

Con los datos anteriores, se determinó el estadio de la infección por VIH al momento del diagnóstico de la infección por el virus, y se hizo con la referencia de los estadios planteados por el CDC (Center's for Disease Control), que se clasifican así:

A Infección aguda	1 500 o más LTCD4 ⁺
B Patologías asociadas no lo listadas en la categoría C	2 200 a 499 LTCD4 ⁺
C Enfermedades definitorias de SIDA	3 0 a 199 LTCD4 ⁺

La nomenclatura del estadio se da con una letra, que indica las características clínicas, y un número, que determina el rango en el que se encuentra el paciente respecto al conteo de LTCD4⁺.

Se inicia el análisis de esta sección partiendo del conteo basal de LTCD4⁺, y si presentó o no infecciones oportunistas al momento del diagnóstico, y se analizaron por forma separada los pacientes, acorde a la micosis con la que fueron diagnosticados.

Tabla 3
Resumen de los análisis clínicos de pacientes con SIDA e infección micótica
concomitante con mayor valor e importancia revisados, Clínica de
Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, junio de 2005 a junio de
2009
Guatemala, junio 2010

DATOS CLINICOS	Criptococosis n=39	Histoplasmosis n=26
Estadío CDC^{1*}		
B2	0	1
B3	9	9
C2	1	0
C3	27 (69%)	13 (50%)
Conteo LTCD4² <25	13 (33%)	11 (42%)
26-50	17 (44%)	9 (35%)
< 50	30 (77%)	20 (77%)
51-100	5	1
101-200	3	3
>200	1	1
ARV[*] primer esquema*	11 (28%)	11 (42%)
Esquema de rescate*	1	1
En abandono*	1	1
No tratamiento ARV*	24	10
Infecciones oportunistas concomitantes (tuberculosis)*	3	4
Carga viral (<50,000 copias)*	10 (27%)	5 (22%)
50,001-100,000 copias	4 (11%)	3 (13%)
>100,000 copias	13 (35%)	12 (52%)
Dato no disponible	10 (27%)	3 (13%)
Método diagnostico*		
Prueba látex	27 (73%)	0 (0%)
Cultivo	10 (27%)	23 (100%)
Estado al egreso (fallecido)	5 (13%)	0 (0%)
Mejorado	33 (85%)	24 (96%)
Contraindicado	1 (2%)	1 (4%)

¹CDC Center's for Disease Control ²ARV Antirretrovirales

Fuente: Datos recolectados.

De lo anterior se obtienen las siguientes conclusiones, respecto a los pacientes con diagnóstico de criptococosis:

28 pacientes se incluyen en la categoría C de la CDC ya que presentaron cuanto menos una enfermedad definitoria de SIDA. Cabe aclarar que 6 de estos pacientes presentaron más de una enfermedad de este tipo: 1 caso de linfoma, 1 de histoplasmosis, 1 de tuberculosis meníngea y 1 de toxoplasmosis ocular, en adición al diagnóstico de criptococosis; 1 caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y 1 de candidiasis esofágica en adición a tuberculosis, así como que de los 28 pacientes que sí presentaron alguna infección oportunista aparte de síndrome de desgaste, 7 presentaron este diagnóstico adicionalmente.

Por lo anterior:

76% de estos pacientes debutaron como portadores del virus en la categoría c.

35% presentó cuanto menos dos enfermedades definitorias de SIDA.

El 24% restante lo hicieron en la categoría B.

De los 37 casos que fueron diagnosticados con criptococosis, 24 lo fueron al momento del diagnóstico de infección por VIH, siendo esto un 65% de los casos.

24% no presentó ninguna infección oportunista al momento del diagnóstico de VIH.

Posterior a haber analizado todos estos datos, y revisado cada caso de forma individual, la distribución de pacientes acorde a los estadios de la CDC fue la siguiente:

9 pacientes se encontraron en el estadio B3

1 paciente en el estadio C2

27 pacientes en el estadio C3

Dichos resultados son los obtenidos a la hora de medir la carga viral basal de los pacientes con criptococosis en el momento en que fueron diagnosticados con VIH. Como se observa, la variación entre los datos es grande, por lo que se hará el análisis respectivo mediante su relación con el conteo basal de LTCD4⁺ para cada paciente, mostrando a continuación los datos correspondientes:

A la vez, con los datos de las tablas anteriores, se puede llegar a las conclusiones siguientes, respecto a los pacientes que pertenecen al grupo de infectados por histoplasma:

14 pacientes se incluyen en la categoría C de la CDC, lo que representa un 61% de los casos ya que presentaron al menos una enfermedad definitoria de SIDA. De estos, 6 presentaron 2 ó más infecciones oportunistas al momento del

diagnóstico, habiendo presentado conocomitantemente las siguientes infecciones: 3 casos de tuberculosis y uno de criptococosis, adicionales al diagnóstico de histoplasmosis y 1 caso de toxoplasmosis ocular, 2 de síndrome de desgaste, 2 de diarrea crónica por coccidios y 1 de neumonía por pneumocistis jirovecii adicionales al diagnóstico de tuberculosis. Acorde a los datos presentados anteriormente:

61% de estos pacientes debutaron, como portadores del virus, en la categoría c.

33% presentó cuanto menos dos enfermedades definitorias de SIDA.

El 39% restante lo hicieron en la categoría B.

De los 23 casos que fueron diagnosticados con histoplasmosis, 9 lo fueron al momento del diagnóstico de infección por VIH, siendo esto un 39% de los casos.

39% no presentó ninguna infección oportunista al momento del diagnóstico de VIH.

Posterior a haber analizado todos estos datos, y revisado cada caso de forma individual, la distribución de pacientes acorde a los estadios de la CDC fue la siguiente:

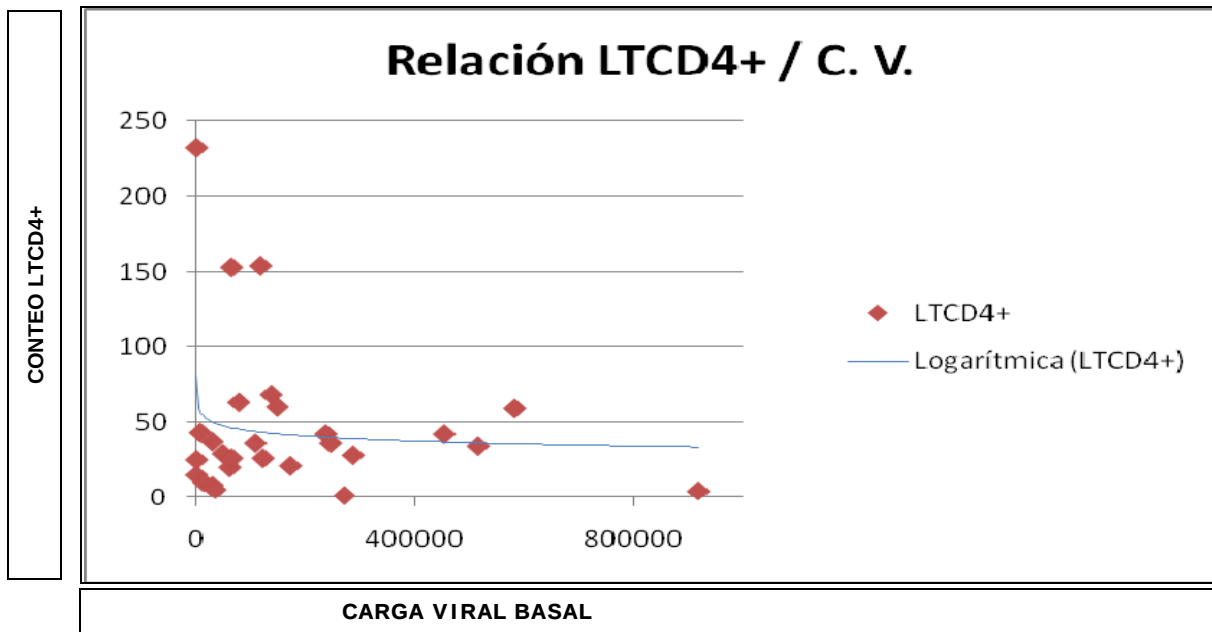
1 paciente se encontró en el estadio B2

9 pacientes en el estadio B3

13 pacientes en el estadio C3

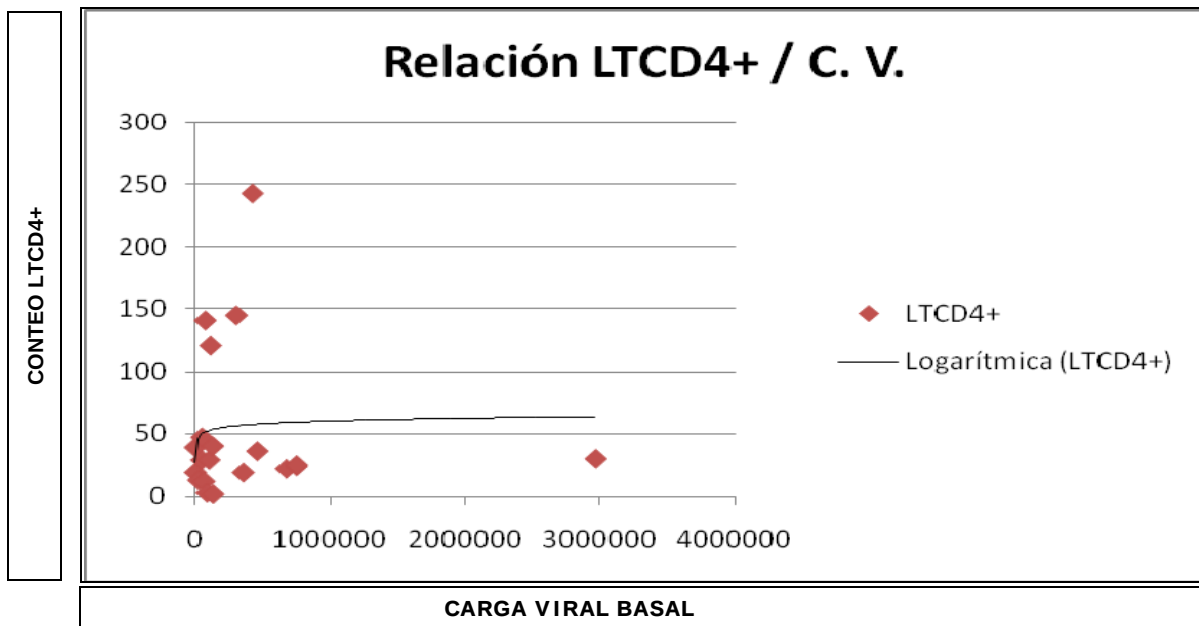
Como parte del análisis, se procedió a evaluar la relación entre el conteo de LTCD4+ y la carga viral basales.

Gráfico 6
Relación conteo basal de LTCD4+ / carga viral basal
para pacientes con criptococosis



Fuente: Datos recolectados

Gráfico 7
Relación conteo basal deLTCD4+ / carga viral basal
para pacientes con histoplasmosis



Fuente: Datos recolectados y tabla 3

Como se aprecia en ambos gráficos, no existe una correlación firme.

ESTADO DE LA ENFERMEDAD ACTUAL:

En esta sección se mencionan las características clínicas y de laboratorio de los casos encontrados, así como la condición del paciente al egreso. Para iniciar, se analiza la presentación de la enfermedad, el tiempo de evolución entre el diagnóstico de infección por VIH, y el diagnóstico de la micosis en cuestión en relación con el tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico. A continuación se muestran los datos pertinentes:

Respecto a los pacientes con criptococosis, la presentación de la enfermedad se distribuyó de la forma siguiente:

Criptococosis meníngea: 31 pacientes.
Criptococosis diseminada: 6 pacientes.

Los métodos diagnósticos fueron:

Prueba de látex: 27 pacientes detectados.
Cultivo: 10 pacientes detectados.

Respecto a los pacientes con histoplasmosis la totalidad de estos presentaron histoplasmosis diseminada, diagnosticada mediante cultivo ya sea periférico o de médula ósea.

Tabla 4
Distribución de pacientes acorde al tiempo de evolución transcurrido entre el diagnóstico de infección por VIH y el diagnóstico de la micosis respectiva, así como por el tratamiento antirretroviral que recibían al momento del diagnóstico de la infección oportunista, Clínica de Infecciosas, Hospital Roosevelt, junio de 2005 a junio de 2009
Guatemala, junio 2010

ENFERMEDAD	Estado de tratamiento / Tiempo evolución VIH – micosis	30 días o menos	1 a 11 meses	1 a 2 años	Más de 2 años	Total
Histoplasmosis	No tratamiento ARV*	7	3	0	0	10
	Primer esquema de ARV's*	2	8	0	1	11
	Esquema de ARV's* de rescate	0	1	0	0	1
	En abandono	0	1	0	0	1
	Total	9	13	0	1	23
Criptococosis	No tratamiento ARV*	19	5	0	0	24
	Primer esquema de ARV's*	5	6	0	0	11
	Esquema de ARV's* de rescate	0	0	0	1	1
	En abandono	0	0	1	0	1
	Total	24	11	1	1	37

*ARV: antirretroviral

Fuente: Datos recolectados.

Tabla 5
Frecuencia de signos, síntomas y hallazgos de laboratorio revisados en
registros médicos de pacientes con SIDA e infección micótica concomitante,
Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, junio de 2005 a
junio de 2009
Guatemala, junio 2010

Signos y síntomas / hallazgos de laboratorio	Criptococosis n=39	Histoplasmosis n=26
Fiebre/ anorexia	32%	30%
Palidez	24%	22%
Cefalea, nausea y vómitos	22%	17%
Pérdida >10 % del peso corporal	78%	17%
Déficit neurológico	70%	0
Índice de Karnofsky (0)	8	12
(1)	20	4
(2)	5	2
Hemoglobina (media)	10.5	9.7
Rango	15	8
Hematocrito (media)	30.7	29.1
Rango	11	24
Glóbulos blancos (media)	5.9	4.6
Rango	6	15
Linfocitos totales (media)	0.909	0.922
Rango	2	3
Lactato deshidrogenasa (media)	411.1	642.2
Rango	866	1574
Albúmina (media)	4.1	2.9
Rango	5	3
TGO* (media)	65.9	84.6
Rango	220	228
TGP* (media)	50.7	76.7
Rango	95	223
Estudios de imagen (ultrasonido anormal)	3	3
Rayos X Normal	4	0
Patrón patológico	0	7
Tomografía axial computarizada (normal)	4	0
Anormal	5	2
Estado al egreso (mejorado)	31	22
Fallecido	5 (13%)	0 (0%)
Contraindicado	1	1

*TGO: Transaminasa oxalacética; *TGP Transaminasa glutamilpirúvica

Fuente: Datos recolectados.

6. –DISCUSIÓN

Se evidencia que la mayoría de los registros médicos revisados durante el periodo de junio 2005 a junio 2009 corresponden a pacientes que se encuentran bajo tratamiento antirretroviral (91.75% del total), principalmente bajo la categoría de pacientes con primer esquema de tratamiento (73.94% del total), seguido de los pacientes bajo esquema de rescate (7.55%), de las pacientes embarazadas (3.50%) y por último los pacientes fallecidos (6.76% del total), todos los cuales presentan diagnóstico de SIDA.

Se debe resaltar que de las dos micosis en estudio, la criptococosis es mucho más común, al punto que si se comparan mediante proporción, queda una razón de 1.6:1 casos de criptococosis por cada caso de histoplasmosis encontrado. No obstante ello es necesario hacer una aclaración: para el diagnóstico de criptococosis existen los métodos de cultivo y látex, en tanto que para histoplasmosis se utiliza únicamente el cultivo, no encontrándose ningún diagnóstico con inmunodifusión radial, por lo que la cantidad de casos confirmados podría no correlacionarse exactamente con la cantidad de casos que se presentaron y se diagnosticaron y trataron como histoplasmosis (diagnóstico presuntivo o clínico) pero que no lograron confirmarse mediante el cultivo, que, como se sabe, no es 100% sensible ni específico.¹

En el gráfico uno, los casos de histoplasmosis que se lograron confirmar como tales han venido en disminución desde mediados del 2005, con un pequeño pico en el período comprendido entre julio de 2008 a junio de 2009, para luego descender a cero casos después de julio de ese año. Por otra parte, los casos de criptococosis, que para el período de junio de 2005 a junio de 2006 se encontraron en 9 casos, mostraron dos años consecutivos con tendencia al alza, llegando a su pico máximo (11 casos) en el período 2007-2008, para luego iniciar un significativo descenso que los deja en sólo un caso confirmado desde julio de 2009. Cabe aclarar que los casos aquí mostrados son para el grupo de pacientes que fueron ingresados al programa de atención de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, en el período junio 2005 – junio 2009, y que por lo tanto no representan el total de casos diagnosticados con tales enfermedades en dicho período, ya que la clínica atiende a pacientes que ingresaron al programa antes o después de dicho período, de tal forma que la incidencia para cada período según aquí se muestra, es válida únicamente para ese grupo específico de pacientes.

En relación a la edad de los pacientes al momento en que fueron diagnosticados con criptococosis, del total de los 39 casos, la media de edades se ubica en 35.3 años, la mayoría de los pacientes se encontraban entre las edades de 25-49 años (94.6%). Al igual que en los pacientes con diagnóstico de criptococosis, los pacientes con histoplasmosis, se evidencia que la mayoría de los 26 casos se encuentran en la tercera y cuarta décadas de la vida, encontrándose la mayoría entre las edades de 25-49 años (78.3%), con una media de 33.8 años.

Como se aprecia en los datos presentados en la Gráfica tres, para ambas enfermedades la prevalencia de casos es mayor en la región metropolitana (Ciudad Capital), así como en la región Central (Chimaltenango – Escuintla – Sacatepéquez), concentrando entre ambas más del 50% de los casos diagnosticados. Cabe mencionar que para ambas enfermedades, Escuintla es el segundo Departamento más afectado, con 4 casos de histoplasmosis y 8 de criptococosis. Por otra parte, también se observa que la única región de la cual no se tienen datos de casos confirmados para ninguna de las enfermedades estudiadas para el período referido es la noroccidental (Huehuetenango – Quiché), así como tampoco se tiene registro de casos de histoplasmosis procedentes de Petén. Esto se puede relacionar con las estadísticas de la Clínica de Infecciosas, las cuales hacen mención que existen mayor número de pacientes con diagnóstico de SIDA e infección micótica concomitante en la región central del país⁴.

En cuanto a educación, la mayoría de pacientes se encuentran en el nivel de primaria, apreciándose que la mayoría de pacientes se concentran en primaria completa – incompleta, con valores de 58% y 22% respectivamente, analfabetas con un 6%. Estos resultados reflejan la poca asistencia a la escuela primaria, según el Instituto Nacional de Estadística fue del 78% para los años de 2003 a 2008, la permanencia hasta el último grado de primaria fue del 62%¹.

En los datos presentados en la tabla dos, podemos observar que el 48% de todos los pacientes estudiados contaban con un empleo formal, el 37% contaba con empleo informal y el 14% estaban desempleados. En Guatemala el empleo informal se ve en aumento, de acuerdo con el Centro Internacional de investigación en Derechos Humanos, de la población económicamente activa, que el año pasado alcanzó aproximadamente 5.3 millones de habitantes, el 80% trabaja en el sector informal.

Sumado a esto el desempleo alcanzó al 3.1% de la población económicamente activa en el 2004 y 1.8% en el 2006².

Con relación a preferencia sexual, el 83% de todos los pacientes estudiados fueron heterosexuales, el 12% fueron homosexuales y el 5% restantes bisexuales o no especificaban. En cuanto a preferencia sexual es importante resaltar que, de la forma de transmisión de la enfermedad, existen mayores probabilidades de contagio en pacientes anal receptivo³.

La tuberculosis tuvo una elevada prevalencia en ambas enfermedades: 37.5% en pacientes con histoplasmosis y 11% en pacientes con criptococosis, la mayoría de los cuales se diagnosticaron conjuntamente con la infección por VIH. Aún así, la prevalencia de infección transmitidas por contacto sexual es: 35% en pacientes con histoplasmosis y 21.6% en pacientes con criptococosis. Los factores de riesgo se consideran importantes debido a que son medios probables de transmisión de enfermedades infectocontagiosas. Por último, 2 pacientes con diagnóstico de criptococosis se encontraban privados de libertad al momento del diagnóstico. Este dato es importante por la alta probabilidad de que estos vivan en hacinamiento y bajo condiciones de salud deplorables.

La mayoría de pacientes con diagnóstico de criptococosis, al momento de ser ingresados al programa de atención de la Clínica de Infecciosas, presentaron un conteo de LTCD4⁺ (el basal) de 199 o menos (36 pacientes, lo que es un 92%), los cuales se catalogan como estadio 3. La media fue de 44.6 LTCD4⁺, con una mediana de 34 y una desviación media de 47.6, considerando valores extremos de 232 y 1, con un rango correspondiente a 231. Se encontraron 28 pacientes que se incluyen en la categoría C de la CDC ya que presentaron cuanto menos una enfermedad definitoria de SIDA. Por lo anterior, 76% de estos pacientes debutaron como portadores del virus en la categoría c, 35% presentó cuanto menos dos enfermedades definitorias de SIDA. El 24% restante lo hicieron en la categoría B. De los 39 casos que fueron diagnosticados con criptococosis, 24 lo fueron al momento del diagnóstico de infección por VIH, siendo esto un 62% de los casos. 21% no presentó ninguna infección oportunista al momento del diagnóstico de VIH. En Guatemala a diferencia de otros países, los pacientes consultan con síntomas y signos clínicos de infecciones micóticas, al presentar ese cuadro clínico, se le realizan todas las pruebas pertinentes, resultando con VIH positivo. Esto podría deberse al poco monitoreo y control por parte de los pacientes,

los cuales presentan factores de riesgo para la enfermedad, pero no se realizan pruebas anuales control. La distribución de pacientes acorde a los estadios de la CDC fue la siguiente, 9 pacientes se encontraron en el estadio B3, 1 paciente en el estadio C2, 27 pacientes en el estadio C3. Esto significa que el 69% de todos los pacientes estudiados con diagnóstico de criptococosis se encontraban en el estadio C3, con menos de 200 LTCD4+ y con una enfermedad definitoria de SIDA.

Con respecto al conteo de LTCD4+, en el grupo de pacientes con diagnóstico de histoplasmosis, 22 casos (85%) presentaron menos de 199 LTCD4+, colocándolos en el estadio 3 del CDC. La media fue de 48.6 LTCD4+, con una desviación media de 58.7, con valores extremos de 243 y 2, con un rango de 241. Podemos observar que 14 pacientes se incluyen en la categoría C de la CDC, lo que representa un 54% de los casos ya que presentaron al menos una enfermedad definitoria de SIDA. Con los datos ya mencionados se puede decir que 54% de estos pacientes debutaron, como portadores del virus, en la categoría c, 30% presentó cuanto menos dos enfermedades definitorias de SIDA, la distribución de pacientes acorde a los estadios de la CDC fue la siguiente, 1 paciente se encontró en el estadio B2, 9 pacientes en el estadio B3 y 13 pacientes en el estadio C3. El 50% de los pacientes con histoplasmosis se encontraban en el estadio C3, con menos de 200 LTCD4+ y una enfermedad definitoria de SIDA.

Para pacientes con histoplasmosis, 9 (35%) pacientes con histoplasmosis presentaron este diagnóstico durante el primer mes posterior a haber sido diagnosticados como pacientes VIH (+). A la vez, 13 (50%) pacientes presentaron la enfermedad después del primer mes de diagnóstico con VIH pero antes de que se cumpliera 1 año del diagnóstico. Para pacientes con criptococosis, 24 (62%) pacientes fueron diagnosticados con la micosis dentro del primer mes posterior al diagnóstico de la infección por VIH. Por otra parte, 11 (28%) pacientes fueron diagnosticados con la infección oportunista dentro del período comprendido entre el segundo mes y antes de cumplir el primer año posterior al diagnóstico de infección por VIH.

Datos clínicos, los síntomas y signos (st/sg) más característicos de ambas enfermedades en agudo son: fiebre y anorexia (presentados por el 32% de pacientes). Menos importantes fueron los hallazgos neurológicos: 14% de los pacientes con diagnóstico de criptococosis presentaron algún grado de déficit neurológico y la misma cantidad presentaron signos de hipertensión intracraneana. El principal dato de evolución prolongada presentado para ambas enfermedades es la pérdida de más del

10% de peso corporal, con 65% de pacientes que presentaron este hallazgo. Con estos datos, se puede inferir que la presentación de la enfermedad es aguda para los pacientes con diagnóstico de criptococosis, ya que los st/sg importantes se presentan en las tres semanas previas al diagnóstico, la evolución de la histoplasmosis es un tanto más lenta que la de la criptococosis, debido a que los pacientes presentaron síntomas y signos de la enfermedad de SIDA y la misma fue diagnosticada durante el primer mes de haber presentado las manifestaciones clínicas de criptococosis. Los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis, se les diagnosticó la enfermedad de SIDA y luego presentaron manifestaciones clínicas de histoplasmosis.

El nivel de hemoglobina para los pacientes con criptococosis está por debajo de lo normal, con una media de 10.5 g/dL. Siempre se debe tener en cuenta que en Guatemala esta situación es frecuente y que la causa de esta baja podría ser puramente nutricional. Respecto al conteo de glóbulos blancos, la media se encuentra en 5.9 KU/L, lo que es normal, por lo que debe notarse que la media de linfocitos totales se encuentra en 0.909, por debajo del valor normal.

La media del valor de hemoglobina para los pacientes con histoplasmosis se encuentra en 9.7 g/dL, debajo de la media normal. El conteo de WBC presenta una media de 4.6, levemente bajo la media normal, a pesar de lo cual el conteo de linfocitos totales presenta una media de 0.9, disminuido. 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 albúmina se encuentra disminuida y la TGO y TGP también presentan una media que sobrepasa el valor normal. Para ambas enfermedades, los hallazgos radiológicos son muy vagos, con excepción de los rayos x de tórax en pacientes con diagnóstico de histoplasmosis, en quienes todas las radiografías mostraron patrones patológicos. El resto de hallazgos son vagos y hasta incidentales en algunos casos. De los pacientes con histoplasmosis no se logró confirmar ningún caso mortal de la misma, mientras que para criptococosis se tuvieron 5 casos, lo que representa una letalidad de 13.5 por cada 100 pacientes diagnosticados.

7.-CONCLUSIONES

1. La prevalencia de histoplasmosis para el grupo de pacientes fue de 11.23 casos por cada 1000 pacientes con SIDA y la de criptococosis de 16.84 por cada 1000 pacientes con SIDA. La edad promedio de los pacientes para ambas enfermedades fue de 34.5 años, concentrando la mayoría de los casos en el rango de edad de 25 a 49 años, 15% fue analfabeta y el 80% cursó o completó la primaria. El 14% de los pacientes con ambas enfermedades, se encontró desempleado al momento del diagnóstico, el 85% restante se encontró empleado, para ambas enfermedades el 80% profesó alguna religión. El 75.6% de casos de criptococosis y el 56.5% de casos de histoplasmosis, se presentó en pacientes procedentes de la región central y metropolitana.
2. Para ambas enfermedades, el 7% de los pacientes presentó alguna enfermedad crónico-degenerativa, encontrándose todos en un rango de edad de 40 años o más. La co-infección oportunista presentada con mayor frecuencia en ambas enfermedades y en ambos hospitales fue tuberculosis.
3. El 17% de los pacientes con histoplasmosis presentó algún factor de riesgo asociado a transmisión de enfermedades por contacto con líquidos corporales, así como el 35% de los mismos tuvo antecedente de alguna ITS, mientras que el 22% de los pacientes con criptococosis presentó el mismo antecedente, en cuanto a preferencia sexual, se concluye que el 82% de los pacientes fue heterosexual en el Hospital Roosevelt y 100% en el Hospital Regional de Zacapa.
4. El 24% de los pacientes se encontró en el estadio B3 de la infección por VIH en el momento del diagnóstico de criptococosis, el 3% en el estadio C2 y el 73% restante en el estadio C3. El 4% de los pacientes se encontró en el estadio B2 de la infección por VIH en el momento del diagnóstico de histoplasmosis, el 39% en el estadio B3 y el 59% restante en el estadio C3.
5. La forma de presentación de la criptococosis fue 84% en su forma meníngea y 16% diseminada. El 100% de los pacientes con histoplasmosis se presentó de forma diseminada. El 73% de los pacientes con diagnóstico de criptococosis

fue diagnosticado mediante la prueba de Látex, el 27% restante mediante cultivo. El 100% de los pacientes con histoplasmosis fue diagnosticado mediante cultivo.

6. Para pacientes con criptococosis, la evolución clínica de la enfermedad fue semiaguda, el 54% presentó un índice de karnofski de 1 punto. Para pacientes con histoplasmosis, la evolución clínica de la enfermedad fue intermedia a prolongada, el 53% presentó un índice de karnofski de 0 puntos. Ambos grupos de pacientes se catalogaron como anemia moderada. El lactato deshidrogenasa se elevó a más del 100% de su valor normal en pacientes con criptococosis y más del 300% en pacientes con histoplasmosis; para ambas enfermedades, las transaminasas se elevaron a más del 200% de su valor normal.
7. La tasa de mortalidad para ambas enfermedades fue de 2.2 casos por cada 1,000 pacientes con SIDA. La tasa de letalidad de criptococosis fue del 13%, para histoplasmosis fue 0%.

8.-RECOMENDACIONES

A los hospitales Roosevelt y Regional de Zacapa:

1. Ampliar los recursos destinados al diagnóstico y tratamiento de enfermedades oportunistas en pacientes con diagnóstico de infección por VIH y SIDA.
2. Evaluar la eficacia del tratamiento establecido para pacientes con diagnóstico de criptococosis.
3. Ampliar el recurso humano del que se dispone para la atención de pacientes con VIH-SIDA.

Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social:

1. Evaluar la eficacia de los métodos existentes empleados para la detección de casos nuevos de VIH-SIDA a nivel nacional.
2. Ampliar el número de clínicas regionales especializadas en el manejo de pacientes con infección por VIH, SIDA y enfermedades oportunistas.

Al Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Unidad de Trabajos de Graduación de la Universidad de San Carlos de Guatemala:

1. Realizar un estudio complementario que evalúe el impacto del estado nutricional sobre la evolución de los pacientes con diagnóstico de SIDA e infecciones micóticas concomitantes.
2. Ampliar el estudio en otros hospitales nacionales y departamentales.
3. Realizar estudios similares respecto a otras infecciones oportunistas.
4. Llevar a cabo un estudio complementario que analice la eficacia de los regímenes terapéuticos empleados actualmente en pacientes con infecciones micóticas oportunistas.

9.- APORTES DEL ESTUDIO

El objetivo general del presente estudio fue establecer las principales características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con SIDA que adicionalmente hubiesen presentado diagnóstico de histoplasmosis y/o criptococosis en el período de junio de 2005 a junio de 2009 (total 48 meses) en los hospitales Roosevelt y Regional de Zacapa.

Como consecuencia de lo anterior, se recabaron datos suficientes para proveer de estadísticas recientes sobre las principales características demográficas, clínicas, inmuno-virológicas y los relacionados con estudios de gabinete de la población estudiada, los cuales se analizaron mediante los métodos estadísticos pertinentes, logrando establecer el comportamiento de estas micosis en individuos guatemaltecos, población sobre la cual no existían suficientes datos al respecto. Se estudiaron 2,425 registros médicos, entre los cuales se encontró un total de 65 pacientes con los padecimientos en cuestión.

Este estudio, sin embargo, no busca presentar datos definitivos; al contrario, presenta un modelo fiable sobre posibles estudios futuros que incluyan una población estadísticamente más significativa, probablemente mediante la inclusión de otros centros de atención que incluyan otros hospitales nacionales y regionales.

Finalmente, el estudio provee medidas estadísticas importantes respecto a estas enfermedades: incidencia para los años 2005 a 2009, prevalencia al final de este período (permitiendo así evaluar el comportamiento en el tiempo de ambas micosis), tasa de letalidad, así como valores más específicos respecto a métodos diagnósticos empleados, alteraciones más comunes en pruebas de laboratorio, manifestaciones clínicas y la relación de estas con la evolución de la infección por VIH y el tratamiento antirretroviral.

9.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arandi C. Informe Nacional sobre los progresos realizados en el seguimiento a la declaración de compromiso sobre el VIH y SIDA. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. – UNGASS [en línea] 2007 [accesado el 10 de noviembre de 2009]. Disponible en: www.portalsida.org/Article_Details.aspx?ID=7748
2. ONUSIDA. Situación de la epidemia del VIH. Informe sobre la epidemia mundial del SIDA 2008. [monografía en línea] [accesado el 22 de enero de 2010]. p29-63 Disponible en:
http://www.unaids.org/es/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp
3. Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps B. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. 2008 [accesado el 22 de enero de 2010]. p18-36. Disponible en: www.HIVMEDICINE.com
4. Hospital Roosevelt de Guatemala. Resumen de estadísticas generales de la clínica de enfermedades infecciosas. Guatemala: El Hospital 2008.
5. Miró Meda JM, Mallolas Masferrer J, Moreno Camacho A, Marco Reverter F, García Alcaide F. Infecciones por *Cryptococcus neoformans* en pacientes infectados y no infectados por el VIH. Rev Clin Esp [revista en línea] 1997; [accesado el 15 de diciembre de 2009]. p 49-59. Disponible en:
www.seimc.org/control/revi_mico/cripto.htm -
6. Meyohas MC, Roux P, Bollens D, Chouaid C, Rozenbaum W, Meynard JL, et al. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. Clin Infect Dis [revista en línea] 1995; [accesado el 15 de diciembre de 2009]. 21:628-33 Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8527555
7. Madrenys N, De Vroey C, Raes-Wuytack C, Torres-Rodriguez JM. Identification of the perfect state of *Cryptococcus neoformans* from 195 clinical isolates including 84 from AIDS patients. Mycopathologia [revista en línea] 1993; [accesado el 15 de diciembre de 2009]. 123:65-8. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8264768
8. Cherniak R, Morris LC, Belay T, Spitzer ED, Casadevall A. Variation in the structure of glucuronoxylomannan in isolates from patients with recurrent cryptococcal meningitis. Infect Immun [revista en línea] 1995; [accesado el 15 de diciembre de 2009]. 63:1899-905. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC173241/
9. Warren NG, Hazen KC. *Candida*, *Cryptococcus* and others yeasts of medical importance. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH editores. Manual of clinical microbiology [monografía en línea] 7ª ed. Washington D.C. Press, ASM, 1999;

[accesado el 15 de diciembre de 2009]. p1184-1199. Disponible en: www.seimc.org/control/revi_mico/cripto.htm -

10. Diamond RD. *Cryptococcus neoformans*. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R editores. Principles and practice of infectious diseases [monografía en línea] 5ª ed. Churchill Livinstone, New York, 1995; [accesado el 15 de diciembre de 2009]. p 2331-2340. Disponible en: www.seimc.org/control/revi_mico/cripto.htm -
11. Driver JA, Saunders CA, Heinze-Lacey B, Sugar AM. Cryptococcal pneumonia in AIDS: is cryptococcal meningitis preceded by clinically recognizable pneumonia? J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol [revista en línea] 1995; [accesado el 15 de diciembre de 2009]. 9:168-71. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7749794
12. Darras-Joly C, Chevret S, Wolff M, Matheron S, Longuet P, Casalino E, et al. *Cryptococcus neoformans* infection in France: epidemiologic features of and early prognostic parameters for 76 patients who were infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis [revista en línea] 1996; [accesado el 15 de diciembre de 2009]. 23:369-76. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8842276
13. Oursler KA, Moore RD, Chaisson RE. Risk factors for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients. AIDS Res Hum Retroviruses [revista en línea] 1999; [accesado el 15 de diciembre de 2009]. 15:625-31. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10331441
14. Baró T, Torres-Rodríguez JM, Morera Y, Alia C, López O, Méndez R. Serotyping of *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and enviromental sources in Spain. J Clin Microbiol [revista en línea] 1999; [accesado el 15 de diciembre de 2009]. 4:1170-1172. Disponible en: jcm.asm.org/cgi/content/abstract/15/3/535
15. Rappelli P, Are R, Casu G, Fiori PL, Cappuccinelli P, Aceti A. Development of a nested PCR for detection of *Cryptococcus neoformans* in cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol [revista en línea] 1998; [accesado el 15 de diciembre de 2009]. 2: 3438-3440. Disponible en: www.seimc.org/control/revi_mico/cripto.htm -
16. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptoccal meningitis. N Engl J Med [revista en línea] 1979; [accesado el 15 de diciembre de 2009]. 301:126-31. Disponible en: www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?rendertype=abstract.

17. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkering TM, Medoff G, Craven PC, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* [revista en línea] 1987; [accesado el 15 de diciembre de 2009]. 317:334-341 Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3299095
18. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* [revista en línea] 1992; [accesado el 15 de diciembre de 2009]. 326:83-9. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727236
19. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* [revista en línea] 1997; [accesado el 15 de diciembre de 2009]. 337:15-21. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203426
20. Jazeela F DO. HISTOPLASMOSIS. Lenox Hill Hospital, New York, EEUU 14 agosto [en línea] 2009; [accesado el 12 de noviembre de 2009]. 2:12-13 Disponible en: <http://www.emedicine.com>.
21. Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis* [revista en línea] 2000; [accesado el 15 de diciembre de 2009]. 30:877-81. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10854363
22. McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, Stanford J, Driks MR, Brewer J, et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis* [revista en línea] 1997; [accesado el 15 de enero del 2010]. 24:1195-203. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6312349
23. Sathapatayavongs B, Batteiger BE, Wheat J, Slama TG, Wass JL. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis during two large urban outbreaks. *Medicine (Baltimore)* [revista en línea] 1983; [accesado el 15 de enero del 2010]. 62:263-70. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6312248
24. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical

findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* [revista en línea] 1990; [accesado el 15 de enero del 2010]. 69:361-74. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6312269

25. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. *Am J Med* [revista en línea] 1995;. [accesado el 15 de enero del 2010]. 98:336-42 Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6312268
26. Wheat J, Hafner R, Wulfsohn M, Spencer P, Squires K, Powderly W, et al. Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* [revista en línea] 1993; [accesado el 15 de enero del 2010]. 118:610-6 Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6312265
27. Norris S, Wheat J, McKinsey D, Lancaster D, Katz B, Black J, et al. Prevention of relapse of histoplasmosis with fluconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* [revista en línea] 1994; [accesado el 15 de enero del 2010]. 96:504-8. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6312232
28. Restrepo A, Clark B, Graham D, et al. Treatment of histoplasmosis with posaconazole. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 14-17, [en línea] 2003; Chicago, IL. Abstract M-973 [accesado el 15 de enero del 2010]. 3:2-5 Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6312243
29. Connolly P, Wheat LJ, Schnitzlein-Bick C, Durkin M, Kohler S, Smedema M, et al. Comparison of a new triazole, posaconazole, with itraconazole and amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in immunocompromised mice. *Antimicrob Agents Chemother* [revista en línea] 2000; [accesado el 27 de enero del 2010]. 44:2604-8. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6312259
30. Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis* [revista en línea] 2005; [accesado el 26 de enero del 2010]. 40:844-52. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
31. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, Skiest DJ, Koletar SL, Hafner R, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* [revista en línea] 2004; [accesado el 15 de enero del 2010]. 38:1485-9. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6312253

10.- ANEXOS

10.1.- Anexo 1: Boleta de recolección de datos empleada.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
HISTOPLASMOSIS Y CRIPTOCOCOSIS EN PACIENTES VIH(+)
HOSPITALES ROOSEVELT Y REGIONAL DE ZACAPA
GUATEMALA, 2010

SECCIÓN I: DATOS GENERALES

Nombre: _____ RM: _____ Fecha nacimiento: _____
 Religión: _____ Sexo: _____ Edad: _____
 Procedencia: _____ Escolaridad: _____ Ocupación: _____
 Estado civil: _____ Preferencia sexual: _____

SECCIÓN II: ANTECEDENTES Y COMORBILIDADES

Transfusiones: _____ Tuberculosis: _____ Otros: _____
 Diabetes: _____ ITS's: _____
 IRC: _____ HTA: _____

SECCIÓN III: DIAGNÓSTICO INFECCIÓN POR VIH

Fecha diagnóstico: _____ Conteo basal LTCD4: _____
 Inicia TARV: _____ Fecha: _____ Carga viral basal: _____
 Primer esquema: _____ Profilaxis: _____
 Esq. Rescate: _____ Especificar: _____

Inf oportunista detectada: _____

Especificar: _____

SECCIÓN IV: DATOS DE ENFERMEDAD ACTUAL

Fecha diagnóstico: _____ Tiempo evolución: _____

Síntomas / signos al momento de diagnóstico:
 (especificar si necesario)

St / Sg	Tiempo evolución	St / Sg	Tiempo evolución
Cefalea	_____	Disnea.	_____
Escalofríos	_____	Fiebre	_____
Anorexia	_____	Pérdida de peso	_____
Náusea-vómitos	_____	mayor al 10%	_____
Astenia	_____	Déf. Neurológico	_____
Dolor torácico	_____	Sx. Convulsivo	_____
Dolor abdominal	_____		

Al examen físico:

Hallazgo	Tiempo evolución	Hallazgo	Tiempo evolución
Hipotensión	_____	Palidez	_____
Hepatomegalia	_____	Adenopatía	_____
Esplenomegalia	_____	Exantema	_____
Meningismo	_____	Sg HIC	_____

Estudios complementarios:

Estudio	Resultado	Estudio	Resultado
HGB	_____	LDH	_____
HCT	_____	TGO	_____
WBC	_____	TGP	_____
LY totales	_____	Albúmina	_____

Est. Imagen	Hallazgo	Índice de Karnofsky
Rayos x	_____	_____
Ultrasonido	_____	
TAC	_____	

Condición de egreso:

Mejorado: _____

Contraindicado: _____

Fallecido: _____

10.2.- Anexo 2: Tablas de datos más específicas.

Tabla 1
Distribución de casos por año del diagnóstico y sexo del paciente, Clínica de
Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt, junio de 2005 a junio de 2009
Guatemala, junio 2010

Número de casos por año y sexo	Histoplasmosis		Total	Criptococosis		Total
	M	F		M	F	
Junio 2005 - junio 2006	10	3	13	8	1	9
Julio 2006 – junio 2007	4	1	6	8	2	10
Julio 2007 – junio 2008	1	0	1	8	3	11
Julio 2008 – junio 2009	3	1	4	4	2	6
Julio 2009 en adelante	0	0	0	1	0	1
Subtotal	18	5	23	29	8	37
Total	23			37		

Fuente: Datos recolectados

Tabla 2
Número de pacientes con factores de riesgo estudiados para los casos de
histoplasmosis – criptococosis, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital
Roosevelt, junio de 2005 a junio de 2009
Guatemala, junio 2010

Factor de riesgo - enfermedad	Transfusiones	Abuso de sustancias	TCS*	Contacto con TCS*	Tatuajes	PL ⁺
Histoplasmosis	0	3	2	1	1	0
Criptococosis	0	3	2	0	1	2

*TCS: Trabajador(a) comercial del sexo; +PL: Privado(a) de libertad

Fuente: Datos recolectados.