



**Universidad Nacional del Nordeste**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Maestría en Micología Médica**

**Histoplasmosis en una cohorte de pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), atendidos en un hospital de Medellín, Colombia.**

**Investigación presentada con el fin de optar al título de**

**Magister en Micología Médica.**

Berrio Medina, Indira. MD. Internista –Infectólogo

**Directora de trabajo de investigación**

Ángela Restrepo Moreno, PhD.

**Co-Directora**

Dra. Alicia Inés Hidrón Botero, Médico Internista Infectólogo

**Asesores**

Dra. Ángela María Tobón Orozco, Médico Internista

Diego Hernando Cáceres Contreras, Epidemiólogo

Octubre de 2014

## **DEDICATORIA**

Este trabajo lo quiero dedicar a mis padres y hermano por su apoyo incondicional, a mi esposo por ayudarme a hacer realidad mi sueño y su acompañamiento durante todo este proceso, a mi querido maestro el Dr. Ricardo Negroni, quien dedicó su tiempo libre para transmitir, sin egoísmo, hasta el más mínimo conocimiento posible durante mi entrenamiento, y quien me transmitió toda su pasión por los hongos y el cuidado de los pacientes.

## **AGRADECIMIENTOS**

Mis más sinceros agradecimientos a la Dra. Ángela Restrepo por aceptar ser mi directora de tesis, por ayudarme a seleccionar este trabajo como proyecto de grado y por dedicar su tiempo a revisarlo.

A la Dra. Angela Tobón, Alicia Hidrón, Diego H. Cáceres y Luz Aida Mejía, por su apoyo incondicional para ayudarme a realizar la parte metodológica de este proyecto.

Gracias a mi esposo por entender y no reprochar, que algunas veces no tenía tiempo para estar a su lado, por estar desarrollando este proyecto.

A la Dra. Alicia Arechavala y el Dr. Gustavo Giusiano por su acompañamiento permanente durante todo el proceso de la maestría, sin su apoyo no habría sido posible.

## TABLA DE CONTENIDO

1. MARCO TERICO.....	8
1.1. Histoplasmosis.....	8
1.2. Agente etiológico y ecología.....	11
1.3. Epidemiología.....	12
1.4. Patogénesis y manifestaciones clínicas.....	14
1.5. Histoplasmosis diseminada progresiva.....	15
1.6. Histoplasmosis diseminada progresiva aguda.....	16
1.7. Histoplasmosis diseminada progresiva subaguda.....	17
1.8. Histoplasmosis diseminada progresiva crónica.....	17
1.9. Diagnóstico por el laboratorio de la Histoplasmosis diseminada progresiva.....	18
1.10. Tratamiento de la histoplasmosis diseminada progresiva.....	19
1.11. Mortalidad.....	20
2. Justificación.....	24
3. Hipótesis:.....	25
4. Objetivo general.....	26
5. Objetivos específicos.....	26
6. Aspectos metodológicos:.....	27
6.1. Enfoque metodológico.....	27
a) Tipo de estudio.....	27
b) Población de estudio.....	27
c) Diseño muestral.....	27
d) Marco muestral.....	27
e) Criterios de inclusión.....	28
f) Muestra.....	28

g) Unidad de observación.....	28
h) Unidad de análisis .....	29
i) Tabla de operacionalización de las variables .....	29
6.2. Técnicas de Recolección de Información.....	34
a. Fuentes de información.....	34
b. Proceso de obtención de la información.....	34
c. Control de errores y sesgos.....	35
6.3. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos.....	35
7. Resultados.....	37
8. Discusión .....	55
9. Bibliografía.....	60

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Actividades relacionadas con exposición ambiental a <i>H. capsulatum</i> .....	37
Figura 2	Características clínicas de 125 pacientes con sida e histoplasmosis.....	39
Figura 3	Descripción de agentes oportunistas aislados en pacientes con sida e HDP...	45
Figura 4	Co-infecciones observadas en pacientes con sida e HDP.....	46
Figura 5	Tipo de muestras utilizadas en el aislamiento de <i>H. capsulatum</i> .....	47
Figura 6	Hallazgos radiológicos reportados en 123 pacientes con sida e HDP.....	49
Figura 7	Características del tratamiento antifúngico en 125 pacientes con sida e HDP..	50

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Clasificación propuesta por Goodwin y colaboradores, vigente desde 1981....	15
Tabla 2	Tabla de operacionalización de variables.....	29
Tabla 3	Características de 125 pacientes con sida e histoplasmosis diseminada progresiva.....	36
Tabla 4	Características de 125 pacientes con sida e histoplasmosis diseminada progresiva, comparación entre pacientes no sobrevivientes y sobrevivientes...	41
Tabla 5	Características de la terapia HAART implementada en 125 pacientes con sida e histoplasmosis diseminada progresiva, comparación entre pacientes no sobrevivientes y sobrevivientes.....	44
Tabla 6	Características de los métodos de laboratorio utilizados en el diagnóstico de HDP en 125 pacientes con sida.....	48
Tabla 7	Variables con capacidad de predecir el riesgo de muerte en pacientes con sida e HDP.....	51

## RESUMEN

**Introducción:** La histoplasmosis es diagnosticada frecuentemente en América Latina, presentándose como un importante problema de salud pública en esta región. La forma diseminada progresiva (HDP) de esta enfermedad está asociada a un alto riesgo de muerte en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), especialmente para aquellos que viven en países en desarrollo, donde el acceso a métodos diagnósticos y a tratamientos adecuados es limitado. El objetivo de este trabajo de investigación, fue identificar factores asociados a mortalidad en pacientes con sida e HDP.

**Metodología:** Se realizó un estudio de retrospectivo descriptivo de una serie de casos de pacientes con sida y con diagnóstico de HDP, hospitalizados en la Institución Prestadora Salud (IPS) Hospital La María en Medellín, Colombia, durante el período comprendido entre enero de 2002 a diciembre de 2013.

**Resultados:** Fueron identificados 125 pacientes con sida e HDP, de los cuales 102 fueron hombres (82%), edad promedio de estos pacientes fue de 37 años. En estos pacientes fue observada una alta frecuencia de síntomas constitucionales (97%), alteraciones hematológicas (95%), síntomas gastrointestinales (82%) y respiratorios (77%). Adicionalmente, fue observada una alta frecuencia de co-infecciones por otros agentes oportunistas (65%). El análisis bivariado demostró diferencias estadísticamente significativas con relación a la presencia de trombocitopenia, vomito, anorexia, pérdida de peso, ausencia de terapia HAART, por la sigla en inglés de *highly active antiretroviral therapy* y de tratamiento antifúngico, siendo estas variables más frecuentes en el grupo de pacientes no sobrevivientes. Finalmente, mediante el uso de un modelo de regresión

logística binario, fueron identificadas 3 variables asociadas con la mortalidad de los pacientes, la co-infección por citomegalovirus (CMV) se identificó como factor de riesgo [(OR=4,2) (IC 1,08-16,49)] y las otras 2 variables fueron identificadas como factores protectores: el tratamiento con itraconazol [(OR=0,09) (IC 0,028-0,356)] y el tratamiento con HAART [(OR=0,08) (IC 0,027-0,27)].

**Conclusión:** Identificar factores asociados con la mortalidad en pacientes con sida e HDP podría incidir en la reducción de la mortalidad asociada a la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes con VIH/sida.

## 1. MARCO TEORICO

### 1.1. *Histoplasmosis*

La histoplasmosis es una micosis endémica de naturaleza sistémica, causada por la inhalación de las estructuras infectantes (microconidias) del hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum* (Deepe, 2014).

Es una micosis de distribución geográfica muy amplia ya que, más de 60 países han registrado casos autóctonos. Predomina en el Continente Americano especialmente en los valles de los ríos Ohio, Mississippi y Missouri en América del Norte, en las cuencas de los ríos Orinoco y de la Plata, así también en la Serra do Mar en América del Sur (Arango y col., 2011; Negroni, 2000).

En Colombia, de acuerdo con la encuesta nacional sobre histoplasmosis realizada por el Instituto Nacional de Salud (INS) y la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) entre 1992 y 2008, se analizaron 434 reportes de pacientes con histoplasmosis



confirmada diagnosticados en 20 de los 32 departamentos, así como en el Distrito Capital, divisiones geográficas que conforman el país. De éstos, 59,2% (257 casos) correspondieron al departamento de Antioquia, zona geográfica cuya capital es Medellín, ciudad donde se encuentra el Hospital La María, entidad pública, que atiende los pacientes del régimen subsidiado en salud del departamento de Antioquia, Colombia, y centro hospitalario donde se realizó el presente estudio. Este estudio demostró una alta incidencia de la histoplasmosis en esta región. Es por ello que es importante conocer las características clínicas más relevantes y los factores que podrían estar relacionados con la morbi-mortalidad en esta zona del país (Arango y col., 2011).

La histoplasmosis está asociada con actividades laborales o recreacionales que ocasionan disturbios de suelos enriquecidos con material orgánico, tal como guano de murciélagos y deyecciones de pájaros como los estorninos y aves de corral, los que permiten el desarrollo masivo de *H. capsulatum* (Deepe, 2014).

Con el término histoplasmosis diseminada progresiva (HDP), se designa a una de las presentaciones clínicas de esta entidad, caracterizada por la incapacidad del sistema inmune del hospedero para controlar la diseminación del hongo, luego de su ingreso por vía respiratoria (Deepe, 2014; Kauffman, 2009).

Desde 1987, se viene observado que más del 90% de los casos reportados de HDP ocurren en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y que tienen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), lo cual llevó al Centro para el control y la prevención de las Enfermedades de Estados Unidos (Centers for Disease Control and Prevention, CDC (por la sigla en inglés *Centers for Disease Control and Prevention*) a reconocer esta enfermedad como marcadora de sida (Colombo y col., 2011; CDC, 1987).

A pesar del incremento en el uso de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), la histoplasmosis sigue siendo una infección oportunista importante en los pacientes infectados por el VIH, los cuales con frecuencia HDP. Esta se define por un compromiso extrapulmonar clínicamente manifiesto debido a la rápida multiplicación de *H. capsulatum* en múltiples órganos principalmente en hígado, bazo, ganglios, médula ósea y piel, diseminación que el paciente es incapaz de controlar debido a su deficiencia inmune. En los pacientes con infección por VIH, la histoplasmosis se presenta en estadios avanzados de la inmunosupresión, generalmente cuando los CD4 están en menos de 150 células / $\mu$ L (Kauffman, 2007).

La incidencia de la histoplasmosis depende de la exposición previa al hongo en áreas endémicas ya que la primo-infección así adquirida puede reactivarse posteriormente una vez que el individuo adquiera una condición de inmunosupresión. En un 26,1% de los casos la histoplasmosis puede ser la primera señal de infección por el VIH, y a medida que disminuye la función inmune de los pacientes, aumenta el riesgo de desarrollar HDP con variados grados de severidad (Hajjeh y col., 2001).

Numerosos informes reportan altas tasas de incidencia y de mortalidad en este grupo de pacientes, las que son atribuidas a este agente infeccioso (Baddley y col., 2008). A pesar de la disponibilidad y efectividad de la terapia antirretroviral en todos los pacientes infectados por el VIH, así como a los buenos resultados de la terapia antifúngica, la HDP cursa con una mortalidad reportada entre 12 y 48% de acuerdo con los diferentes estudios (Baddley y col., 2008; Chang y col., 2007; Deepe, 2014; Hajjeh y col., 2001). En Colombia la mortalidad descrita se sitúa entre el 23 y el 33% (Tobón y col., 2005; Velásquez y col., 2010).

Muchos factores pueden contribuir a este pobre desenlace y entre ellos se encuentra la demora en establecer el diagnóstico correcto, hecho atribuible probablemente a los síntomas inespecíficos de la enfermedad, a la falta de conocimientos sobre la histoplasmosis y al retraso en la atención médica apropiada (Couppie y col., 2004). Es por ello que la histoplasmosis se considera como un problema importante de salud pública. Esto sobre todo en países en desarrollo de Centroamérica y Suramérica, ya que la población frecuentemente afectada es aquella con acceso limitado a los servicios de salud, y con limitaciones importantes para acceder a los métodos de laboratorio necesarios para establecer el diagnóstico de esta micosis (Colombo y col., 2011).

### **1.2. Agente etiológico y ecología**

En 1905 Samuel T. Darling publicó el primer caso conocido de histoplasmosis. Médico patólogo estadounidense que se encontraba haciendo estudios sobre Leishmaniasis en la zona de construcción del canal de Panamá. Este primer caso se caracterizó por ser la forma diseminada de una enfermedad con desenlace fatal, erróneamente diagnosticada en su momento como una Leishmaniasis (Darling, 1909). Pasaron varias décadas después de este primer reporte antes de demostrar que la enfermedad era causada por el hongo dimórfico *H. capsulatum*.

Este microorganismo ha sido aislado de suelos, principalmente de aquellos contaminados con guano de murciélago y excretas de aves domésticas como gallinas, pavos, gansos, o bien de aves migratorias en especial de estorninos (*Sturnus vulgaris*), por lo que es posible encontrar el hongo en cavernas, minas, granjas y bosques (Bonifaz, 2012).

Varios estudios han demostrado que *H. capsulatum* no crece en suelos con pH < 5 o > 10, ni en ambientes que sobrepasan a los 40 °C ya que su temperatura óptima de crecimiento es de 20 a 30°C. El hongo requiere, además, una humedad relativa entre 70 y

90% con preferencia por suelos calizos (Bonifaz, 2012; Emmons, 1949; Wheat y col., 1981).

Actualmente, por medio del uso de técnicas moleculares, se conoce que el agente causal se clasifica filogenéticamente en 8 clados distribuidos de la siguiente manera: Norteamérica clases 1 y 2 (clados I y II), América Latina grupos A y B (clados III y IV), clado australiano (clado V), clado Países Bajos (¿Indonesia?) (clado VI), clado euroasiático (clado VII) y clado africano (clado VIII) (Kasuga y col., 2003).

### **1.3. Epidemiología**

La histoplasmosis pudiera considerarse como una infección cosmopolita ya que los trabajos de Ajello indican que la micosis se ha reportado en más de 60 países del mundo. *H. capsulatum* se desarrolla principalmente en climas tropicales, por ejemplo, en Centro y América del Sur, sobresaliendo entre ellos Panamá, Nicaragua, Honduras, Venezuela, Colombia, Brasil, las Antillas y Argentina (Arenas, 2008; Bonifaz, 2012). Esta enfermedad ocurre con mayor frecuencia en las Américas, desde los Estados Unidos hasta la República Argentina, en donde se han identificado regiones endémicas (Colombo y col., 2011; Knox y Hage, 2010). Se han reportado brotes epidémicos de la enfermedad si bien su mejor caracterización se ha logrado en Norteamérica, principalmente en los valles de los ríos Ohio y Misisipi, brotes que han estado particularmente asociados a proyectos de construcción y actividades de demolición de edificios viejos (Knox y Hage, 2010; Wheat y col., 1981).

Entre las actividades de riesgo para desarrollar histoplasmosis se cuentan tareas de limpieza de corrales para crianza de aves, áticos y graneros, exploración de cavernas (espeleología), minería, arqueología y actividades de remoción de suelos y limpieza de puentes (Arenas, 2008; Knox y Hage, 2010). En los Estados Unidos, la histoplasmosis es

la primera manifestación de sida en 50 al 75% de los pacientes que residen en regiones endémicas. En este mismo país, se han reportado tasas de incidencia de histoplasmosis entre el 2 al 5% de los pacientes con sida, pero en zonas altamente endémicas (Indianápolis, Kansas, Memphis y Nashville) esta incidencia puede ser bastante más elevada, llegando al 27% en dichas poblaciones (Wheat, 1995).

En Colombia, en 1976, Carmona observó un promedio de reactividad a la histoplasmina del 22% en 5 importantes regiones del país, lo cual, en su época, lo llevó a calcular un valor aproximado de seis millones de personas infectadas, cálculo realizado en su momento sobre una población de 30 millones de habitantes (Carmona-Fonseca, 1971).

En 2011, en Colombia y de acuerdo con la encuesta nacional sobre histoplasmosis realizada por el Instituto Nacional de Salud (INS) y la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) entre los años 1992 y 2008, se analizaron 434 reportes de pacientes con histoplasmosis confirmada, el 70% de los cuales correspondió a pacientes con sida y 7% a pacientes con otro tipo diferente de inmunosupresión. Así mismo, en 29,3% de estos pacientes, la HDP representó la enfermedad definitoria de sida. En este estudio, el 87% de los reportes analizados provenían de los tres principales departamentos del país (Antioquia, Valle y Cundinamarca) donde al primero de ellos contó con el 59,2% de los casos (Arango y col., 2011).

Datos preliminares de un programa de apoyo al diagnóstico de la histoplasmosis, coordinado por la Unidad de Micología Médica y Experimental de la Corporación para Investigaciones Biológicas, en el cual se analizaron muestras biológicas de 293 pacientes con sospecha clínica de histoplasmosis, reportó una incidencia del 16%. Del total de estos pacientes con histoplasmosis, 82% tenían una coinfección por el VIH (Cáceres y col., 2011).

#### **1.4. Patogénesis y manifestaciones clínicas**

La infección es adquirida cuando el hospedero entra en contacto con las partículas infectantes del hongo (microconidias, fragmentos miceliares), las cuales se encuentran en el ambiente y son vehiculizadas como aerosoles resultantes de la incursión del hombre en el medio ambiente del microorganismo, ya sea por actividades laborales o recreativas (Cano y Hajjeh, 2001). Una vez hecho el contacto con el hongo, se da inicio en el hospedero a una infección pulmonar primaria, durante la cual el hongo se disemina desde el pulmón usualmente por vía hemática a otros órganos ricos en células fagocíticas mononucleares, razón por la cual todas las infecciones primarias pueden ser consideradas diseminadas.

En el 95% de los hospederos con un sistema inmune íntegro, la infección se resuelve espontáneamente, y aunque la inmunidad celular suele controlar la infección primaria, el foco primario puede conservar levaduras latentes pero viables algunas de las cuales, años después, pueden reactivarse para causar enfermedad de tipo endógeno (Deepe, 2014; Kauffman, 2007).

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

En 1981, Goodwin y colaboradores. propusieron una clasificación para esta enfermedad, la que se ha hecho clásica, con la cual trataron de identificar los signos y síntomas que

permitieran establecer un diagnóstico y señalar el posterior tratamiento (Deepe, 2014; Goodwin y col., 1981).

La clasificación propuesta aún vigente, es la siguiente:

**Tabla 1. Clasificación propuesta por Goodwin y colaboradores, vigente desde 1981**

<b>Hospedero sin factor de riesgo</b>	<b>Hospedero con factor de riesgo</b>
<p><b>Exposición a un inóculo leve:</b> Generalmente asintomático</p> <p><b>Exposición a un inóculo con abundantes propágulas infectantes:</b> Histoplasmosis pulmonar aguda (HPA), clínicamente manifiesta.</p>	<p><b>Se trata de una infección oportunista en:</b></p> <p><b>Paciente con defecto inmune:</b> Histoplasmosis Diseminada Progresiva (HDP)</p> <p><b>Paciente con defecto estructural:</b> Histoplasmosis pulmonar crónica (HPC)</p> <p>Además pueden ocurrir secuelas por: Excesiva respuesta fibrótica Hipersensibilidad</p>
<p>Fuente: Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. Medicine (Baltimore). 1981;60:231-66</p>	

### **1.5. Histoplasmosis diseminada progresiva**

La histoplasmosis diseminada progresiva (HDP), es definida por compromiso extrapulmonar clínicamente manifiesto resultante de la reactivación de un foco latente producto de contacto previo (primo-infección) o de una nueva infección. Ocurre

multiplicación incontrolable de levaduras de *H. capsulatum* en múltiples órganos principalmente en hígado, bazo, ganglios, médula ósea y piel, diseminación que el paciente es incapaz de controlar debido a su deficiencia inmune (Colombo y col., 2011; Deepe, 2014).

Esta forma clínica es observada más frecuente en pacientes con edades ubicadas en los extremos de la vida, en aquellos que reciben terapias inmunosupresoras (corticosteroides, antineoplásicos y antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa), en receptores de órganos sólidos, pero principalmente en individuos coinfectados con el VIH y cuyo recuento de linfocitos T CD4 sea inferior a 150 células por  $\mu\text{L}$  (Deepe, 2014; Goodwin y col., 1981).

La HDP puede manifestarse bajo 3 formas clínicas, como sigue:

#### **1.6. *Histoplasmosis diseminada progresiva aguda***

Cuadro clínico menor de 15 días de evolución, caracterizado por choque séptico. Inicialmente, fue reportado en niños debido a la inmadurez de la respuesta inmune de tipo celular pero, en la actualidad, es más frecuente en pacientes con sida. Se caracteriza por presentar un síndrome febril de inicio abrupto y malestar general, seguido por pérdida de peso, tos y diarrea, las que suelen acompañarse de hepato-esplenomegalia, linfadenopatías, anormalidades pulmonares auscultatorias (crépitos), ictericia y alteraciones hematológicas (anemia) en el 90% , además de trombocitopenia y leucopenia en el 80% de los pacientes y que, ocasionalmente, pueden resultar en coagulopatía. En este grupo de pacientes se observan con frecuencia lesiones en piel (Arenas, 2008), principalmente en pacientes residentes en Suramérica. La mortalidad de los pacientes con



esta forma clínica puede llegar al 100% sin tratamiento, y con tratamiento, la sobrevida puede llegar al 80% (Deepe, 2014).

### **1.7. *Histoplasmosis diseminada progresiva subaguda***

Se caracteriza por la evolución más prolongada de los síntomas, 1 a 3 meses, con la presencia de úlceras en orofaringe y genitales. Las alteraciones hematológicas son menos frecuentes y severas que en la forma aguda, la anemia se presenta en el 40%, hay leucopenia y trombocitopenia en el 20% de los pacientes. Una característica de este estadio clínico es la presencia de úlceras en el tracto gastrointestinal, principalmente en colon y región ileocecal, compromiso que ha sido reportado hasta en el 70% de las autopsias de pacientes con sida que fallecieron por HDP. El compromiso neurológico puede presentarse ocasionalmente. El síndrome de Addison es poco habitual (menos del 10%), pero, análisis histopatológicos post mórtem de glándulas suprarrenales reportan la presencia de blastoconidas de *H. capsulatum* hasta en el 70% de los pacientes analizados, dato que se correlaciona con ligero un aumento en el tamaño de la glándulas adrenales cuando se utiliza la tomografía axial computarizada (Deepe, 2014; Goodwin y col., 1981).

### **1.8. *Histoplasmosis diseminada progresiva crónica***

Generalmente, la sintomatología es más leve y prolongada, entre 3 y 6 meses. La adimania y la letargia son los síntomas más frecuentes, acompañados de fiebre y, con menor frecuencia, por úlceras en mucosas y labios. Un tercio de estos pacientes presenta

hepatoesplenomegalia con hepatitis granulomatosa. Es poco frecuente el compromiso hematológico y de otros órganos (sistema nervioso central, corazón y glándulas adrenales). Los pacientes con esta forma clínica son de difícil diagnóstico, y pueden progresar a la muerte si no se instaura oportunamente el tratamiento específico (Deepe, 2014).

### **1.9. Diagnóstico por el laboratorio de la Histoplasmosis diseminada progresiva**

El diagnóstico por el laboratorio de la HDP se realiza por medio de diversas técnicas, entre las que se incluyen: 1) la observación directa del agente etiológico al utilizar coloraciones especiales, examen que cuenta con baja sensibilidad debido a que las levaduras de *H capsulatum* son muy pequeñas e intracelulares, 2) el cultivo del hongo en medios especiales, 3) la detección de anticuerpos específicos, 4) la detección de antígenos específicos y, más recientemente, 5) pruebas moleculares que detectan el ácido desoxirribonucleico del microorganismo. En el caso de los pacientes con HDP y coinfección por el VIH, los valores de sensibilidad de estos métodos pueden variar, por lo que es necesario elegir y combinar de la mejor forma estas herramientas diagnósticas (Kauffman, 2008; Muñoz y col., 2010).

Los valores de sensibilidad de los métodos de laboratorio disponibles para el diagnóstico de la HDP descrita son los siguientes: Examen directo 41-63%, cultivo 85-95%, detección de anticuerpos 67-70%, detección de antígeno en suero 86%, detección de antígeno en orina 95%, pruebas moleculares 69-100% (Kauffman, 2008).

Debido al compromiso pulmonar descrito en los diferentes cuadros clínicos ocasionados por *H capsulatum*, las radiografías y tomografías juegan también un papel importante en el diagnóstico de esta enfermedad. Además los estudios histopatológicos son de gran utilidad cuando se presentan lesiones cutáneas, mucocutaneas (boca, laringe y genitales) y compromiso ganglionar.

#### **1.10. Tratamiento de la histoplasmosis diseminada progresiva**

Las guías prácticas para el manejo del paciente con histoplasmosis, publicadas en el año 2007 (Wheat y col., 2007), recomiendan las siguientes medidas para el manejo del paciente con HDP:

1) Clasificar el estado del paciente mediante la evaluación clínica y el análisis de marcadores bioquímicos. Los estados de clasificación pueden ser:

a) severa; b) severa- moderada, moderada, y c) leve

2) Suministrar el esquema de tratamiento de acuerdo con la anterior clasificación de la siguiente manera:

• *Formas severa o severa-moderada:*

Iniciar con anfotericina B deoxicolato, 0,7-1 mg/kg/día por 1 o 2 semanas o hasta mejoría clínica y, con posterioridad, cambiar a itraconazol, 200 mg 3 veces al día por 3 días (dosis de carga) y, después, 200 mg 2 veces al día por un tiempo mínimo de 12 meses (nivel de evidencia AI) (Wheat y col., 2007).

A pesar del esquema de tratamiento anterior, en este grupo de pacientes se presentan recaídas de la enfermedad en un 15%, razón por la cual es necesario mantener la terapia

con itraconazol 200 mg/día hasta que la situación inmune del paciente haya sido recuperada.

- *Formas moderada o leve:* iniciar itraconazol, 200 mg 3 veces al día por 3 días y, posteriormente, cambiar a 200 mg 2 veces al día por un tiempo mínimo de 12 meses (nivel de evidencia All) (Wheat y col., 2007).

### **1.11. Mortalidad**

La mortalidad por histoplasmosis diseminada progresiva en pacientes coinfectados por el VIH es alta, a pesar del desarrollo de la terapia antirretroviral altamente efectiva. Diferentes estudios realizados en países del continente americano en cohortes de pacientes con sida e histoplasmosis, han reportado tasas de mortalidad variables que oscilan, entre el 12 y el 48% (Baddley y col., 2008; Karimi y col., 2002; Pietrobon y col., 2004; Scheel y col., 2009; Wheat y col., 2000).

Las tasas de mortalidad más altas son reportadas en países en vías de desarrollo o en regiones en las que el acceso a servicios médicos es difícil. Diversos trabajos de investigación han demostrado el papel protector que tiene la aplicación de la terapia antirretroviral altamente efectiva en la reducción de la mortalidad en este grupo de pacientes (Baddley y col., 2008; Tobón y col., 2005; Velásquez y col., 2010).

Por métodos estadísticos de tipo multivariado, tres estudios diferentes llevados a cabo en pacientes con sida e histoplasmosis parecieron revelar variables clínicas y de laboratorio capaces de identificar el compromiso clínico y predecir el riesgo individual de muerte como un *odds ratio* (OR) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El primero de estos estudios fue realizado en el año 2000 por Wheat y colaboradores (Wheat y col., 2000), quienes identificaron en una cohorte de pacientes norteamericanos con sida, 2 factores asociados a manifestaciones severas de la HDP y 1 factor protector. Como

factores asociados a mal pronóstico, se reportó la concentración de creatinina > 2,1 mg/dl y la concentración de albúmina < 3,5 g/dl, mientras que el tratamiento previo con medicación antirretroviral (zidovudina) demostró disminuir el riesgo de desarrollo de enfermedad severa. En el segundo trabajo del año 2004, en la Guyana Francesa, Couppie et al. Identificaron 3 variables asociadas a mal pronóstico en pacientes con sida que desarrollaron HDP. Estas variables fueron: presencia de disnea, recuento de plaquetas < 100.000 células/mm<sup>3</sup> y concentración alta de la lactato deshidrogenasa al doble del valor normal (Couppie y col., 2004).

Más recientemente, en Brasil, en el año 2006, De Francesco y colaboradores. Analizaron una cohorte retrospectiva de 164 pacientes con HDP y sida e identificaron 4 variables con capacidad de predecir, de forma independiente, el riesgo de muerte. Estas variables fueron: concentración de hemoglobina < 8 g/dl, AST 2,5 veces aumentada por sobre el límite normal, insuficiencia renal aguda y disnea (De Francesco y col., 2006).

Velásquez y colaboradores (Velásquez y col., 2010) describieron en su estudio realizado en la ciudad de Medellín, en el Hospital San Vicente de Paul, que en las formas diseminadas de histoplasmosis, la presencia de disnea, hipotensión y niveles de deshidrogenasa láctica (DHL) mayor que dos veces el límite superior del rango normal, se asociaban con más riesgo de muerte. Estos hallazgos concuerdan con los descritos por Couppie y colaboradores (Couppie y col., 2004).

Los factores identificados en los estudios anteriormente mencionados se ajustan al grupo de manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio, descritos con frecuencia en otras cohortes de pacientes con HDP y sida (Baddley y col., 2008; Casotti y col., 2006; Gutierrez y col., 2005; Karimi y col., 2002; Pietrobon y col., 2004; Tobón y col., 2005).

Tobón y col., en un estudio comparativo de pacientes con HDP con y sin co-infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida, realizado en Colombia, demostraron que el pronóstico estaba relacionado con la respuesta al tratamiento antifúngico, con un mejor pronóstico aún en pacientes que recibían terapia antirretroviral (Tobón y col., 2005).

Este estudio mostró que el pronóstico de los pacientes con histoplasmosis diseminada es influenciado por la co-infección con VIH ya que las tasas de respuesta al tratamiento antifúngico fueron menores en pacientes co-infectados. Sin embargo, el tratamiento antirretroviral de gran actividad HAART parece mejorar esta condición desfavorable mediante la restauración de la respuesta inmune de manera que incluso en la presencia del sida, la terapia antifúngica puede tener éxito, lo que mejora el pronóstico (Tobón y col., 2005).

En conclusión, el compromiso hematológico (recuento de plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$ , hemoglobina  $< 8 \text{ mg/dl}$ ), el compromiso respiratorio (insuficiencia respiratoria y disnea), el compromiso hepático (AST 2,5 veces aumentado del valor normal), el compromiso renal (creatinina  $> 2,1 \text{ mg/dl}$  y la falla renal aguda), así como el mal estado nutricional (albúmina  $< 3,5 \text{ g/dl}$ ) y LDH al doble del valor normal, se mostraron como factores que, al estar presentes en el paciente, podrían llegar a predecir complicaciones o, incluso, a predecir su muerte.

Como hallazgo importante, se anota la reducción del riesgo en el desarrollo de complicaciones en aquellos pacientes que tuvieron acceso previo al tratamiento antirretroviral de gran actividad (HAART) (zidovudina), que fuera descrito menos frecuentemente en los reportes de pacientes provenientes de países latinoamericanos,

pero que podría explicar la marcada diferencia en la mortalidad de estos pacientes al compararlos con aquellos residentes en algunas regiones de los Estados Unidos, donde el acceso temprano a esta terapia es la regla (Baddley y col., 2008; Hajjeh y col., 2001; Tobón y col., 2005; Velásquez y col., 2010; Wheat y col., 2000).

## **2. Justificación**

En los pacientes con infección por VIH, la histoplasmosis se presenta en estadios avanzados de la inmunosupresión, generalmente con CD4 <150 células/ $\mu$ L y sin tratamiento, por lo que tiene un curso rápidamente fatal. Son comunes aún los informes donde se reportan altas tasas de incidencia y mortalidad en este grupo de pacientes, atribuidos a este agente infeccioso (Cáceres y col., 2012).

A pesar de la disponibilidad y efectividad de terapia antirretroviral en todos los pacientes infectados con el VIH, y la efectividad de la terapia antifúngica, la HDP cursa con una mortalidad entre 12 y 48% según se describe en los diferentes estudios. En Colombia la mortalidad descrita es del 23 al 33% (Hajjeh y col., 2001; Tobón y col., 2005; Velásquez y col., 2010).

En Colombia, de acuerdo con la encuesta nacional sobre histoplasmosis realizada por el Instituto Nacional de Salud (INS) y la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) entre los años 1992 y 2008, se analizaron 434 reportes de pacientes con histoplasmosis confirmada, se demuestra la alta incidencia en esta región, por lo que es importante conocer las características clínicas relevantes y los factores que podrían estar relacionados con mortalidad en esta zona del país (Arango y col., 2011).



### **3. Hipótesis:**

#### **a. Hipótesis nula:**

El uso de terapia antirretroviral no está asociado a una disminución en la mortalidad de pacientes con sida e histoplasmosis diseminada progresiva.

#### **b. Hipótesis alterna:**

El uso de terapia antirretroviral está asociado a una disminución en la mortalidad de pacientes con sida e histoplasmosis diseminada progresiva.

#### **4. Objetivo General**

Determinar si existe asociación entre el uso previo de terapia antirretroviral y una disminución en la mortalidad en pacientes con sida, los cuales desarrollaron histoplasmosis diseminada progresiva, identificados entre los años 2002 a 2013.

#### **5. Objetivos Específicos**

- a) Describir las características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes diagnosticados con histoplasmosis coinfectados con el VIH, atendidos entre los años 2002 a 2013, en el Hospital La María, Medellín, Colombia.
- b) Identificar la mortalidad general y estratificada por el uso de previo de terapia antirretroviral, en la cohorte de pacientes con sida diagnosticados con histoplasmosis diseminada progresiva.
- c) Identificar factores asociados a la disminución o aumento del riesgo de mortalidad en pacientes con sida e histoplasmosis diseminada progresiva.

## **6. Aspectos metodológicos:**

### **6.1. Enfoque metodológico**

El presente estudio tuvo un enfoque analítico de tipo cuantitativo.

#### *a) Tipo de estudio*

Estudio descriptivo analítico, tipo cohorte retrospectiva.

#### *b) Población de estudio*

Todos los pacientes con sida y con diagnóstico confirmado o probable de histoplasmosis diseminada progresiva, hospitalizados durante el período de tiempo comprendido enero de 2002 a septiembre de 2013.

#### *c) Diseño muestral*

Se analizaron todos los pacientes con sida con diagnóstico confirmado o probables de histoplasmosis diseminada progresiva, hospitalizados en la IPS Hospital María en Medellín, Colombia, durante el período comprendido entre, enero de 2002 a diciembre de 2013.

#### *d) Marco muestral*

Estuvo constituido por el sistema de registros clínicos del Hospital La María de la ciudad de Medellín, Colombia.

*e) Criterios de inclusión*

Pacientes adultos con sida y diagnóstico confirmado o probable de histoplasmosis diseminada progresiva, hospitalizados entre enero de 2002 y septiembre de 2013. El diagnóstico de histoplasmosis se hizo teniendo en cuenta las recomendaciones del (EORTC/MSG) (Pauw y col., 2008), bajo los siguientes criterios; 1. Aislamiento del agente causal *Histoplasma capsulatum* en muestras respiratorias, biopsias, líquidos estériles o hemocultivo. 2. Visualización del agente causal utilizando tinciones especiales (Wright y PAS) 3. Pruebas inmunodiagnósticas reactivas (detección de anticuerpos contra *H. capsulatum* por inmunodifusión en gel de agar (IDGA) y fijación del complemento (FC) contra histoplasmina) y antigenuria para *H. capsulatum*. El diagnóstico de la infección por VIH, fue comprobado mediante la prueba de ensayo inmunoenzimático (ELISA) para VIH y confirmado por la técnica de Western Blot. El estado inmunológico del paciente fue evaluado con el nivel de linfocitos T CD4.

*f) Muestra*

La muestra final de estudio estuvo conformada por todos los pacientes con sida y diagnóstico confirmado y probable de histoplasmosis diseminada progresiva, hospitalizados entre enero de 2002 a diciembre de 2013.

*g) Unidad de observación*

Todos los registros clínicos generados durante la estancia hospitalaria de los pacientes con histoplasmosis.

*h) Unidad de análisis*

Los pacientes quienes durante su hospitalización fueran diagnosticados con histoplasmosis y VIH.

*i) Tabla de operacionalización de la Variables*

**Tabla 2. Tabla de operacionalización de variables**

<b>Nombre en base de datos</b>	<b>Descripción</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Nivel de medición</b>	<b>Valores</b>
EDAD	Edad en años cumplidos	Cuantitativa	Razón	Años cumplidos
SEXO	Sexo	Cualitativa	Nominal	Femenino/masculino
RESID	Lugar de Residencia del paciente	Cualitativa	Nominal	Rural/Urbano
OFIC	Desempeñar labores de manipulación de tierra o creación de aerosoles de otras Fuentes	Cualitativa	Nominal	SI/NO
DM	Paciente con Diabetes Mellitus	Cualitativa	Nominal	SI/NO
COINF	Cursa con infección adicional a la histoplasmosis	Cualitativa	Nominal	SI/NO
TB	Cursa con coinfección por tuberculosis	Cualitativa	Nominal	SI/NO
PCP	Cursa con coinfección por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Cualitativa	Nominal	SI/NO
CMV	Cursa con coinfección por citomegalovirus	Cualitativa	Nominal	SI/NO
CRIPTOC	Cursa con coinfección por <i>Cryptococcus spp</i>	Cualitativa	Nominal	SI/NO
TOXOP	Cursa con coinfección por toxoplasmosis	Cualitativa	Nominal	SI/NO
TOS	Paciente con presencia de tos	Cualitativa	Nominal	SI/NO
EXPEC	Paciente con expectoración	Cualitativa	Nominal	SI/NO
DISN	Paciente con presencia de disnea	Cualitativa	Nominal	SI/NO

RONC	Paciente con roncus	Cualitativa	Nominal	SI/NO
CREP	Paciente con crépitos	Cualitativa	Nominal	SI/NO
DTORC	Paciente con presencia de dolor torácico	Cualitativa	Nominal	SI/NO
FIEB	Paciente con presencia de fiebre	Cualitativa	Nominal	SI/NO
ANOR	Paciente con anorexia	Cualitativa	Nominal	SI/NO
PERP	Paciente con pérdida de peso	Cualitativa	Nominal	SI/NO
PIEL	Paciente con presencia de lesiones en piel	Cualitativa	Nominal	SI/NO
MUCOS	Paciente con presencia de lesiones mucosas	Cualitativa	Nominal	SI/NO
ADEN	Paciente con adenopatías	Cualitativa	Nominal	SI/NO
HEPAT	Paciente con hepatomegalia	Cualitativa	Nominal	SI/NO
ESPLEN	Paciente con esplenomegalia	Cualitativa	Nominal	SI/NO
VOM	Paciente con presencia de vómito	Cualitativa	Nominal	SI/NO
DIAR	Paciente con presencia de diarrea	Cualitativa	Nominal	SI/NO
NEUR	Paciente con alteraciones neurológicas	Cualitativa	Nominal	SI/NO
VISU	Paciente con alteraciones visuales	Cualitativa	Nominal	SI/NO
CEFA	Paciente con presencia de cefalea	Cualitativa	Nominal	SI/NO
NUCA	Paciente con rigidez de nuca	Cualitativa	Nominal	SI/NO
PARES	Paciente con presencia de parestesias	Cualitativa	Nominal	SI/NO
PLEJ	Paciente con plejías	Cualitativa	Nominal	SI/NO
serología	Realización de serología para <i>Histoplasma</i>	Cualitativa	Nominal	SI/NO

IDGA	Resultado de serología reactiva anti- <i>H. capsulatum</i> por el método de inmunodifusión en gel de agar.	cualitativa	Nominal	0. NO REACTIVO 1. Banda M de precipitado 2. Banda H de precipitado 3. Inespecífico 4. No tiene la prueba 5. Banda H y M de precipitado
FC	Resultado que define la presencia de anticuerpos por el método fijación de complemento.	Cualitativa	Nominal	0. NO REACTIVA 1. >1:32 2. <1:32 3. No tiene la prueba
AGENU	Resultado de antigenuria positivo	Cualitativa	Nominal	SI/NO
ANEM	Paciente con hemoglobina menor a 10 mg/dl anemia	Cualitativa	Nominal	SI/NO
LEUC	Paciente con leucocitos totales menores a 4500 células.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
TROMB	Paciente con recuento de plaquetas menor de 150.000 células	Cualitativa	Nominal	SI/NO
RXTOR	Paciente con infiltrados en radiografía de tórax	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Muerte	El proceso de fallecimiento	Cualitativa	Nominal	SI/NO
ÉXITO TERAPIA	Sobrevida y resolución de síntomas que originan el diagnóstico.	Cuantitativa	Nominal	SI/NO
Tiempo	Tiempo que transcurre entre el diagnóstico y el fallecimiento del paciente	Cuantitativa	Nominal	1. Un mes 2. Tres meses



				3. Seis meses.
ANFOB	Paciente con terapia con anfotericina B	Cualitativa	Nominal	SI/NO
ITRAC	Paciente con terapia con Itraconazol	Cualitativa	Nominal	SI/NO
HAART	Paciente con terapia con terapia antirretroviral altamente efectiva	Cualitativa	Nominal	SI/NO
INIHAA	Inicio de terapia HAART	Cualitativa	Nominal	<p><b>Antes</b> del diagnóstico de histoplasmosis</p> <p><b>Simultáneo</b> al diagnóstico de histoplasmosis y tratamiento antifúngico</p> <p><b>Después</b> de recibir tratamiento de inducción para histoplasmosis</p>
CD4	Recuento de Linfocitos T CD4 +	Cuantitativa	Nominal	SI/NO
CARGV	Carga viral	Cuantitativa	Nominal	SI/NO
RIFAM	Paciente con terapia con rifampicina	Cualitativa	Nominal	SI/NO
AZT	Paciente con terapia con zidovudina	Cualitativa	Nominal	SI/NO
3TC	Paciente con terapia con Lamivudina	Cualitativa	Nominal	SI/NO
FTC	Paciente con terapia con Emtricitabina.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
TDF	Paciente con terapia con Tenofovir.	Cualitativa	Nominal	SI/NO

ABC	Paciente con terapia con Abacavir	Cualitativa	Nominal	SI/NO
EFV	Paciente con terapia con Efavirenz	Cualitativa	Nominal	SI/NO
LOP/r	Paciente con terapia con Lopinavir/ritonavir	Cualitativa	Nominal	SI/NO
ATV	Paciente con terapia con Atazanavir	Cualitativa	Nominal	SI/NO
NVP	Paciente con terapia con Nevirapina	Cualitativa	Nominal	SI/NO
DDI	Paciente con terapia con Didanosina	Cualitativa	Nominal	SI/NO
D4T	Paciente con terapia con estavudina.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
IDV	Paciente con terapia con Indinavir	Cualitativa	Nominal	SI/NO
FPV	Paciente con terapia con Fosamprenavir.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
RTV	Paciente con terapia con Ritonavir	Cualitativa	Nominal	SI/NO

## 6.2. Técnicas de Recolección de Información

### a. Fuentes de información

La información se obtuvo a partir de la revisión de los registros de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

### b. Proceso de obtención de la información

Los investigadores se responsabilizaron de la toma de información de un número de historia clínica; los datos obtenidos se recolectaron en la base datos, teniendo como base la historia clínica de cada paciente.

### c. Control de errores y sesgos

Se obviaron los sesgos de selección puesto que se incluyeron todos los casos de histoplasmosis reportados en el Hospital La María, entre enero de 2002 a diciembre de 2013.

Se tabuló la información en un archivo de datos electrónico en formato Excel, y antes de ser llevado al programa estadístico de análisis (SAS 9.1), se hizo una verificación de la consistencia y concordancia de los datos tabulados con los registrados en el instrumento de recolección, en donde se realizaron las correcciones necesarias, garantizándose una concordancia superior al 99% de los datos.

### **6.3. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos**

Descripción de las características de los pacientes con diagnóstico confirmado de histoplasmosis y coinfección con VIH, en formas de tablas de frecuencia o en forma de medidas de tendencia central y de dispersión, según fueron medidas en forma de variables cuantitativas o cualitativas, respectivamente.

Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según el tipo de distribución.

Se realizó análisis univariado a través de estadística descriptiva, Chi cuadrado para variables dicotómicas y Wilcoxon para las continuas, usando mortalidad como variable de desenlace. El modelo multivariado fue estructurado con las variables estadísticamente significativas en el univariado y las biológicamente plausibles, así como por las variables para controlar confusión.

Se realizó un subanálisis con los pacientes que no presentaron ninguna otra infección oportunista simultánea con la histoplasmosis para caracterizar más precisamente el cuadro clínico correspondiente a la histoplasmosis en pacientes infectados con el VIH. Se determinaron las características demográficas, clínicas y los métodos de laboratorio utilizados para el diagnóstico de la enfermedad.

Se evaluó la correlación entre infección histoplasmosis – tuberculosis y la correspondiente mortalidad.

Todos los análisis se realizaron utilizando un nivel de confianza del 95%.

## 7. Resultados

**Características demográficas de los pacientes:** durante el periodo de los 12 años analizados, fueron identificados 125 pacientes co-infectados por el VIH y por *H. capsulatum*, y en este último caso, con desarrollo de histoplasmosis diseminada progresiva (HDP). De los anteriores pacientes, 102 fueron hombres (82%) y 23 mujeres (18%). La edad promedio para la población analizada fue de 37 años, pero al estratificar por sexo, tal promedio fue de 37,2 en hombres y de 36,8 en las mujeres sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas según el sexo de los pacientes ( $p=0,74$ ).

El resumen de estas características se muestra en la tabla 3.

Variable	Valor
Sexo	
Hombres	102 (82)*
Mujeres	23 (18)*
Edad	37 (11,3) ‡
Exposición ambiental	22 (18)*
Co-infección	82 (65)*
Mortalidad	29 (23)*
Recuento de CD4	56 (87,3) ‡
Carga viral	726.723 (1'496.417) ‡
Terapia HAART	79 (63)*

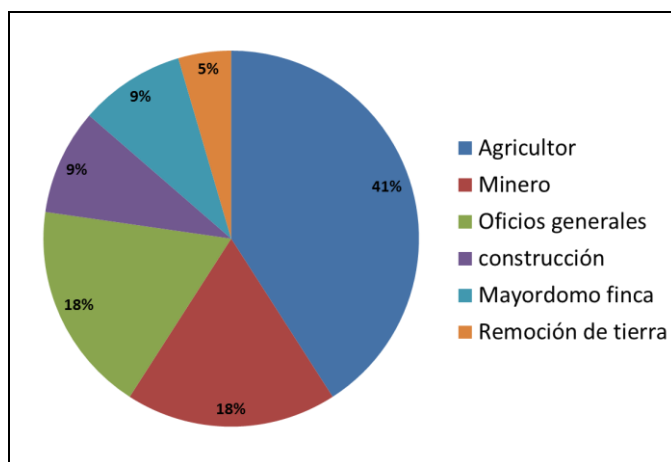
\*:Número (%); ‡: Promedio (rango intercuartil)

Al momento del diagnóstico el mayor porcentaje de los pacientes (47%) residían en el Valle de Aburrá (Medellín, Bello, Envigado, Girardota, Itagüí, Barbosa), los restantes lo

hacían en municipios del Departamento de Antioquia (52%), a excepción de 2 pacientes procedentes del Departamento del Chocó (1%).

El antecedente ocupacional con posible exposición a las propágulas infectantes de *H. capsulatum*, se encontró en 22 pacientes (18%). Estas actividades se describen en la Figura 1.

**Figura 1. Actividades relacionadas con posible exposición a las propágulas infectantes de *H. capsulatum* (n=22)**



En este grupo de pacientes, la mortalidad global registrada a 6 meses fue del 23,2% (29/125), la que de acuerdo con el sexo correspondió a 22 (76%) hombres y a 7 (24%) mujeres con una edad promedio de 38 años. La supervivencia global fue de 96 (77% casos, 80 de los cuales fueron hombres (83%) y 16 mujeres (17%), con una edad promedio de 36 años.

No se observó una asociación estadística entre la mortalidad y el sexo de los pacientes ( $p=0,36$ ), como tampoco entre la mortalidad y la edad ( $p=0,57$ ) (tabla 4).

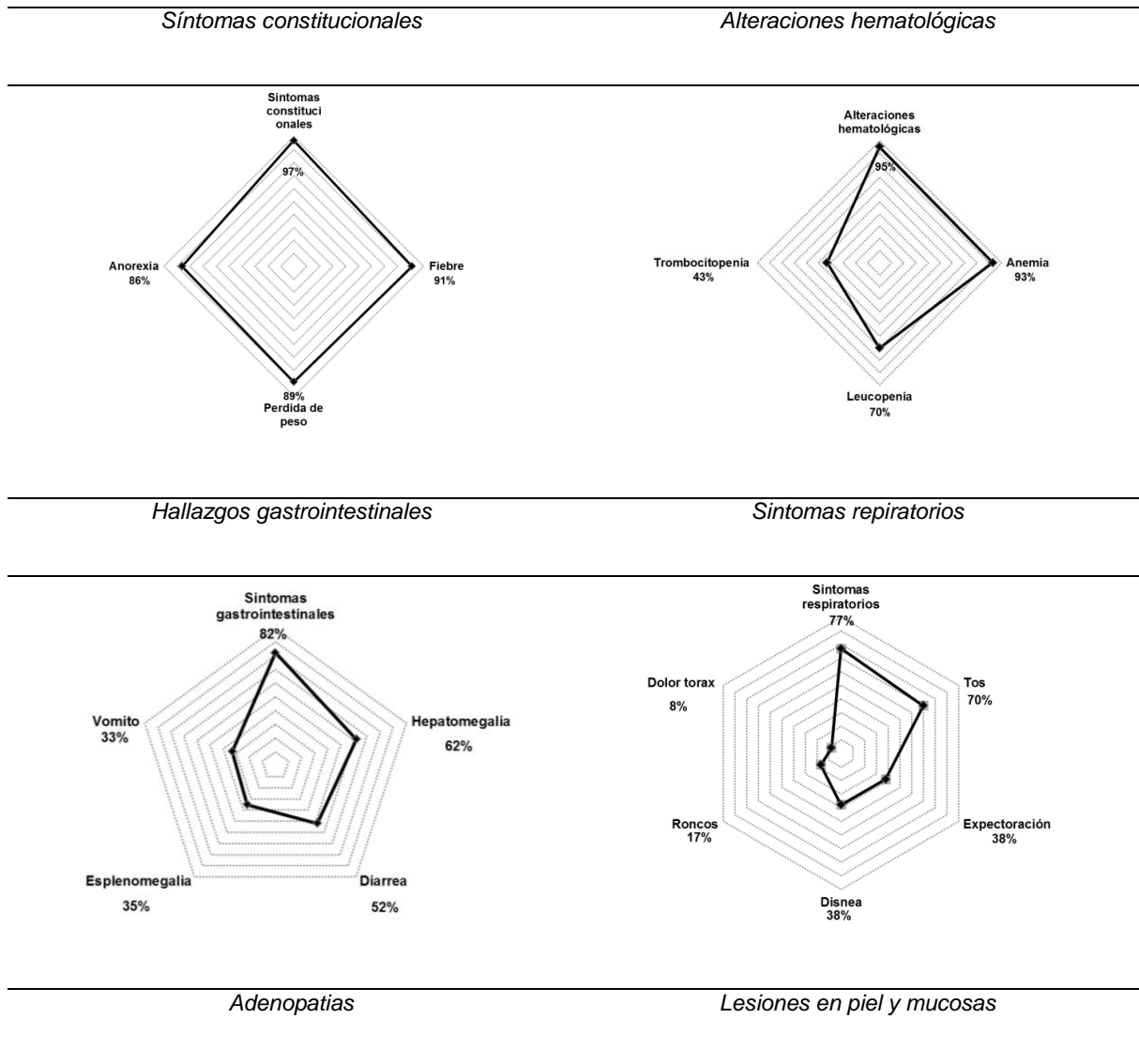
### ***Manifestaciones clínicas de los pacientes:***

Entre las características clínicas generales del grupo de 125 pacientes con HDP y sida, se anotó un recuento promedio de linfocitos T CD4+ de 56 células/ $\mu$ L (rango=3 - 570 células/ $\mu$ L) y la carga viral de VIH fue de 726.723 copias/ $\mu$ L (rango= $<40$  - 10'000.000 copias/ $\mu$ L). El uso de terapia antirretroviral fue descrito en 38 pacientes (30%), de forma previa o simultánea al diagnóstico de histoplasmosis. Un total de 39 pacientes (31%) recibieron tratamiento de forma posterior al diagnóstico (Tabla 3).

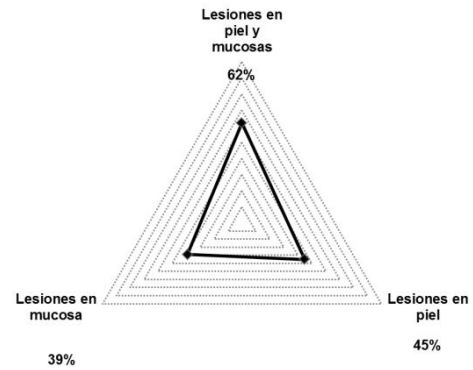
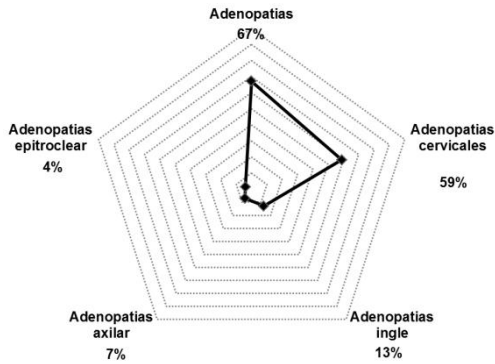
En estos pacientes los hallazgos clínicos generales agrupados por sistemas fueron: síntomas constitucionales en 121 pacientes (97%), alteraciones hematológicas en 119 pacientes (95%), manifestaciones gastrointestinales en 103 (82%), síntomas respiratorios en 96 (77%), adenomegalias en 84 (67%), lesiones en piel y mucosas en 78 (62%) y manifestaciones neurológicas en 48 pacientes (38%). Los hallazgos generales se describen en detalle en la figura 2.

Los hallazgos clínicos generales agrupados por sistemas en los pacientes sobrevivientes (n=96), fueron: síntomas constitucionales en 92 pacientes (96%), seguido de alteraciones hematológicas en 91 (95%), manifestaciones gastrointestinales en 76 (79%), síntomas respiratorios en 73 (76%), adenomegalias en 66 (69%), lesiones en piel y mucosas en 61 (64%) y hallazgos neurológicas en 39 pacientes (41%). Los hallazgos generales se describen en detalle en la tabla 4.

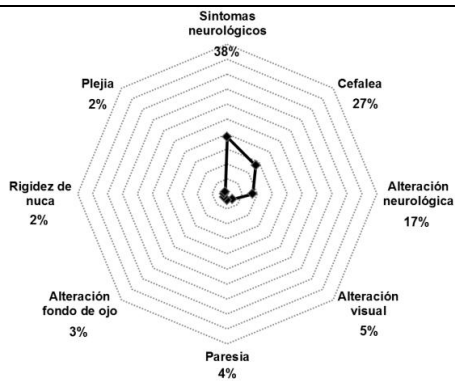
Figura 2. Características clínicas de 125 pacientes con sida e histoplasmosis







### Hallazgos neurológicos



Los hallazgos clínicos generales agrupados por sistemas en los pacientes que fallecieron (n=29) fueron: síntomas constitucionales en 29 (100%), alteraciones hematológicas en 28 (97%), manifestaciones gastrointestinales en 27 (93%), síntomas respiratorios en 23 (79%), adenomegalias en 18 (62%), lesiones en piel y mucosas en 17 pacientes (59%) y manifestaciones neurológicas en 9 pacientes (31%). Los hallazgos generales se describen en detalle en la Tabla 4.

Al comparar las variables clínicas de interés entre el grupo de pacientes no sobrevivientes comparados con los sobrevivientes se observó que las razones de disparidad (OR) fueron mayores para el grupo de pacientes que fallecieron, con relación

a: presencia de manifestaciones gastrointestinales (OR=3,55) alteraciones hematológicas (OR=1,53) y síntomas respiratorios (OR=1,20). A pesar de estar presente, esta mayor razón de disparidad no se observó una diferencia estadísticamente significativa (tabla 4)

**Tabla 4. Características de 125 pacientes con sida e histoplasmosis diseminada progresiva, comparación entre pacientes fallecidos y sobrevivientes**

Variable	Frecuencia de signos y síntomas n (%)		OR (IC 95%)	P
	Pacientes sobrevivientes n=96	Pacientes fallecidos n=29		
Hombres	80 (83)	22 (76)	1,59 (0.48-4.72)	0,36
Exposición ambiental	18 (19)	5 (17)	0.90 (0.23-2.89)	0,85
Co-infección	56 (58)	20 (69)	1.58 (0.65-3.84)	0,20
Co-infección TB	23 (24)	9 (31)	1.42 (0.49-3.84)	0,44
Co-infección otros	53 (55)	20 (69)	1.80 (0.69-4.95)	0,18
Co-infección CMV	9 (9)	7 (24)	3.07 (0.86-10.3)	<b>0,04</b>
<b>Síntomas constitucionales</b>	92 (96)	29 (100)	-	0.34
Fiebre	87 (90)	27 (93)	1.39 (0.26-14.0)	0.50
Pérdida de peso	82 (85)	29 (100)	-	<b>0.02</b>
Anorexia	79 (82)	28 (97)	6.02 (0.85-260.6)	<b>0.04</b>
<b>Síntomas respiratorios</b>	73 (76)	23 (79)	1.20 (0.49-4.06)	0.71
Tos	68 (71)	19 (66)	0.78 (0.30-2.13)	0.58
Expectoración	38 (40)	10 (34)	0.80 (0.29-2.05)	0.62
Disnea	33 (34)	15 (52)	2.04 (0.80-5.16)	0.09
Roncos	14 (15)	7 (24)	1.86 (0.56-5.66)	0.17
Dolor tórax	7 (7)	3 (10)	1.46 (0.22-6.98)	0.42
<b>Síntomas gastrointestinales</b>	76 (79)	27 (93)	3.55 (0.76-33.1)	0.08
Hepatomegalia	58 (60)	19 (66)	1.24 (0.48-3.33)	0.62
Diarrea	46 (48)	19 (66)	2.06 (0.80-5.49)	0.09
Esplenomegalia	33 (34)	11 (38)	1.16 (0.44-2.97)	0.72
Vomito	25 (26)	17 (59)	4.02 (1.54-10.5)	<b>0.001</b>
<b>Lesiones en piel y mucosas</b>	61 (64)	17 (59)	0.81 (0.32-2.10)	0.63
Lesiones en piel	46 (48)	10 (34)	0.57 (0.21-1.46)	0.20
Lesiones en mucosa	40 (42)	9 (31)	0.63 (0.22-1.63)	0.30
<b>Adenopatías</b>	66 (69)	18 (62)	0.74 (0.29 -1.97)	0.50
Adenopatías cervicales	59 (61)	15 (52)	0.67 (0.26-1.69)	0.34
Adenopatías ingle	12 (13)	5 (17)	1.45 (0.36-5.00)	0.35
Adenopatías axilar	5 (5)	4 (14)	2.91 (0.53-14.5)	0.11
Adenopatías epitroclear	5 (5)	0 (0)	-	0.26
<b>Síntomas neurológicos</b>	39 (41)	9 (31)	0.65 (0.23-1.71)	0.35
Alteración neurológica	15 (15)	6 (20)	1.40 (0.40-4.39)	0.35
Cefalea	28 (29)	6 (21)	0.63 (0.19-1.83)	0.36
Alteración visual	6 (6)	0 (0)	-	0.19
Paresia	4 (4)	1 (3)	0.82 (0.01-8.76)	0.67
Alteración fondo de ojo	4 (4)	0 (0)	0.00 (0.00-3.17)	0.34
Rigidez de nuca	3 (3)	0 (0)	0.00 (0.00-4.28)	0.45
Plejía	1 (1)	1 (3)	3.39 (0.04-269.0)	0.41
<b>Alteraciones hematológicas</b>	91 (95)	28 (97)	1.53 (0.16-75.3)	0.57
Anemia	91 (94)	26 (90)	0.47 (0.08-3.29)	0.27
Leucopenia	65 (68)	22 (76)	1.49 (0.54-4.59)	0.40
Trombocitopenia	36 (38)	18 (62)	2.72 (1.07-7.11)	<b>0.01</b>

(TB) tuberculosis, (OR) Odds ratio, (IC 95%), intervalo de confianza 95%

Al comparar los grupos de pacientes fallecidos y sobrevivientes (Tabla 4), los OR para cada una de las variables clínicas de interés fue posible identificar diferencias estadísticamente significativas relacionadas con la presencia de: trombocitopenia (OR=2,72,  $p=0,01$ ), vómito (OR 4,02,  $p=0,001$ ), anorexia (OR 6,02,  $p=0,04$ ) y pérdida peso ( $p=0,02$ )

***Características del estado inmunológico y virológico de los pacientes con sida e***

***HDP:*** el grupo de pacientes sobrevivientes (n=96) presentó un recuento promedio de linfocitos T CD4+ de 61 células/ $\mu$ L (rango=3 - 570 células/ $\mu$ L) y una carga viral de VIH promedio de 714.092 copias/ $\mu$ L (rango=<40 - 10'000.000 copias/ $\mu$ L). El grupo de 29 pacientes que fallecieron presentó un recuento promedio de linfocitos T CD4+ de 29 células/ $\mu$ L (rango= 4 - 77 células/ $\mu$ L) y una carga viral de VIH promedio de 799.063 copias/ $\mu$ L (rango=18.900 - 4'537.435 copias/ $\mu$ L). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el promedio del recuento de linfocitos T CD4+ y la carga viral de VIH, entre pacientes sobrevivientes y los fallecidos.

***Características de la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART):*** El uso de terapia antirretroviral en pacientes sobrevivientes, fue descrito en 34 pacientes (35%) de forma previa o simultánea al diagnóstico de histoplasmosis mientras que 39 pacientes (26%) recibieron tratamiento posterior al diagnóstico. Por otra parte, en el grupo de pacientes fallecidos, el uso de terapia antirretroviral fue descrito en 4 pacientes (15%) de forma previa o simultánea al diagnóstico de histoplasmosis, y ningún paciente recibió tratamiento HAART posterior al diagnóstico de histoplasmosis. Al comparar el uso de HAART entre pacientes sobrevivientes y fallecidos, sí se observó una asociación estadísticamente significativa entre el uso de ésta y la supervivencia de los pacientes (Tabla 5).

Las características del tratamiento antirretroviral en la población analizada en este estudio se describe en la Tabla 3. El uso de 3TC fue descrito en 62 pacientes (50%), seguido de Efavirenz en 40 pacientes (32%) y de AZT en 38 pacientes (30%). Otros medicamentos antirretrovirales fueron utilizados en menor proporción y éstos se describen en detalle en la Tabla 5. El uso de 3TC, Efavirenz, AZT, ritonavir, FTC, TDF y LPV se acompañó de una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia de los pacientes así tratados (Tabla 5).

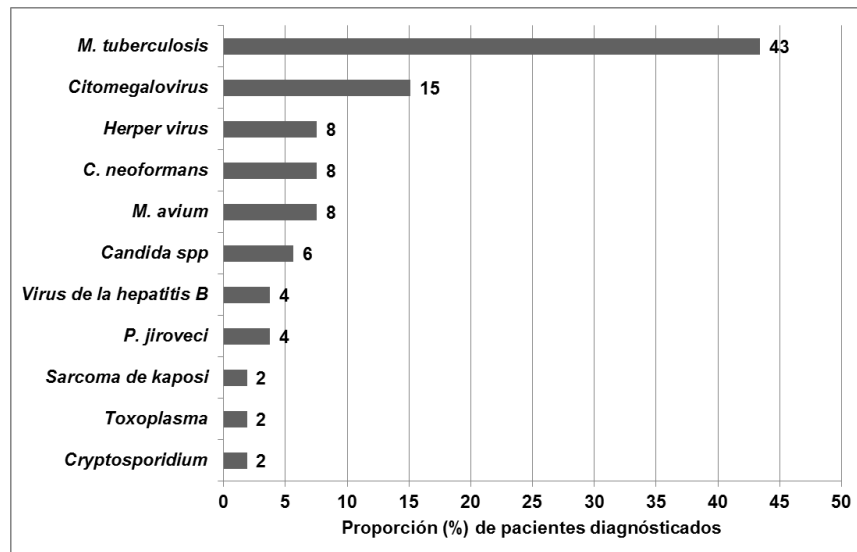
**Tabla 5. Características de la terapia HAART implementada en 125 pacientes con sida e histoplasmosis diseminada progresiva: Comparación entre pacientes fallecidos y sobrevivientes**

Variable	Frecuencia de signos y síntomas n (%)		OR (IC 95%)	P
	Pacientes sobrevivientes	Pacientes fallecidos		
	n=96	n=29		
HAART	74 (77)	5 (17)	0.06 (0.01-0.19)	<0.01*
HAART previo	25 (27)	3 (11)	0.33 (0.05-1.24)	0.07
HAART posterior	39 (41)	0 (0)	0.00 (0.00-0.20)	<0.01*
HAART simultaneo	9 (9)	1 (4)	0.35 (0.00-2.78)	0.28
<b>Medicamento HAART específico</b>				
3TC	59 (61)	3 (10)	0.07 (0.01-0.26)	<0.01*
EFV	38 (41)	2 (7)	0.11 (0.01-0.50)	<0.01*
AZT	37 (39)	1 (3)	0.05 (0.00-0.38)	<0.01*
ABC	22 (23)	2 (7)	0.49 (0.02-1.13)	0.05
r	21 (22)	0 (0)	0.00 (0.00-0.48)	<0.01*
ATV	16 (17)	1 (3)	0.17 (0.00-1.26)	0.05
FTC	12 (12)	0 (0)	0.00 (0.00-0.95)	0.03
TDF	12 (12)	0 (0)	0.00 (0.00-0.95)	0.03
LPV	12 (12)	0 (0)	0.00 (0.00-0.95)	0.03
DDI	4 (4)	1 (3)	0.82 (0.16-876)	0.67
D4T	2 (2)	1 (3)	1.67 (0.02-33.2)	0.55
IDV	2 (2)	1 (3)	1.67 (0.02-33.2)	0.55
NVP	3 (3)	0 (0)	0.00 (0.00-4.28)	0.45
FPV	1 (1)	0 (0)		0.76
(OR) Odds ratio, (IC 95%) intervalo de confianza 95%				

**Co-infecciones asociadas a pacientes con HDP y Sida:** En este grupo de pacientes se demostró la presencia de otra infección oportunista en 76 de 125 pacientes (60.8%). En primer lugar se identificó la enfermedad de etiología micobacteriana, reportada en 38 de 125 pacientes (30%), y de éstas, la tuberculosis fue diagnosticada en 32 pacientes (25%). En los restantes 6 pacientes con enfermedad micobacteriana, se demostró la presencia de complejo *Micobacterium avium* (MAC). El segundo lugar lo ocuparon las infecciones virales descritas en 28 pacientes (22%). En un porcentaje similar (21%), fueron descritas las infecciones fúngicas diferentes a la histoplasmosis en 25 pacientes. En menor

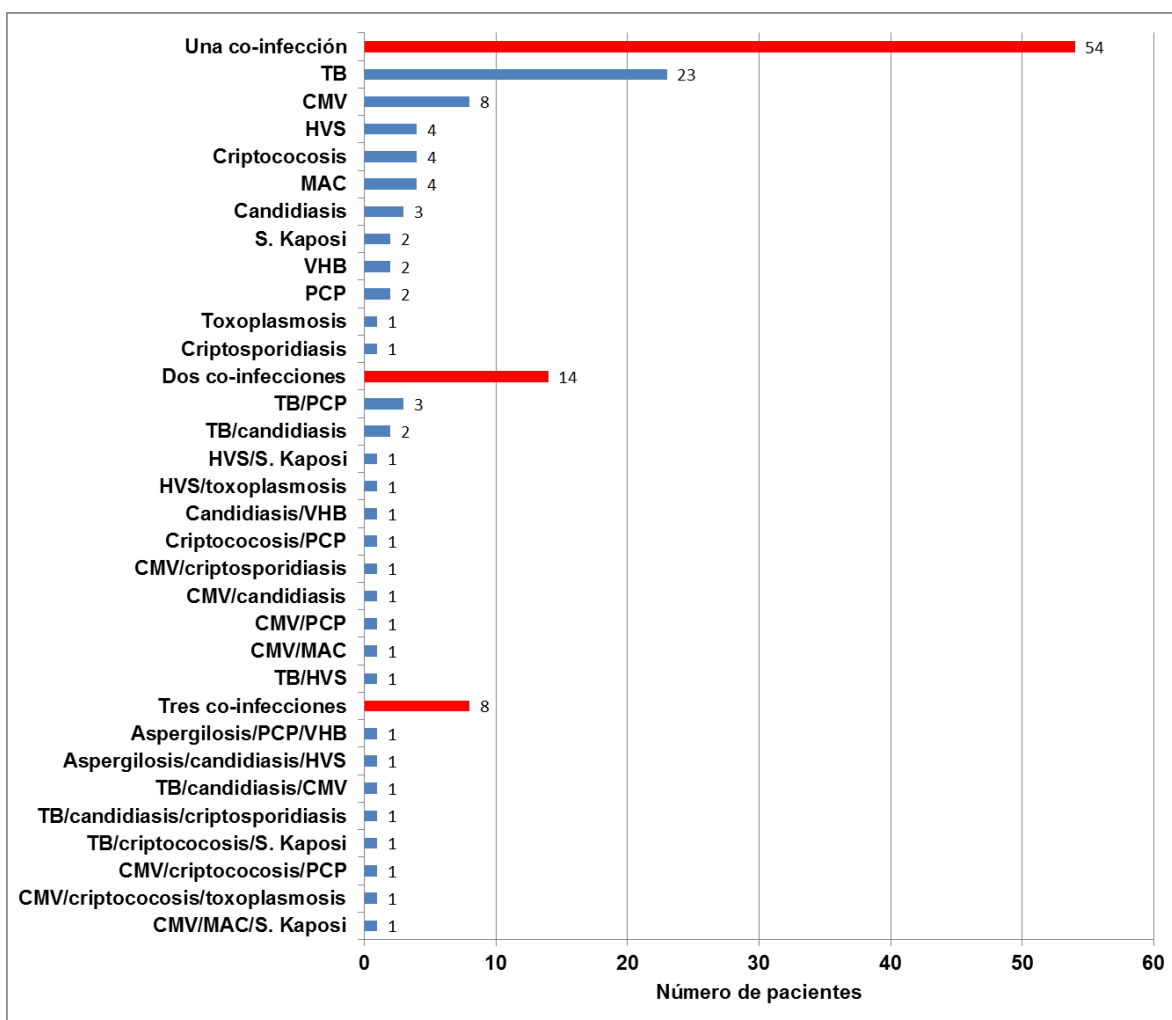
proporción fue reportada la frecuencia de infecciones parasitarias en 6 pacientes (5%) y las enfermedades tumorales en 5 pacientes (4%). La descripción detallada de Las infecciones oportunistas observadas en esta cohorte se resume en la figura 3.

**Figura 3. Descripción de agentes oportunistas reportados en 125 pacientes con sida e HDP (n= 76)**



El número de infecciones oportunistas simultáneas descritas en los 76 pacientes con co-infecciones, fue variable, observándose en 54 pacientes (71%) un oportunista adicional, en 14 pacientes (18%) 2 oportunistas adicionales y en 8 pacientes (11%), 3 oportunistas adicionales. Los agentes oportunistas involucrados y la frecuencia del número de co-infecciones se describen en la Figura 4.

**Figura 4. Co-infecciones observadas en pacientes con sida e HDP (n= 76).**



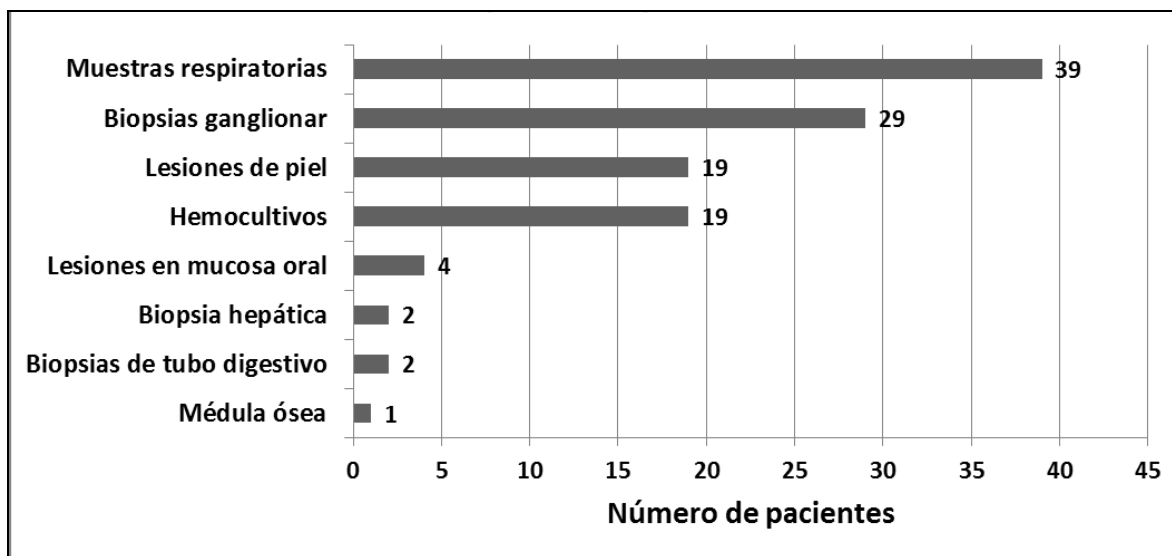
Al analizar la presencia de agentes oportunistas entre pacientes sobrevivientes y fallecidos, se observó una asociación estadísticamente significativa entre aquellos pacientes que desarrollaron enfermedad simultanea por CMV y la mortalidad ( $p= 0,004$ ).



### **Características del diagnóstico de la HDP**

**Hallazgos del laboratorio:** el diagnóstico de histoplasmosis progresiva diseminada fue comprobado por cultivo en 115 pacientes (92%) mientras que los restantes 10 pacientes (8%) fueron casos probables, diagnosticados mediante el uso de métodos de inmunodiagnóstico (serología para hongos y antigenuria para *Histoplasma*). El aislamiento de *Histoplasma capsulatum* por cultivo se realizó principalmente a partir de muestras respiratorias (n= 39), seguido de biopsias ganglionares (n=29), lesiones de piel (n=19) y hemocultivos (n=19). La frecuencia de las muestras utilizadas para el diagnóstico de histoplasmosis se resume en la figura 5.

**Figura 5 Tipo de muestras utilizadas en el aislamiento de *Histoplasma capsulatum***



Con relación al uso de la serología para hongos, ésta fue practicada en 56 pacientes, con resultados reactivos en 27 (48%). De los 2 métodos utilizados, la inmunodifusión en gel de agar (IDGA) practicada en 55 pacientes, dio reactiva en 27 de 55 pacientes (49%) con

banda M presente en 26 y en un paciente se presentaron las bandas H y M de forma simultánea. La fijación de complemento (FC) se realizó en 56 pacientes, de los cuales 18 presentaron títulos mayores de 1:32 (32%). La antigenuria para el diagnóstico de la histoplasmosis que estuvo disponible a partir del mes de octubre del año 2011 en la CIB, fue reactiva en 28 de 35 pacientes analizados (80%). las características del diagnóstico por el laboratorio, se resumen en la Tabla 6.

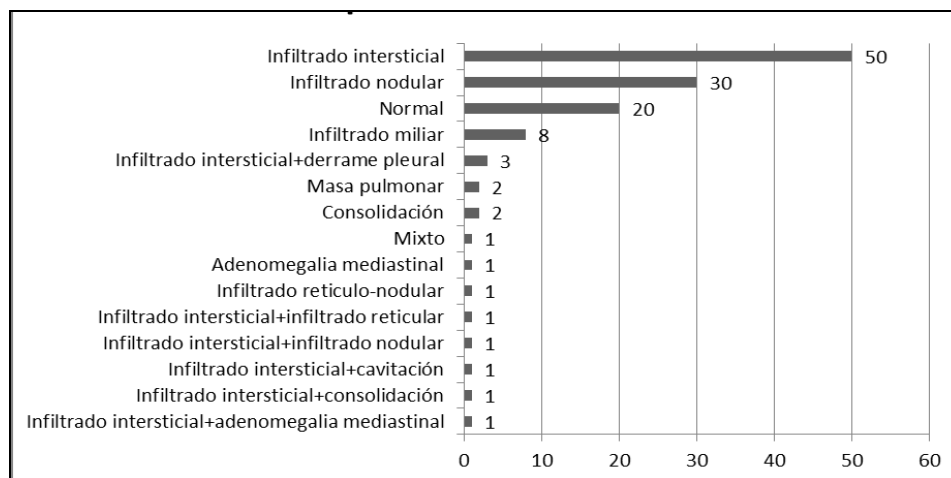
**Tabla 6. Características de los métodos de laboratorio utilizados en el diagnóstico de Histoplasmosis Diseminada Progresiva en 125 pacientes con sida.**

<b>Método de laboratorio</b>	<b>Porcentaje de positividad</b>
Cultivo	92% (115 de 125)
Serología para hongos	48% (27 de 56)
Fijación del complemento	32% (16 de 56)
Inmunodifusión en gel de agar	49% (27 de 55)
Antigenuria para histoplasmosis	80% (28 de 35)

#### **Diagnóstico Radiológico.**

Se realizaron radiografías de tórax en 123 de los 125 pacientes (98%) y se encontró patrón radiológico normal en 20 de ellos (16%). Los patrones radiológicos anormales se encontraron en 103 pacientes (84%), en quienes el hallazgo más frecuente fue el infiltrado intersticial presente en 50 de 123 paciente (41%), seguido de infiltrado nodular presente en 30 de 123 pacientes (24%). El infiltrado miliar se observó en 20 de 123 pacientes (16%) los otros hallazgos radiológicos se describen en la figura 6.

**Figura 6. Hallazgos radiológicos reportados en 125 pacientes con sida e HDP.**



### Tratamiento antifúngico

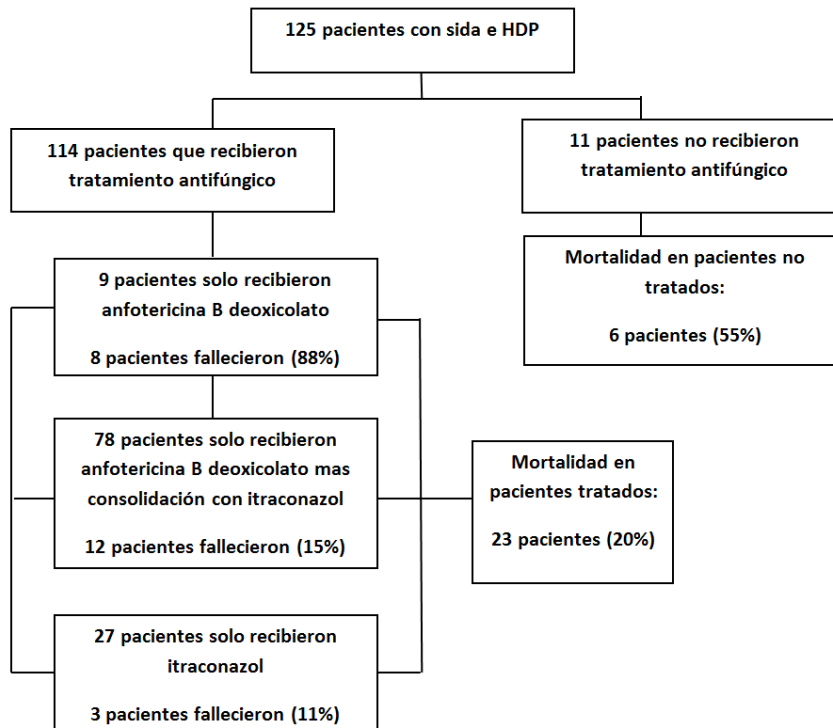
El tratamiento antifúngico fue administrado en 114 de los 125 pacientes (91%), de acuerdo con las siguientes modalidades: a) anfotericina B deoxicolato suministrada en 87 de los 114 (76%), b) itraconazol prescrito en 105 de los 114 (92%), c) inducción con anfotericina B deoxicolato en 87 de 114 pacientes (76%), seguida por tratamiento de consolidación con itraconazol en 78 (89%).

De los 125 pacientes de esta cohorte, de los 125 pacientes de esta cohorte, 11 no recibieron tratamiento antifúngico, 6 de los cuales murieron durante los primeros 6 meses del diagnóstico de la HDP para una mortalidad del 55% en los pacientes no tratados. En 5 de estos 11 pacientes el diagnóstico se hizo post mortem, y en los 6 pacientes restantes la razón para la no administración de terapia antifúngica fue el haber sido dado de alta antes de hacer el diagnóstico (4 de estos fueron altas voluntarias).] En los 114 pacientes

que si se instauró terapia antifúngica específica, 23 pacientes fallecieron durante los primeros 6 meses del diagnóstico de la HDP para una mortalidad del 20% en los pacientes tratados. La diferencia en la proporción de mortalidad en los tratados y no tratados fue del 35 % ( $p=002$ ).

De los 114 pacientes que recibieron tratamiento antifungico, 87 pacientes tuvieron terapia de inducción con anfotericina B deoxicolato, 9 de los cuales no lograron tratamiento de consolidación con itraconazol con 8 (88%) muertes antes de terminar el tratamiento de inducción con anfotericina B deoxicolato, y 1 sobrevivió pero requirió esquema de consolidación diferente a itraconazol porque presentaba coinfección por *Cryptococcus neoformans*. Los restantes 78 pacientes lograron continuar con itraconazol como tratamiento de consolidación, 12 (15%) de los cuales fallecieron durante el tiempo de tratamiento. Los restantes 27 pacientes que fueron tratados iniciaron su terapia antifungica con itraconazol y de ellos, 3 pacientes (11%) fallecieron durante la administración de este tratamiento. Los datos de la terapia antifúngica se resumen en la figura 7.

**Figura 7. Características del tratamiento antifúngico en 125 pacientes con sida e Histoplasmosis Diseminada Progresiva**



### Factores asociados a mortalidad en pacientes con Sida e HDP.

Mediante la implementación de un modelo de regresión logística binario, se buscó identificar cuáles de las variables previamente descritas permitía predecir el riesgo de mortalidad en pacientes con sida que desarrollaron HDP. Fueron 13 las variables que cumplieron con los criterios descritos en la metodología, las que fueron analizadas utilizando el método de pasos adelante Wall.

Se desarrolló un modelo de regresión logística binario, el cual cumplió con todos los criterios de validación, este modelo tuvo la capacidad de identificar 3 variables de las cuales 1 estuvo asociada con un aumento en la probabilidad de morir, a saber, la coinfección por CMV (RP= 4.2; IC 95% 1,08-16,4). Las 2 variables restantes fueron identificadas como factores protectores, las cuales reducían el riesgo de muerte en los pacientes analizados; estas variables fueron: el tratamiento con itraconazol (RP= 0.09; IC

95% 0,02-0,35) y el uso de HAART (RP= 0.086 IC 95% 0.02-0.27). Los resultados obtenidos en el modelo se resumen en la tabla 7.

**Tabla 7. Variables con capacidad de predecir el riesgo de muerte en pacientes con sida e HDP.**

Variable	B	E.T.	Wald	gl	Significancia	OR ajustado	IC 95%	
							Inferior	Superior
Co-infección con el CMV	1,44	0,696	4,288	1	0,038	4,221	1,08	16,499
Tratamiento con itraconazol	-2,311	0,653	12,538	1	0,000	0,099	0,028	0,356
Terapia HAART	-2,455	0,598	16,848	1	0,000	0,086	0,027	0,277
Constante	1,46	0,591	6,106	1	0,013	4,308		

El modelo seleccionado presentó un valor en el R cuadrado de Nagelkerke de 0.507, lo que indica que el modelo obtenido es capaz de explicar en un 50% la variabilidad de la mortalidad asociada a HDP en pacientes con sida. La prueba de Hosmer y Lemeshow con un valor de 0.794 indicó que este modelo ajusta.

Los resultados del modelo de análisis multivariado explicarían los siguientes hallazgos: los pacientes con Sida e HDP que desarrollan coinfección por el CMV, tienen 4,2 veces el riesgo de morir, comparado con aquellos pacientes que no desarrollaron esta coinfección. El tratamiento con itraconazol, y HAART reduce el riesgo de muerte en 90% y 91 % de los casos, respectivamente.

## 8. Discusión

Al presente, este informe es el primero que analiza en Colombia el mayor número de casos de pacientes con sida e HDP lo que permite identificar los factores asociados con la mortalidad de los pacientes. Es así como la mortalidad asociada con esta enfermedad en pacientes con sida fue del 23%, mortalidad que puede considerarse como intermedia, en comparación con otras reportadas en publicaciones de países del continente americano, que presentó oscilaciones entre el 12% y el 48% (Cáceres y col., 2011). Los análisis realizados en este trabajo asocian esta mortalidad principalmente a la ausencia de tratamientos, tanto antirretroviral como antifúngico específico. A pesar del desarrollo de la terapia antirretroviral altamente efectiva, aún se reportan altas tasas de incidencia y mortalidad debidas a la histoplasmosis en pacientes coinfectados con el VIH.

La edad promedio para la población analizada fue de 37 años, con predominio de pacientes de sexo masculino, datos que concuerdan con los identificados en otros estudios, la exposición a fuentes posiblemente contaminadas con el hongo en el 18% de los casos cifras iguales, a las reportadas por Hajjeeh y colaboradores en 2001 (Cano y Hajjeh, 2001). Esta baja frecuencia confirma la importancia de considerar esta micosis en pacientes con sida a pesar de la ausencia del antecedente ocupacional de riesgo (Velásquez y col., 2010).

Las características del estado inmunológico y virológico de los pacientes con sida e HDP, analizados en este estudio, concuerdan con lo descrito previamente.

(Velásquez y col., 2010; Wheat y col., 1990). Es así como se destaca el severo compromiso inmunológico ( $CD4+ < 100/mm^3$ ) y el inadecuado control virológico (CV de VIH

mayor a 100.000 copias), factores que predispone al desarrollo de HDP. En esta población analizada, no obstante, estas variables no se asociaron con mortalidad.

Con relación a los hallazgos clínicos, se observó que en los pacientes que fallecieron, se presentaban más frecuentemente síntomas constitucionales, manifestaciones gastrointestinales, alteraciones hematológicas y compromiso respiratorio. Estas características clínicas han sido reportadas también como frecuentes en pacientes con sida y HDP en estudios realizados en otras cohortes (Couppie y col., 2004; De Francesco y col., 2006; Velásquez y col., 2010; Wheat y col., 2000). Las variables asociadas estadísticamente a pacientes que fallecieron fueron la presencia de trombocitopenia, vómito, anorexia y pérdida de peso. La presencia de trombocitopenia ha sido previamente descrita como un factor predictor de mortalidad (Couppie y col., 2004). No es posible afirmar que la anorexia y la pérdida de peso sean marcadores de mortalidad en pacientes con Sida e HDP ya que ellas pueden estar presentes por el síndrome de desgaste encontrado en los pacientes con sida y también por el severo compromiso inmunológico y no necesariamente como consecuencia directa de la histoplasmosis misma (Deepe, 2014).

Las dificultades para el acceso a los servicios del hematólogo, impidieron mayores estudios fúngicos en médula ósea, compromiso sospechable por la alta frecuencia de anemia, leucopenia y trombocitopenia en 93%, 70% y 43% de los pacientes, respectivamente. Este compromiso puede, igualmente, ser secundario a la infección por el VIH o medicamentos (Firnhaber y col., 2010; Sloand, 2005).

En el 66% de los casos de pacientes con sida e HDP se demostró la presencia de una o varias infecciones oportunistas concomitantes. En Panamá, Argentina, Brasil y Colombia, también fueron reportadas altas frecuencias de co-infecciones en pacientes con sida e



histoplasmosis (25%, 42% y 43%, respectivamente) (Corti y col., 2004; Gutiérrez y col., 2005; Mora y col., 2008; Velásquez y col., 2010). Un hallazgo importante fue encontrar que el 25% de estos pacientes presentaban afección concomitante por *Mycobacterium tuberculosis*. Otros estudios en nuestro medio como el de Velasquez y colaboradores demostraron esta co-infección en un 15,9% de los casos (Velásquez y col., 2010).

Dado que la tuberculosis es un problema de salud pública con una incidencia en aumento en nuestro país (INS, 2014) y que en pacientes con sida severamente inmunocomprometidos la presentación clínica de esta enfermedad en su forma diseminada es muy similar a la HDP, y que además, este estudio identificó un alto porcentaje de co-infección, se recomienda el uso de métodos de laboratorio específicos para el diagnóstico de ambas enfermedades.

Un hallazgo importante fue la asociación observada entre la presencia de enfermedad por CMV concomitante y la mortalidad de los pacientes; éste es el primer trabajo que identifica esta asociación. El CMV es la infección viral oportunista más común en pacientes con SIDA, siendo la retinitis por CMV la forma más frecuente de la enfermedad en la era pre HAART. Usualmente esta entidad ocurre en pacientes con recuento de linfocitos T CD4+ <50 células /mm<sup>3</sup> (Deepe, 2014). En nuestra cohorte, la forma clínica predominante fue manifiesta por compromiso gastrointestinal (81% de los casos). Se anota además, que todos los pacientes que fallecieron presentaban tal forma clínica. Estudios con autopsias de pacientes con VIH demostraron que el 81% tenían evidencia clínica o patológica de enfermedad por CMV al momento de la muerte, cifras que han disminuido en más de un 80% gracias a la terapia antirretroviral altamente efectiva (Deepe, 2014). Ya se sabe que la infección por CMV está asociada con una menor supervivencia de los pacientes con sida (Sinicco y col., 1997). El aumento de la

mortalidad en paciente ya infectados con *Histoplasma capsulatum*, no ha sido descrito previamente y podría ir en relación a los efectos que trae el virus al potenciar la cascada inflamatoria y/o a efectos sobre el sistema inmunológico; recientemente se ha descrito que la infección primaria por CMV puede limitar la producción de anticuerpos y el control de la diseminación viral (Dauby y col., 2014; Harari y col., 2004; Moss y Khan; 2004).

El análisis de esta cohorte reitera la gran importancia que tiene el uso de terapia antirretroviral en la disminución de la mortalidad de pacientes con sida e HDP (77% en sobrevivientes vs 17 % en los fallecidos). Este hallazgo ha sido reportado en otras cohortes similares en EEUU y países de Latinoamérica (Parriault y col., 2014; Velásquez y col., 2010; Wheat y col., 2000).

El diagnóstico de la histoplasmosis por el laboratorio fue realizado principalmente por medio del aislamiento en cultivo del agente causal (92%), donde las muestras más importantes fueron las de origen respiratorio, seguidas por el análisis de adenopatías. Lo anterior está relacionado con la alta frecuencia de manifestaciones respiratorias y adenopatías, 77% y 67% respectivamente, observadas en los pacientes aquí descritos. La alta positividad del cultivo encontrada en este trabajo concuerda con la sensibilidad de este método descrita en pacientes con HDP y VIH (Muñoz y col., 2010; Wheat, 2003).

Con relación a los métodos de inmunodiagnóstico, el diagnóstico mediante detección de antígenos en orina, no estuvo disponible durante gran parte del periodo de estudio, pero vale resaltar que en el 80% de los pacientes analizados utilizando antigenuria presentaron resultado positivo, lo cual concuerda con la sensibilidad reportada para este método diagnóstico (Cáceres y col., 2014).

La serología para hongos fue reactiva en el 48% de los pacientes analizados, lo que muestra un bajo rendimiento, debido a que se trata de pruebas para la detección de anticuerpos, las cuales ven afectada en su sensibilidad debido a la disfunción de las células B y de los linfocitos T CD4 inducida por el VIH en los pacientes así infectados, lo que genera resultados falsos negativos. Se conoce que la sensibilidad del método es mayor en formas crónicas de la HDP y disminuye en las formas agudas con menos de 15 días de evolución de la sintomatología (Kauffman, 2007; Wheat y col., 2000).

Los hallazgos radiológicos más frecuentes encontrados en este estudio fueron los infiltrados intersticiales y nodulares, tal como ha sido reportado previamente (Hage y col., 2008). Vale resaltar que 16% de los pacientes evaluados presentaban un patrón radiológico normal, por lo cual, ante sospecha clínica de HDP, la radiografía de tórax normal no excluye el diagnóstico.

En este estudio se observó que el uso de tratamiento antifúngico logra una disminución importante de la mortalidad (35%). Se observó una mortalidad ligeramente aumentada en pacientes que iniciaron tratamiento con anfotericina cuando se comparó con pacientes que iniciaron su tratamiento con itraconazol, lo cual podría deberse a que los pacientes que inician terapia con anfotericina B acorde con las recomendaciones internacionales, presentan formas graves de la enfermedad.

Finalmente y mediante el uso de un modelo de regresión logística binario, se lograron identificar 3 variables asociadas con la mortalidad en pacientes con sida e HDP, una como un factor de riesgo asociado a mortalidad (enfermedad por CMV) y 2 de las cuales se revelaron factores protectores (uso de terapia HAART y tratamiento con itraconazol).

Nuestros hallazgos sugieren que un tratamiento oportuno tanto para la histoplasmosis como para la infección por el VIH, además de otras coinfecciones, podrían contribuir a una disminución en la mortalidad atribuible a esta enfermedad.

## 9. Bibliografía

Arango M., Castañeda E., Agudelo Cl., De Bedout C., Agudelo CA., Tobón A. Colombian Histoplasmosis Study Group. Histoplasmosis: results of the Colombian National Survey, 1992-2008. *Biomedica*. 2011 Jul-Sep;31(3):344-56.

Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. Tercera Edición. México: McGraw-Hill; 2008. 190-199 p.

Baddley JW, Sankara IR, Rodríguez JM, Pappas PG, Many WJ Jr. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008 Oct;62(2):151-6.

Bonifaz A. *Micología Médica básica*. Cuarta Edición. Mexico: McGraw-Hill; 2012. 279-319 p.

Cáceres DH, Zuluaga A, Arango K, De Bedout C, Tobón A, Restrepo A. Diagnosis of histoplasmosis: Implementation of a medical educational program in Colombia and its Impact in detection of the mycosis. *Mycoses*. 2011;54:S2–049.

Cáceres DH, Gómez BL, Restrepo A, Tobón AM. Histoplasmosis y sida: factores de riesgo clínicos y de laboratorio asociados al pronóstico de la enfermedad. *Infectio*. 2012;16(3):44–50.

Caceres DH, Scheel CM, Tobón AM, Ahlquist Cleveland A, Restrepo A, Brandt ME, et al. Validation of a Histoplasma ELISA antigenuria test in Colombian patients with AIDS for diagnosis and follow-up during therapy. *Clin Vaccine Immunol CVI*. 2014 Sep;21(9):1364-8

Cano MV, Hajjeh RA. The epidemiology of histoplasmosis: a review. *Semin Respir Infect*. 2001 Jun;16(2):109-18.

Carmona-Fonseca J. Análisis estadístico y ecológico-epidemiológico de la sensibilidad a la histoplasmina en Colombia 1950-1968. *Antioquia Mméd* 1971;21(1):109-54.

Casotti JAS, Motta TQR, Ferreira Jr CUG, Cerutti Jr C. Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients in Espírito Santo state, Brazil: a clinical-laboratory study of 12 cases (1999-2001). *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2006 Oct;10(5):327–30.

Centers for Disease Control (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*. 1987;36(1):1S–15S.

Chang MR, Taira CL, Paniago AMM, Taira DL, Cunha RV, Wanke B. Study of 30 cases of histoplasmosis observed in the Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2007 Feb;49(1):37–9.

Colombo AL., Tobón A., Restrepo A., Queiroz-Telles F., Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. 2011 Nov;49(8):785-98.

Corti ME, Negroni R, Esquivel P, Villafañe MF. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA: análisis epidemiológico, clínico, microbiológico e inmunológico de 26 pacientes. *Enf Emerg*. 2004;6:8–15.

Couppie P, Sobesky M, Aznar C, Bichat S, Clyti E, Bissuel F, et al. Histoplasmosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome: A Study of Prognostic Factors. *Clin Infect Dis*. 2004 Jan 1;38(1):134-8

Darling ST. The morphology of the parasite (*Histoplasma capsulatum*) and the lesions of histoplasmosis, a fatal disease of tropical America. *J Exp Med*. 1909 Jul 17;11(4):515-31.

Dauby N, Kummert C, Lecomte S, Liesnard C, Delforge ML, Donner C, Marchant A. Primary Human Cytomegalovirus Infection Induces the Expansion of Virus-Specific Activated and Atypical Memory B Cells. *J Infect Dis*. 2014 May; ahead of print.

Deepe GS. *Histoplasma capsulatum*. Principles and Practice of Infectious Diseases Mandell, Douglas, and Bennett's eight edition. United States: Elsevier.; 2014. p. 2949-2962

De Francesco E, De Sousa F, Bezerra G, Fernandes C, Salani R, Ferreira M, et al. Risk factors for death in acquired immunodeficiency syndrome–associated disseminated histoplasmosis. *Am J Trop Med Hig*. 2006;74(4):600–3.

Emmons CW. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. *Public Health Rep*. 1949 Jul 15;64(28):892-6

Firnhaber C, Smeaton L, Saukila N, et al. Comparisons of anemia, thrombocytopenia, and neutropenia at initiation of HIV antiretroviral therapy in Africa, Asia, and the Americas. *Int J Infect Dis*. 2010 Dec;14(12):e1088-92

Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine (Baltimore)*. 1981 Jul;60(4):231–66.

- Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated Histoplasmosis in Patients with AIDS in Panama: A Review of 104 Cases. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 15;40(8):1199-202
- Hage C, Wheat L, Loyd J, Allen S, Blue D, Knox K. Pulmonary Histoplasmosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008 Apr;29(2):151–65.
- Hajjeh RA, Pappas G, Henderson D, Lancaster D, M. Bamberger, K. J. Skajan, et al. Multicenter Case-Control Study of Risk Factors for Histoplasmosis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons. *Clin Infect Dis*. 2001 Apr 15;32(8):1215-20.
- Harari A, Zimmerli SC, Pantaleo G. Cytomegalovirus (CMV)-specific cellular immune responses. *Hum Immunol* 2004 May;65(5):500-6.
- Huber F, Nacher M, Aznar C, Pierre-Demar M, El Guedj M, Vaz T, et al. AIDS-related *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infection: 25 years experience of French Guiana: AIDS. 2008 May;22(9):1047–53.
- Instituto Nacional de Salud. Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. Protocolo de vigilancia en salud pública tuberculosis. Versión 01. [Internet]. INS. 2014. Available from: <http://www.vigepi.com.co/sivigila/pdf/protocolos/820p%20tbc.pdf>
- Karimi K, Wheat LJ, Connolly P, Cloud G, Hajjeh RA, Wheat E, et al. Differences in Histoplasmosis in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome in the United States and Brazil. *J Infect Dis*. 2002 Dec 1;186(11):1655-60
- Kasuga T, White TJ, Koenig G, McEwen J, Restrepo A, Castañeda E, et al. Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Mol Ecol*. 2003 Dec;12(12):3383-401.
- Kauffman C. Histoplasmosis. En Dismukes W, Pappas P.C., Sobel J.D. *Medical Mycology*. Oxford University Press; 2003. p. 285–98.
- Kauffman C. Endemic Mycoses: Blastomycosis, Histoplasmosis and sporotrichosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006 Sep;20(3):645-62.
- Kauffman CA. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Jan;20(1):115–32.
- Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2008 Aug;21(4):421-5.
- Kauffman CA. Histoplasmosis. *Clin Chest Med*. 2009 Jun;30(2):217-25.
- Knox KS, Hage CA. Histoplasmosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010 May;7(3):169-72.
- Mora DJ, Barbosa dos Santos CT, Silva-Vergara ML. Disseminated histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. *Mycoses*. 2008 Mar;51(2):136–40.

Moss, P., and N. Khan. CD8+ T-cell immunity to cytomegalovirus. *Hum Immunol.* 2004 May;65(5):456-64.

Muñoz CO, Cano LE, González A. Detección e identificación de *Histoplasma capsulatum* por el laboratorio: de los métodos convencionales a las pruebas moleculares. *Infectio* 2010 Dec 2010;14(S2):S145-S158.

Negrón R. Clinical spectrum and treatment of classic histoplasmosis. *Rev Iberoam Micol.* 2000;38:159–67.

Parriault M-C, Basurko C, Melle AV, Gaubert-Maréchal E, Rogier S, Couppié P, et al. Predictive factors of unprotected sex for female sex workers: first study in French Guiana, the French territory with the highest HIV prevalence. *Int J STD AIDS.* 2014 Jul 30

Pauw BD, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2008 Jun 15;46(12):1813–21.

Pietrobon D, Negro-Marquínez L, Kilstein J, Galíndez J, Greca A, Battagliotti C. Disseminated histoplasmosis and AIDS in an Argentine hospital: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004 Mar;22(3):156-9.

Scheel CM, Samayoa B, Herrera A, Lindsley M, Benjamin L, Reed Y, et al. Development and Evaluation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay To Detect *Histoplasma capsulatum* Antigenuria in Immunocompromised Patients. *Clin Vaccine Immunol.* 2009 Jun;16(6):852–8.

Sinicco A, Raiteri R, Sciandra M, Dassio G, Bechis G, Maiello A. The influence of cytomegalovirus on the natural history of HIV infection: evidence of rapid course of HIV infection in HIV-positive patients infected with cytomegalovirus. *Scand J Infect Dis.* 1997;29(6):543–9.

Sloand E. Hematologic complications of HIV infection. *AIDS Rev.* 2005 Oct-Dec;7(4):187-96

Tobón AM, Agudelo CA, Rosero DS, Ochoa JE, De Bedout C, Zuluaga A. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 Sep;73(3):576-82.

Velásquez Uribe G, Rueda ZV, Vélez LA, Aguirre DC, Gómez- Arias RD. Histoplasmosis en pacientes con sida: Un estudio de cohorte en Medellín, Colombia. *Infectio.* 2010;14:s99–s106.

Wheat LJ, Slama T, Eitzen H, Kohler R, French M, Biesecker J. A large urban outbreak of histoplasmosis: clinical features. *Ann Intern Med.* 1981 Mar;94(3):331-7.

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).* 1990 Nov;69(6):361-74.

Wheat J. Endemic Mycoses in AIDS: a Clinical Review. *Clin Microbiol Rev.* 1995 Jan;8:146-59.

Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis.* 2000 Jun;30(6):877-81

Wheat LJ. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol.* 2003 Oct;11(10):488-94.

Wheat LJ, Freifeld A, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007 Oct 1;45(7):807-25