

SERIE DE CASOS DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES CON VIH EN LA  
E.S.E HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE  
NEIVA

GINA CATALINA TRUJILLO SILVA  
NATALIA MOTTA ARDILA  
STEFANNY ANTURI QUESADA  
WILSON ANDRÉS ROJAS HERRERA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA  
2021

SERIE DE CASOS DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES CON VIH EN LA  
E.S.E HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE  
NEIVA

GINA CATALINA TRUJILLO SILVA  
NATALIA MOTTA ARDILA  
STEFANNY ANTURI QUESADA  
WILSON ANDRÉS ROJAS HERRERA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico (a).

Asesores:

DIEGO FERNANDO SALINAS CORTES  
Médico Cirujano  
MD. Internista Infectólogo

GILBERTO MAURICIO ASTAIZA ARIAS  
Médico Cirujano  
MD. Magister en educación y desarrollo comunitario  
PhD. en Salud Pública.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA  
2021

Nota de Aceptación

Aprobado

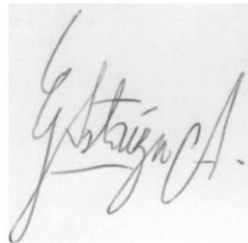
---

---

---

Gilberto Mauricio Astaiza Arias

Presidente del Jurado



---

Jurado

Neiva, 1 septiembre del 2021.

## DEDICATORIA

A nuestras familias por el apoyo y comprensión.

A nuestros asesores por la paciencia y dedicación.

A nuestros pacientes, porque sin ellos no existiría nuestra profesión.

Gina Catalina

Natalia

Stefanny

Wilson Andrés

## AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

A los profesores y médicos del Hospital Universitario “Hernando Moncaleano Perdomo” de Neiva, por su guía y colaboración en el desarrollo de este proyecto.

A los docentes DIEGO FERNANDO SALINAS CORTES, MD. Internista Infectólogo y GILBERTO MAURICIO ASTAIZA ARIAS, MD, Mg, PhD Salud Pública, asesores de esta investigación por sus valiosos aportes.

A los pacientes del Hospital Universitario “Hernando Moncaleano Perdomo” de Neiva, que participaron con sus historias clínicas en el desarrollo de esta investigación.

A los empleados de archivo y oficina de educación médica del Hospital Universitario “Hernando Moncaleano Perdomo”, quienes colaboraron en la búsqueda de la información.

A todos, Mil Gracias...

## CONTENIDO

	Pág
INTRODUCCION	14
1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	16
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
3. JUSTIFICACION	29
4. OBJETIVOS	31
4.1. OBJETIVO GENERAL	31
4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	31
5. MARCO TEORICO	32
6. HIPOTESIS	47
7. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	48
8. DISEÑO METODOLOGICO	55
8.1. TIPO DE ESTUDIO	55
8.2. POBLACION Y MUESTRA	55
8.3. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	56
8.4. TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS	56
8.5. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS	57
8.6. PLAN DE TABULACION Y ANALISIS DE DATOS	58
8.7. CONSIDERACIONES ETICAS	58
9. RESULTADOS	62
10. DISCUSION	70
11. CONCLUSIONES	76
12. RECOMENDACIONES	80
BIBLIOGRAFIA	81
ANEXOS	88

## LISTA DE TABLAS

		Pág
Tabla 1	Enfermedades oportunistas notificadas en los casos de VIH/sida, Colombia, 2018.	25
Tabla 2	Sistema de clasificación de VIH del CDC según el conteo de linfocitos T CD4+ o el porcentaje de linfocitos totales.	37
Tabla 3	Comparación entre las categorías clínicas y el conteo de CD4+.	38
Tabla 4	Porcentajes de sensibilidad de las pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico convencional de histoplasmosis de acuerdo con la forma clínica de la micosis.	43
Tabla 5	Características sociodemográficas. Pacientes con VIH e histoplasmosis, HUHMP, 2013-2019.	63
Tabla 6	Variables asociadas a VIH. Pacientes con VIH e histoplasmosis, HUHMP, 2013-2019.	64
Tabla 7	Manifestaciones clínicas. Pacientes con VIH e histoplasmosis, HUHMP, 2013-2019.	65
Tabla 8	Características de laboratorio. Pacientes con VIH e histoplasmosis, HUHMP, 2013-2019.	67
Tabla 9	Tratamiento farmacológico. Pacientes con VIH e histoplasmosis, HUHMP, 2013-2019.	68

## LISTA DE FIGURAS

		Pág
Figura 1	Pacientes con VIH e histoplasmosis: Relación hombre mujer, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, 2013- 2019.	62



## LISTA DE ANEXOS

		Pág
Anexo A.	Cronograma del proyecto.	89
Anexo B.	Presupuesto y recursos.	90

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El *Histoplasma Capsulatum* es un hongo dimorfo causante de una micosis sistémica endémica en América que se manifiesta generalmente de forma oportunista en el 27% de las veces en pacientes con VIH, con una tasa de mortalidad entre el 20 al 40%.

**OBJETIVO:** Describir las características epidemiológicas, clínicas y desenlace clínico en pacientes con infección por VIH con diagnóstico de histoplasmosis en la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2013 y el 30 de junio del 2019.

**MATERIALES Y METODOS:** Se realizó un estudio observacional, de serie de casos de pacientes que viven con VIH que fueron diagnosticados con Histoplasmosis durante su estancia en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Huila durante el periodo de tiempo comprendido entre 1 de enero de 2013 y 30 de junio del 2019.

**RESULTADOS:** De 194 pacientes con VIH, 12 cumplieron con los criterios de inclusión. La relación hombre mujer fue de 3 a 1 y la edad promedio de 36 años. La totalidad que consultaron fueron hospitalizados, 9 conocían su infección por VIH y de estos solo 3 recibía terapia antirretroviral. Transcurrieron aproximadamente 3,6 años desde el diagnóstico de VIH hasta la infección por *Histoplasma*. La media de linfocitos CD4 fue de 68,16 células/ $\mu$ L y de carga viral 122 523,33 copias/ml. El síntoma más predominante de consulta fue fiebre, seguido de diarrea, vómito, dolor abdominal y pérdida de peso. La enfermedad oportunista concomitante más frecuente fue tuberculosis. El método diagnóstico más usado fue el examen directo mediante histopatología con tinción PAS. Solo un paciente falleció por insuficiencia respiratoria aguda.

**CONCLUSIONES:** Se encontró relación de las características epidemiológicas con otros estudios de Colombia. Se determinó que un factor protector es el tratamiento

adecuado con antirretrovirales, que evita tener pacientes inmunocomprometidos susceptibles a infecciones oportunistas, puesto que un bajo conteo de linfocitos CD4+ y elevada carga viral, representan un factor de riesgo para adquirir histoplasmosis. El cuadro clínico tanto de la forma localizada y diseminada demostró síntomas similares. El tratamiento inicial de primera línea fue la Anfotericina B. Adicionalmente, la gran ocurrencia de infecciones concomitantes resalta la importancia de realizar exámenes minuciosos en los pacientes VIH positivo con histoplasmosis, para brindarles un tratamiento que abarque adecuadamente todas sus comorbilidades. Debido a la dificultad para evaluar la mortalidad y al ser nuestro estudio una serie de casos se hace imperioso investigar más en nuestra región sobre esta infección.

**PALABRAS CLAVE:** Serie de casos, *Histoplasma capsulatum*, Virus de la inmunodeficiencia humana, Linfocitos T CD4+, Carga viral.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** *Histoplasma Capsulatum* is a dimorphic fungus that causes an endemic systemic mycosis in America, that frequently manifests itself opportunistically in 27% of the time in patients with HIV, with a mortality rate between 20 and 40%.

**OBJECTIVE:** To describe the epidemiological, clinical and outcome in patients with HIV infection with a diagnosis of histoplasmosis at the E.S.E Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital in the period between January 1, 2013 and June 30, 2019

**MATERIALS AND METHODS:** An observational, serial case study of patients living with HIV infection who were diagnosed with Histoplasmosis during their stay at the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital in the city of Neiva, Huila during the period of time between January 1, 2013 and June 30, 2019.

**RESULTS:** Of 194 patients with HIV, 12 met the selection criteria and had a diagnosis of histoplasmosis confirmed by laboratory testing. The male to female ratio was 3 to 1 and the average age of 36 years. The totality they consulted were hospitalized, 9 knew their HIV infection and of these only 3 received antiretroviral therapy. Approximately 3.6 years elapsed from the diagnosis of HIV to histoplasma infection. Upon admission, the average CD4 lymphocyte was 68.16 cells /  $\mu$ L and viral load 122 523.33 copies / mL. The most predominant consultation symptom was fever, followed by diarrhea, vomiting, abdominal pain and weight loss. The most frequent concomitant opportunistic disease was tuberculosis. The usual anatomical location of the samples was urine, intestinal mucosa and lymph node. The most commonly used diagnostic method was direct examination by histopathology with PAS staining. All cases received antifungal treatment with Amphotericin B, being the induction drug. The hospital stay was between 36.6 days and only one patient died from acute respiratory failure.

**CONCLUSIONS:** The study showed a relationship between epidemiological characteristics and other studies in Colombia was found. It was determined that a

protective factor is adequate treatment with antiretrovirals, which avoids having immunocompromised patients susceptible to opportunistic infections, since a low CD4 + lymphocyte count and a high viral load represent a risk factor for acquiring histoplasmosis. The clinical picture of both the localized and disseminated form demonstrated similar symptoms. The initial first-line treatment was Amphotericin B. Additionally, the great occurrence of concomitant infections highlights the importance of thorough examinations in HIV positive patients with histoplasmosis, to provide them with a treatment that adequately covers all their comorbidities. Due to the difficulty in assessing mortality and being our study a series of cases it is imperative to investigate more in our region about this infection.

Key words: case series, *Histoplasma capsulatum*, Human immunodeficiency virus, T CD4 + lymphocytes, Viral load.

## INTRODUCCIÓN

El *Histoplasma capsulatum var. capsulatum* es un hongo dimórfico causante de una micosis sistémica que afecta el sistema reticuloendotelial. Colombia y la región del Centro y resto de Sur América constituyen áreas endémicas, debido a las condiciones climáticas y geográficas que favorecen el crecimiento del hongo [1,2]. Presenta una incidencia de hasta 27% en pacientes con VIH, y constituye una patología definitoria de SIDA [3]. En estos casos, resultan especialmente relevantes las formas diseminadas que pueden afectar prácticamente cualquier órgano y causar la muerte [4].

Existe cierta dificultad en cuanto a la sospecha clínica de histoplasmosis en pacientes con VIH, que los lleva a recibir tratamientos empíricos, confusión con otros oportunistas como tuberculosis (TBC), diagnóstico tardío por la falta de laboratorios implementados y retraso en el inicio del tratamiento antifúngico, además de las complicaciones asociadas a las formulaciones lipídicas de anfotericina B en las fases tardías [4].

En Colombia existen datos limitados respecto a la descripción de la enfermedad. Nuestro objetivo fue realizar un estudio observacional de tipo descriptivo de una serie de casos, a través de la revisión documental de historias clínicas, se pretenden recolectar las variables y de esta manera observar el comportamiento en el abordaje, diagnóstico y tratamiento de la infección de la experiencia obtenida en la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo del municipio de Neiva mediante una serie de casos de los pacientes con VIH e histoplasmosis atendidos allí, en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2013 y el 30 de junio del 2019. Los resultados de nuestra investigación demostraron ser limitados al ser una serie de casos con 12 pacientes, sin embargo, la incidencia de la coinfección VIH – histoplasmosis fue de 6,1% similar al 5,9% informado en Colombia [5] , el sexo

masculino continúa siendo el más comprometido, de los pacientes diagnosticados solo el 25% estaban recibiendo terapia antirretroviral, en promedio pasaron 3 años y 6 meses desde el diagnóstico de VIH hasta adquirir la histoplasmosis, lo cual nos habla de largos periodos de tiempo desde la inmunosupresión que estaría relacionado con una baja media del conteo de linfocitos CD4 al ingreso de los pacientes al servicio de urgencias que fue de 68,16 células/  $\mu$ L (DE 64,7) y de carga viral 122 523,33 copias/ mL (RIQ 136 407,25), considerando esto un factor de riesgo. La forma de presentación más usual de la histoplasmosis fue diseminada, los síntomas clínicos predominantes en la consulta fue fiebre con 91,7%, seguido de síntomas gastro intestinales y pérdida de peso respectivamente, siendo congruentes con los datos aportados para Latinoamérica. Adicionalmente, el cuadro hemático mostro, el 91,6% se encontraron cursando con anemia, prevalencia de bicitopenia o pancitopenia. Así mismo el tratamiento inicial de primera elección fue con Anfotericina B, así como la terapia continuada con itraconazol o fluconazol. La mortalidad intrahospitalaria solo se presentó en un caso durante el periodo agudo de la enfermedad.

## 1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Desde la descripción original en 1981 de un grupo inusual de casos de neumonía en hombres previamente sanos que tenían relaciones homosexuales, se han logrado avances importantes en la comprensión de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y de la progresión al estadio final del Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida SIDA, incluyendo las infecciones oportunistas que lo determinan, dentro de ellas, la histoplasmosis [6].

La primera descripción de un caso de histoplasmosis fue hecha a principios del siglo pasado (1906), por el médico Samuel Darling a partir de la necropsia de un hombre de 27 años, que trabajaba en las obras de construcción del canal de Panamá. Más adelante el mismo Darling aisló a *Histoplasma capsulatum* como el agente causal (6), no obstante, sus descripciones tenían varios defectos, pues consideró el microorganismo como un protozoo y asoció la enfermedad a Leishmaniasis [7]. No fue hasta seis años después que *H. capsulatum* se clasificó como un hongo promotor de una infección independiente [8].

En 1985, el Centro para el Control de Enfermedades CDC amplió su definición de caso de SIDA para incluir pacientes con histoplasmosis diseminada confirmada y evidencia serológica de infección con el virus de la inmunodeficiencia humana [7]. A partir de esta definición, diversos investigadores se propusieron a la tarea de documentar casos de pacientes con estas características.

Una de las primeras publicaciones se realizó en Houston, Texas en 1988, mediante la caracterización de 48 pacientes portadores de VIH que desarrollaron un cuadro clínico sospechoso para histoplasmosis, posteriormente confirmada por métodos de



cultivo e histopatología. El objetivo, describir la forma diseminada de la enfermedad, teniendo en cuenta la insuficiencia de estudios previos y la presentación creciente de esta coinfección en Estados Unidos, además de evaluar la eficacia de la terapia antimicótica [8].

Esta serie de casos encontró que, de 48 hombres y 3 mujeres, la fiebre, pérdida de peso y esplenomegalia fueron los signos y síntomas de presentación más comunes; un tercio de los pacientes tenían alteraciones hematológicas (trombocitopenia y anemia); y la mitad presentaba infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. Además, en casi tres cuartos de los pacientes la histoplasmosis diseminada fue la manifestación inicial de la infección por VIH y los pacientes que menos respuesta tuvieron a la terapia farmacológica fueron aquellos con mayor permanencia en el tiempo de estado inmunológico deteriorado [8].

A partir de estos hallazgos, se concluyó que la histoplasmosis diseminada es a menudo el primer signo de inmunodeficiencia en pacientes con VIH/SIDA y debe descartarse ante la problemática que genera un diagnóstico tardío.

La gran mayoría de publicaciones respecto a la asociación de histoplasmosis y VIH se concentran en Norte, Centro y Sur América, debido a las condiciones ambientales y geográficas que favorecen el crecimiento del hongo, y la alta prevalencia de VIH en estas regiones. Sin embargo, también en Asia y África existen áreas endémicas, mientras que en Europa los casos corresponden a migraciones, principalmente[9].

En África, los casos reportados de histoplasmosis varían, existiendo una dualidad entre la Histoplasmosis africana, debida a *Histoplasma capsulatum* variedad

Duboisii, con características particulares, poca asociación a inmunodeficiencias y presentación casi que restringida a este continente, y la Histoplasmosis clásica por *Histoplasma capsulatum* variedad *Capsulatum*, especialmente asociada a VIH[10]. Existen limitadas publicaciones acerca de esta última en el continente africano. La publicación más representativa, fue realizada en 1991 en Costa de Marfil con el objetivo de evaluar la mortalidad asociada, las patologías subyacentes y los recuentos de linfocitos T CD4 + en pacientes con VIH, variables que no se habían evaluado previamente en un estudio representativo.

Se realizó una cohorte prospectiva en la que se siguieron en total 2700 pacientes diagnosticados con VIH. De estos, el 38% murió (mediana de supervivencia de una semana). El estudio postmortem demostró que la tuberculosis, la bacteriemia (predominantemente bacilos gramnegativos) y la toxoplasmosis cerebral causaron el 53% de las muertes, mientras que *H. capsulatum* var. *capsulatum* estuvo presente en el 2% de las autopsias.

La mediana del recuento de linfocitos T CD4 + en los fallecidos fue  $<90 \times 10^6 / l$ . Se concluyó que la histoplasmosis es una causa subestimada de mortalidad en VIH y requiere énfasis en su reconocimiento y atención[11].

También en África, se han publicado principalmente revisiones acerca de la presentación de histoplasmosis en pacientes con VIH. En el 2017, a través de búsquedas en plataformas locales e internacionales, se buscó resaltar las brechas de conocimiento con respecto a los aspectos epidemiológicos, diagnósticos (clínicos y de laboratorio) y terapéuticos de la histoplasmosis en pacientes infectados y no infectados por el VIH en África.

Se encontró que en las últimas seis décadas (1952–2017) se han informado 470 casos de histoplasmosis, de los cuales los pacientes infectados por el VIH representan el 38% (178). *Histoplasma capsulatum* var. *Capsulatum* estuvo presente en 185 casos: solo en el sur de África se diagnosticaron 119 casos, con un 80% (95) en pacientes infectados por el VIH. Se halló una fuerte asociación entre estos pacientes y el contacto con gallineros y el común denominador fue un cuadro respiratorio y febril agudo.

En la mayoría de los casos reportados en África, el diagnóstico de histoplasmosis se realizó por cultivo e histología; solo en cinco países (Tanzania, Benin, Sudáfrica, Egipto y Uganda) se informó que la serología se usaba para hacer un diagnóstico, además, en tres de los casos, las muestras se procesaron en países occidentales. Asimismo, se señalaron buenas respuestas (> 50%) y curación en casos VIH positivos diseminados, principalmente con anfotericina B y dosis altas de itraconazol[12].

Si bien África es uno de los continentes con mayor prevalencia de VIH/SIDA en el mundo, carece de estudios que permitan ahondar más en la caracterización de sus pacientes con infecciones oportunistas como la histoplasmosis. Es imperativo que se realicen esfuerzos concertados para abordar esto y también es importante que los médicos fuera de las regiones endémicas reconozcan esta enfermedad y cómo manejarla. Esto es particularmente importante en vista de los patrones migratorios de los africanos.

En Asia, se conocen aún menos publicaciones de la asociación de Histoplasmosis con VIH. En Julio del 2019, se publicó una revisión sistemática de casos de todas las formas de enfermedad de histoplasmosis en el sudeste asiático, que concluyó que un total de 407 casos fueron contraídos en el sureste asiático hasta el 2018. De

estos, solo 117 se asociaron a VIH. Datos demográficos y clínicos fueron mínimos, y solo se dispone de series de casos que describan estas características en el continente asiático (excepto en India, que se incluye a menudo en estudios africanos) [13].

Sin duda, América Latina es una de las principales fuentes de información del tema de Histoplasmosis en VIH. Poco después de que el CDC incluyera la infección diseminada por histoplasmosis dentro de los criterios para SIDA, entre noviembre de 1985 y mayo de 1989, en Antioquia (Colombia), se diagnosticaron 136 pacientes con VIH. Se realizó una serie de casos, publicada en 1990, de 11 de estos pacientes, los cuales desarrollaron un cuadro clínico compatible con una infección micótica oportunista, histoplasmosis o criptococosis [5].

Se describieron el sexo, edad, forma de contagio del VIH e historia sexual de cada uno de los casos. Respecto a la histoplasmosis, se expuso: que fue comprobada por laboratorio en siete casos (63.6%), que para el diagnóstico se usaron el examen directo con tinción de Wright y el cultivo, tomados de esputo, exudado de lesiones en piel y mucosas, LCR, sangre y orina, y que se usaron pruebas serológicas como anticuerpos contra *H. capsulatum* en LCR y suero.

Se reconocieron los principales síntomas (fiebre, astenia y pérdida de peso, tos, expectoración, disnea, diarrea, linfadenopatías y lesiones de piel), así como hallazgos radiológicos anormales en pulmones. Además, se documentaron dos pacientes con meningitis por histoplasma y cinco pacientes infectados con histoplasma que fallecieron.

De la misma forma, en Perú se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el que se obtuvo el registro informático de pacientes con infección por VIH diagnosticados con histoplasmosis diseminada, durante el período 1996-2014. Se describieron las características clínicas, epidemiológicas, de tratamiento y de resultado. Encontraron 27 pacientes, de los cuales 25 eran hombres. La edad media fue de 36,7 años ( $\pm$  9,4 años). Dieciséis pacientes (59,3%) tenían histoplasmosis como enfermedad definitoria del SIDA.

La mediana del recuento de CD4 fue de 65 células / mm<sup>3</sup>. Solo 7 (25,9%) recibieron terapia antirretroviral combinada en el momento del diagnóstico. La presentación clínica más frecuente fue fiebre (66,7%), diarrea crónica (40,7%) y linfadenopatía (33,3%). El diagnóstico se realizó principalmente por histopatología. Seis (22,2%) pacientes murieron en la etapa aguda de la enfermedad [14].

En Argentina, se llevó a cabo un estudio similar al mencionado anteriormente. De la búsqueda retrospectiva de todos los casos de pacientes con histoplasmosis diseminada y serología positiva para VIH ingresados en un hospital de tercer nivel, de 2011 a 2017, se obtuvieron 37 pacientes. Con una edad media de 41 años, 67,6% eran hombres. El 43,2% de los pacientes no sabía su serología en forma previa a la consulta por histoplasmosis. La mediana del recuento de LT CD4 fue de 19 céls/uL. Los principales síntomas fueron fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, síntomas respiratorios, manifestaciones cutáneas, manifestaciones mucosas y síntomas digestivos. La anemia fue el hallazgo de laboratorio más frecuente. El diagnóstico se hizo mediante lavado broncoalveolar, muestra de mucosa, hemocultivos y biopsias de intestino delgado y ganglios linfáticos[15].

De manera más reciente, también en Colombia, se publicó una serie de casos de pacientes con diagnóstico de histoplasmosis manejados en un Hospital Universitario

entre enero de 2012 y diciembre de 2016. De 34 pacientes encontrados 25 eran VIH +. Al igual que en los estudios anteriores realizados en Latinoamérica, se describieron las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas, con resultados similares (predominio del sexo masculino, edad cercana a los 40 años, fiebre como síntoma predominante). Dentro de los pacientes con diagnóstico de VIH, la histoplasmosis fue la manifestación inicial de la enfermedad en el 60% de los casos, y fueron los pacientes más sintomáticos. Solo el 36% de los casos con VIH se encontraban en tratamiento antirretroviral. Esta publicación, además menciona el antígeno urinario como el principal método diagnóstico de histoplasmosis, en el 92.8% de los casos [4].

A nivel local, en Neiva, se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de VIH/SIDA e infecciones oportunistas durante 2007 a 2012 en el Hospital Universitario de Neiva, Colombia. Un total de 286 pacientes cumplieron los criterios de selección. Se describieron las variables de edad, sexo, diagnóstico previo de VIH y acceso a la terapia antirretroviral de gran actividad TARGA, paraclínicos y cuadro clínico de ingreso y comorbilidades.

El promedio de edad fue de 38,6 años; el 72,7% fueron hombres; el 76,5% tenían diagnóstico de VIH previo al ingreso y el 45,6% no recibían TARGA. Al ingreso, el 39% de los pacientes presentaban leucopenia, el 15%, falla renal, el 70%, conteos de linfocitos TCD4+ < 200 cel/mm<sup>3</sup>, y el 64%, viremia > 100.000 copias/mm<sup>3</sup>. Los diagnósticos de egreso más frecuentes fueron toxoplasmosis cerebral (52%), candidiasis mucocutánea (35%) y tuberculosis (31%). Respecto a la histoplasmosis, solo se menciona en cuanto a que 33 pacientes la tuvieron como diagnóstico al egreso (11.5%). La mortalidad hospitalaria fue del 13% [16].

Si bien se han publicado diversos estudios acerca de la presentación de histoplasmosis en pacientes con VIH en diferentes países, es importante reconocer que las publicaciones mencionadas fluctúan en diferentes elementos [11, 13-15]. Sobre todo, incluso dentro de un mismo continente, las formas de establecer el diagnóstico difieren de una publicación a otra y por lo tanto resulta difícil realizar una conclusión general respecto a ello [14, 15]. Tal vez, sea esto debido a la falta de publicaciones más recientes que permitan ver la histoplasmosis y el VIH con una perspectiva más actualizada.

De igual forma, los artículos que existen no son muy claros en presentar todas las variables que podrían estar asociadas a la coinfección y que constituyen bases para generar posibles hipótesis, como por ejemplo carga viral y recuento de leucocitos CD4+ [11- 16]. Aunque todos los estudios buscan determinar las características sociodemográficas, se quedan cortos en la presentación organizada de variables sobre todo paraclínicas, de las que podrían surgir relaciones factibles de investigar en un estudio analítico, y por qué no experimental.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a través de su entrada por vía hemática, sexual o materna, infecta a las células del sistema inmunitario, alterando o anulando su función. La infección produce un deterioro progresivo del sistema inmunitario, con la consiguiente "inmunodeficiencia" que crea el ambiente propicio para que entidades oportunistas (EO) invadan los diferentes sistemas, generando incluso la muerte. Actualmente continúa siendo uno de los mayores problemas para la salud pública mundial y ha cobrado ya más de 35 millones de vidas [17,18].

De acuerdo con la ONU/SIDA, 37,9 millones de personas en el mundo convivían con el virus de inmunodeficiencia humana adquirida para el 2018 y más de 700.000 personas fallecieron a causa de enfermedades oportunistas (EO) relacionadas con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida- SIDA durante el mismo año[18].

En Colombia, en el 2018 se reportaron 14 411 casos de VIH (1 101 casos más que en 2017) con una incidencia de 28,1 casos por cada 100 000 habitantes. Se presentaron 1152 muertes en las personas con diagnóstico de VIH, de las cuales el 30.6% correspondieron a muerte por EO. Los datos de mortalidad por SIDA para el 2018 en el país son desalentadores, existiendo una variación mínima respecto al año anterior [19].

Las EO fueron las primeras manifestaciones clínicas que alertaron a la comunidad médica sobre la existencia del SIDA y son el resultado de inmunodepresión severa. Se consideraron entonces condiciones para definir el SIDA y hoy siguen siendo una causa muy importante de mortalidad en pacientes con VIH a pesar de las significantes reducciones de la morbimortalidad secundarias a la disponibilidad de



la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) [7]. La histoplasmosis diseminada hace parte del grupo de EO definitorias de SIDA [20].

Hasta la aparición del SIDA, la infección diseminada por *H. capsulatum* era una enfermedad muy poco común que se limitaba a ciertas regiones endémicas [2]; desde entonces, es una complicación frecuente y grave en pacientes infectados por VIH, y a nivel mundial, la incidencia en esta población se estima entre el 2 y el 8% y es la entidad definitoria del SIDA en 50-75% de los casos de VIH, desarrollándose habitualmente en hombres con menos de 150 CD4/ ml que no reciben tratamiento farmacológico antirretroviral[4,15,20–24].

Las publicaciones en distintos países, incluyendo Colombia, reconocen que los síntomas más comunes de la enfermedad clínicamente diseminada varían considerablemente: fiebre (8,6- 94%), pérdida de peso (14- 83%), astenia (21- 52%) y anorexia (3- 49%). Al examen físico se pueden encontrar adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia, además de lesiones de piel polimorfas que predominan en cara y tronco hasta en el 86% de casos o incluso estar completamente ausente, todo lo que hace el diagnóstico de la histoplasmosis un reto para el clínico, aún más en un paciente fisiopatológicamente distinto como los son los pacientes con VIH [21,24].

Tabla 1. Enfermedades oportunistas notificadas en los casos de VIH/sida, Colombia, 2018

<b>Enfermedad oportunista</b>	<b>Casos</b>
Síndrome de emaciación	422
Candidiasis esofágica	399
TBC pulmonar	296
Neumonía por <i>Pneumocistis</i>	213

Toxoplasmosis cerebral	202
CD4	198
Encefalopatías	145
Neumonía recurrente	124
Candidiasis de las vías aéreas	112
Hepatitis B	87
TBC extrapulmonar	86
Sarcoma de Kaposi	75
Criptococcosis extrapulmonar	67
Herpes Zóster	63
Meningitis	45
Citomegalovirus	40
Linfoma inmunoblástico	32
Septicemia recurrente	29
Histoplasmosis diseminada	23
Hepatitis C	19
Criptosporidiasis crónica	18
Retinitis por citomegalovirus	17
Histoplasmosis extrapulmonar	16
Isosporidiasis crónica	16
Cáncer cervical invasivo	15
Linfoma de Burkitt	14
Leucoencefalopatía multifocal	14
Coccidioidomicosis	11

*Fuente: SIVIGILA- Instituto Nacional de Salud*

Asimismo, los hallazgos de laboratorio son múltiples e inespecíficos, puede existir o no pancitopenia (cuando existe compromiso de médula ósea), elevación de las enzimas hepáticas, sobre todo FA y GGT, aumento de LDH y ferritina

sérica[7,20,24] El diagnóstico, varía de una publicación a otra, e incluye histopatología, cultivo, antígeno en orina y otras pruebas serológicas [20], por lo que no existe un consenso respecto al abordaje de la histoplasmosis diseminada en los pacientes con VIH.

Para el caso de Colombia, la histoplasmosis no se incluye en las patologías de reporte obligatorio ante el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA)[25] , lo cual hace que exista una carencia de información al respecto, por lo que es de gran importancia realizar una caracterización de dicha patología para el contexto regional, que se pueda extrapolar a la problemática nacional.

Así mismo, no existen cifras nacionales respecto al impacto en los gastos en salud que genera el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la histoplasmosis en cualquiera de sus formas. No obstante, se reporta que el 87% de los casos en Colombia provienen de los 3 principales departamentos del país (Antioquia, Valle y Cundinamarca), mismos que cuentan con una mayor inversión en recurso humano capacitado y recursos económicos en salud, principalmente en lo que corresponde a enfermedades infecciosas[26].

De igual forma, no se ha determinado los efectos finales a nivel individual y colectivo que produce la histoplasmosis en los pacientes con VIH, más allá de la estimación de la mortalidad, que oscila entre tasas de mortalidad tan altas como de 12 a 23 % en Norteamérica y de 19 a 39 % en Suramérica [25].

Dentro de la limitada información relacionada con la histoplasmosis en los pacientes con VIH, el Informe de Evento para VIH/SIDA del Instituto Nacional de Salud de Colombia para el 2018, reportó que las enfermedades oportunistas más frecuentes en los casos notificados de VIH fueron: síndrome de emaciación y candidiasis esofágica, mientras que la histoplasmosis diseminada se ubicó en el puesto 19 (Tabla 1) [19].

En el departamento del Huila solo existe una publicación que describe la incidencia de histoplasmosis en el 11% de los pacientes con VIH. No obstante, al igual que el Instituto Nacional de Salud, no detalla las características de esta coinfección para poder concluir un patrón de presentación en los pacientes con la coinfección en esta región del país y de este modo colaborar con la sospecha y aproximación diagnóstica [16].

Siendo así, el estudio se llevará a cabo en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP), centro hospitalario público ubicado en la ciudad de Neiva, y considerado el más importante de la región sur del país. Este es el principal centro de prácticas e investigación para los estudiantes de la facultad de salud de la Universidad Surcolombiana y recibe un gran flujo de pacientes al año, procedentes de todo el departamento del Huila, y adicional a este, de los departamentos de Caquetá, Putumayo, Cauca y Tolima. Con la cobertura aproximada de 4.806.400 habitantes [19], constituye el lugar más representativo del sur del país en cuanto a atención en niveles avanzados de complejidad, con la capacidad de captar y atender a los pacientes con VIH e histoplasmosis y de esta manera permite responder ¿Cuáles son las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de la histoplasmosis en pacientes con VIH en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva del 2013 al 2018?

### 3. JUSTIFICACIÓN

La histoplasmosis es una enfermedad cosmopolita que se presenta más a menudo en inmunosuprimidos, especialmente en aquellos que padecen el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por lo que desde 1987 es aceptada como enfermedad marcador de síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA)[15], se calcula que aproximadamente el 90% de los casos de histoplasmosis diseminada está asociada a este síndrome [4].

En los últimos cinco años la incidencia de esta micosis ha aumentado a escala mundial y el comportamiento ha cambiado a lo largo del tiempo, ya que antes tenía mayor prevalencia en la zona rural, mientras que hoy en día ha mostrado un predominio fundamentalmente en las zonas urbanas. Esta enfermedad es especialmente endémica en América; por ejemplo, en Brasil la prevalencia varía del 26% al 93,2% dependiendo de la zona geográfica y en Panamá y Venezuela es del 42,5% y 50%, respectivamente [27]. Sin embargo, hay pocos estudios publicados en la literatura latinoamericana y regional que clarifiquen sus características clínicas, su desenlace y frecuencia.

En Colombia, al ser una enfermedad sin notificación obligatoria [28] se desconoce la incidencia real y se carece de estudios relevantes de caracterización clínica y epidemiológica, ya que es una enfermedad subdiagnosticada por la clínica inespecífica que puede llegar a ser mortal si no se diagnostica y se le da el tratamiento oportuno. En nuestro departamento y municipio se han realizado estudios de enfermedades oportunistas pero no específicamente sobre histoplasmosis por este motivo se decide investigar una serie de casos que facilite el análisis del comportamiento de esta enfermedad ya que este tipo de estudios ayudan en la guía en el manejo de los pacientes, la ejecución de análisis de datos

y la interpretación de los desenlaces resulta fácil, permiten hacer un fondo común de datos de casos a partir de múltiples centros de afecciones menos comunes, tienen impacto significativo en literatura médica y estos también incentivan a los futuros investigadores a realizar estudios prospectivos y experimentales sobre el tema para poder realizar un diagnóstico oportuno y eficaz[14].

Es necesario tener en cuenta el valor clínico y epidemiológico que se espera de esta investigación debido a que, con los resultados obtenidos a lo largo de su desarrollo, se pueden plantear y describir nuevos puntos de partida a tener en cuenta concernientes a la patología en estudio para la región Surcolombiana. El anterior análisis se tiene proyectado sirva como herramienta para la elaboración de una guía práctica clínica para el diagnóstico médico asertivo, brindando a nuestro departamento estadísticas locales sobre el comportamiento de esta enfermedad; además, se constituirá en un valioso logro para el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y para nuestro municipio en el establecimiento de estrategias de manejo de la histoplasmosis, coadyuvando a su vez con el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar las características sociodemográficas, clínicas y desenlace clínico en pacientes con infección por VIH con diagnóstico de histoplasmosis en el municipio de Neiva mediante el periodo comprendido entre 1 de enero del 2013 y el 30 de junio del 2019.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con infección de VIH con diagnóstico de histoplasmosis.
- Identificar el cuadro clínico que predispone al paciente con VIH y con diagnóstico de histoplasmosis a consultar al servicio de urgencias.
- Identificar las variables paraclínicas relacionados con la infección por histoplasmosis en los pacientes con VIH.
- Establecer el desenlace clínico de pacientes hospitalizados con infección por VIH e histoplasmosis.

## 5. MARCO TEÓRICO

La histoplasmosis es una infección causada por un hongo dimorfo de *Histoplasma capsulatum*. [29]. Este dimorfismo es considerado un factor de virulencia ya que le permite adaptarse a diferentes condiciones ambientales por medio de la expresión de genes específicos, cuyo fin es la supervivencia y colonización para el desarrollo de la enfermedad. [24,30,31].

La forma miceliar de este hongo es saprofita-geofílica [31], permitiendo que se encuentre en el medio ambiente, especialmente en el suelo que contiene grandes cantidades de excremento de pájaros y murciélagos [30,32], así como también, en recintos o lugares cerrados como minas, cuevas, pozos, casa o construcciones abandonadas. [4,30,31].

Esta patología infecciosa se encuentra distribuido en todo el mundo excluyendo a la Antártida, y mayor presentación de casos asociados a las zonas aledañas a los valles de los ríos. Teniendo mayor riesgo de presentación en aquellas actividades en las cuales se exponen las personas a la alteración del suelo o en las áreas donde habitan los murciélagos y las aves. Se han informado brotes asociados a visitas a cuevas, principalmente países de América Central y del Sur [30]; otros lugares donde también se han reportado casos provienen de las cercanías de los ríos Ohio y Mississippi, así como África, Australia y Asia. [32].

La transmisión se lleva a cabo por la inhalación de la fase miceliar o también llamadas esporas que provienen de las zonas contaminadas [4,32], después de que las esporas ingresan a los pulmones, con ayuda de la temperatura corporal se crea



un ambiente favorable para transformarse en levadura y es así como está viaja a los ganglios linfáticos y puede diseminarse a otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo.[4,15] Cualquier persona puede contraer histoplasmosis, sin embargo, la gran mayoría que entra en contacto con el hongo no adquieren la enfermedad. Así mismo, ciertos grupos poblacionales tienen mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad; entre las poblaciones de riesgo, sobresalen aquellas que se encuentran en los extremos de la vida, niños y adultos mayores de 55 años, y aquellas que personas que tienen inmunodeficiencias entre las que encontramos pacientes con VIH/SIDA, pacientes a quienes se les a realizado algún trasplante de órgano y aquellos que estén bajo medicación con corticoides o inhibidores del TNF [25,32].

En América Latina es la infección oportunista más común en las personas con VIH/SIDA y así mismo tiene una tasa de mortalidad que se encuentra entre 20 a 40%.[25,30].

Para determinar la función inmunitaria se mide el recuento de linfocitos CD4, y se considera que es deficiente cuando deja de cumplir su función de lucha contra las infecciones y enfermedades. La inmunodeficiencia aumenta el riesgo de contraer numerosas infecciones, cánceres y enfermedades que las personas con un sistema inmunitario saludable pueden combatir [18,33,34].

La fase más avanzada de la infección por el VIH es el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA que, puede tardar de 2 a 15 años en manifestarse. Esta se define por la presencia de alguna de las más de 20 infecciones oportunistas o de cánceres relacionados con el VIH[35].

El VIH se transmite a través del intercambio de determinados fluidos corporales de la persona infectada, como la sangre, la leche materna, el semen o las secreciones vaginales. No es posible infectarse con el contacto ordinario cotidiano como los besos, abrazos o apretones de manos o por el hecho de compartir objetos personales, agua o alimentos; a excepción de que alguno de estos esté contaminado con los fluidos mencionados anteriormente [34,35].

De acuerdo con cifras aportadas por la OMS, El VIH continúa siendo uno de los mayores problemas para la salud pública mundial, se ha cobrado ya más de 35 millones de vidas [36,37]. En 2016, un millón de personas fallecieron en el mundo por causas relacionadas con este virus. A finales de 2016 había aproximadamente 36,7 millones de personas infectadas por el VIH en el mundo, y en ese año se produjeron 1,8 millones de nuevas infecciones. De acuerdo con las estimaciones, solamente el 70% de las personas infectadas por el VIH conocen su estado serológico. Para alcanzar el objetivo fijado del 90%, otros 7,5 millones de personas necesitan acceder a servicios de diagnóstico de esta infección. [36,37].

Los síntomas de la infección por el VIH dependen según la cantidad de células CD4 que tenga el portador. Aunque el máximo de infectividad se tiende a alcanzar en los primeros meses, muchos infectados ignoran que son portadores hasta fases más avanzadas[24,35]. A veces, la infección primaria, puede tener una seroconversión asintomática, la cual después de la etapa aguda de la infección con el VIH, las personas se sienten bien por un largo tiempo incluso años. [35,38].

De modo que, el período de incubación del histoplasma va de tres a diecisiete días para la enfermedad aguda; siendo así que el noventa por ciento de las infecciones son asintomáticas o resultan en enfermedades leves similares a la influenza. En algunos casos se puede presentar como histoplasmosis pulmonar aguda, que se

manifiesta con picos febriles, cefalea, tos no productiva, escalofríos, debilidad, dolor torácico, pleurítico y fatiga. Gran parte de los afectados se recuperan espontáneamente de dos a tres semanas después de haber iniciado los síntomas. La exposición a altas dosis puede acarrear una infección pulmonar grave. En personas inmunocomprometidas puede presentarse diseminación a tracto gastrointestinal y sistema nervioso central. [39–41]

Hace poco se tenían descritas tres variedades de *H. capsulatum* las cuales eran, *var. Capsulatum*, *var. Duboisii* y *var. Farciminosum*; sin embargo, actualmente se han identificado ocho diferentes los cuales son: Norteamericano clase 1, Norteamericano clase 2, Latinoamericano grupo A, Latinoamericano grupo B, Australiano, Países Bajos, Euroasiático, y Africano.[17,31,32].

El cuadro clínico de esta patología depende del estado inmune del hospedero, la edad, el tamaño del inóculo inhalado y presencia de daños estructurales pulmonares previos que puede presentar el paciente como por ejemplo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).[17,31].

La historial sexual con un comportamiento de alto riesgo es parte importante de la evaluación médica de las personas sexualmente activas que presentan fiebre, dolor de garganta, linfadenopatía o síntomas de meningitis viral. Hoy en día, parece estar justificada una mayor atención a los riesgos del contacto oral-genital como un medio importante para la adquisición del VIH. El diagnóstico temprano de la infección por VIH es necesario para reducir la propagación posterior del VIH y puede ser importante para las estrategias de intervención terapéutica temprana [35,36] y gracias a esto lograría evitar la coinfección de patógenos oportunistas.

La infección por VIH, se suele diagnosticar mediante análisis rápidos que permiten detectar la presencia o ausencia de anticuerpos contra el virus. Las pruebas serológicas, entre ellas los análisis rápidos y los enzimoimmunoanálisis (EIA), detectan la presencia o ausencia de anticuerpos contra el VIH-1, el VIH-2 y el antígeno p24 del virus. Es importante combinar estas pruebas en un orden específico que haya sido validado basándose en la prevalencia del virus en la población objeto de examen. La infección por el VIH se puede detectar con gran exactitud mediante pruebas precalificadas por la OMS en el marco de un enfoque validado. [36,38].

En la mayoría de las personas, los anticuerpos contra el VIH aparecen a los veintiocho días de la fecha en que se contrajo la infección y, por tanto, no se pueden detectar antes. Este lapso se denomina periodo de seroconversión y es el momento de mayor infectividad, pero la transmisión puede producirse en todas las fases de la infección.[42,43].

El diagnóstico de VIH se basa en las pruebas de laboratorio y en la determinación de las características demográficas y clínicas de los pacientes infectados por VIH no diagnosticados que pueden ser útiles para identificar a los pacientes para las pruebas. [36,38].

El retraso del diagnóstico de la infección por el VIH supone una pérdida de oportunidad tanto desde el punto de vista individual como desde una perspectiva de salud pública. En el primer caso, el inicio tardío del tratamiento repercutirá negativamente en el grado de recuperación inmunológica alcanzado por el individuo, así como en su mortalidad. En el segundo, el riesgo de transmitir el virus será mayor cuanto más tiempo permanezca sin conocer su infección, al no adoptar comportamientos de menor riesgo, y mantener, sin tratamiento, una carga viral

posiblemente elevada. Por ello, la reducción del tiempo que pasa entre la infección y el diagnóstico del VIH es una prioridad [21].

En 2007 la OMS publica la revisión del sistema de clasificación clínica e inmunológica de la infección por VIH. Actualizando la clasificación de la enfermedad en niños, adolescentes y adultos. La clasificación clínica incluye 4 estadios. La clasificación inmunológica basada en conteo de linfocitos T CD4+ por grupos etarios, en los mayores de 5 años se usan conteos absolutos de linfocitos CD4+[43,44].

Por otro lado, en el 2008 se publica una revisión del sistema de clasificación del CDC, definiendo cuatro estadios según el conteo de linfocitos T CD4+ o el porcentaje de linfocitos totales, como se muestra en la Tabla 2. [43].

Tabla. 2. Sistema de clasificación de VIH del CDC según el conteo de linfocitos T CD4+ o el porcentaje de linfocitos totales.

Estadio	Conteo de CD4+ (Cél/microL)	Porcentaje de linfocitos	de	Condición definidora de SIDA
Estadio 1 (Infección por VIH)	≥ 500	≥ 29		No
Estadio 2 (Infección por VIH)	200 – 499	14 -28		No
Estadio 3 (SIDA)	< 200	< 14		Si

Estadio Sin dato Sin dato Sin dato  
desconocido

Entre adultos y adolescentes (edad  $\geq$  13 años) aplica el estadio “desconocido”: confirmación de laboratorio de la infección por VIH, pero sin información sobre conteo de linfocitos T CD4+ o porcentaje y sin información sobre que definen SIDA.

Fuente: Trillion virion delay: time from testing positive for HIV to presentation for primary care. Archives of Internal Medicine. Samet JH, Freedberg KA, Stein MD, Lewis R, Savetsky J, Sullivan L, et al.

Entre las categorías clínicas se pueden clasificar en A, B y C, y estas son comparadas con la cantidad de CD4+ presentes en cada individuo como se muestran en la Tabla 3: [43].

Tabla 3. Comparación entre las categorías clínicas y el conteo de CD4+.

Categorías según CD4	Categorías clínicas		
	A	B	C
	Asintomático o linfadenopatía persistente generalizada* o infección aguda por VIH	Sintomático (No A ni C)** B1	Evento definitorio de sida (1993)
1 > 500 cél/mm <sup>3</sup>	A1		C1
2 200–499 cél/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
3 < 200 cél/mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

Fuente: Trillion virion delay: time from testing positive for HIV to presentation for primary care. Archives of Internal Medicine. Samet JH, Freedberg KA, Stein MD, Lewis R, Savetsky J, Sullivan L, et al.

Son consideradas condiciones indicadoras o definitivas de SIDA: Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones; cáncer cervical invasivo; coccidioidomicosis extrapulmonar; criptococosis extrapulmonar; criptosporidiosis con diarrea más de 1 mes; enfermedad por Citomegalovirus no localizada en hígado, bazo y sistema ganglionar; bronquitis, neumonitis o esofagitis o úlceras cutáneas crónicas por herpes simplex (mayor de 1 mes); histoplasmosis extrapulmonar; demencia asociada al VIH; síndrome de desgaste que está asociado a pérdida de peso > 10% del habitual, más diarrea crónica (más de 2 deposiciones diarreicas durante más de 30 días) o astenia crónica y fiebre de origen desconocido por más de 30 días; isosporidiasis con diarrea más de 1 mes; sarcoma de Kaposi en pacientes menores de 60 años; linfoma no Hodgkin o a células B o de un fenotipo inmunológico desconocido, linfoma primario de cerebro o sarcoma inmunoblástico; micobacteriosis por *M. avium* o *M. kansasii* diseminada; tuberculosis pulmonar o extrapulmonar; nocardiosis; neumonía por *Pneumocystis carinii* (actualmente llamado *P jiroveci*); neumonía bacteriana recurrente, más de 2 episodios en 1 año; leucoencefalopatía multifocal progresiva; sepsis por *Salmonella* (no typhi) recurrente; estrongiloidosis extraintestinal; toxoplasmosis de órganos internos (cerebral).[38,43].

Todos los pacientes que se encuentre dentro de las categorías A3, B3 y C1 a C3 son considerados como casos de sida. [38].

Junto a los sistemas de clasificación de la CDC y la OMS se tiene una comparación entre ambos, señalando las siguientes diferencias:

1. La OMS recomienda reportar los casos de infección por VIH como infección por VIH o ADH (Enfermedad Avanzada por VIH, incluyendo SIDA), mientras que el CDC recomienda reportar los casos de infección por VIH por estadios.

2. La OMS presenta 4 estadios para la clasificación de la enfermedad que reflejan las guías de terapia antirretroviral de la OMS, mientras que CDC presenta tres, combinando los estadios 2 y 3 de la OMS en el estadio 2 de CDC.

3. Debido al aumento, aunque no universal disponibilidad de prueba de conteo de linfocitos T CD4+, la OMS recomienda usar criterios clínicos e inmunológicos para clasificar. CDC recomienda usar solo criterios inmunológicos para clasificar, excepto en la etapa 3, para la cual debe tener un conteo de linfocitos T CD4+ <200 células/mm<sup>3</sup> o porcentaje de linfocitos CD4+ <14% ó una de las 26 condiciones que definen SIDA.

No obstante, las diferencias señaladas, tanto la propuesta de la OMS como la de CDC, coinciden en el uso de enfermedades definidoras de SIDA y de conteo de linfocitos T CD4+ para la clasificación de la infección por el VIH. [44].

Continuando con el diagnóstico, en la infección por histoplasmosis se puede realizar clásicamente por métodos microbiológicos convencionales como el cultivo, las biopsias y los exámenes directos usando una coloración especial; adicionalmente se puede realizar el diagnóstico por métodos inmunológicos o indirectos que detectan la presencia de anticuerpo o antígenos específicos. Recientemente, gracias al campo de la biología molecular se ha obtenido



información valiosa sobre la gran variabilidad genética que presenta este hongo.[31].

En cuanto a los métodos directos están los exámenes en fresco y coloraciones especiales, que implican la observación directamente entre lamina y laminilla de la muestra con o sin KOH o examen directo a partir de muestras clínicas, sin embargo, es difícil la observación de el microorganismo ya que se encuentra en un nivel intracelular y posee un tamaño entre dos y cuatro  $\mu\text{m}$ , lo que dificulta su observación en el microscopio. Así mismo y para hacer parte a esta dificultad, se pueden usar coloraciones especiales tales como Wright, Giemsa, ácido periódico de Schiff (PAS) y la plata metenamina o Grocott, que son realizados a partir de muestras respiratorias por medio de lavados broncoalveolares y esputos inducidos, también se pueden tomar muestras de biopsias de tejido, raspados de lesiones en piel y extendidos de médula ósea, usadas con frecuencia para el diagnóstico de esta micosis. Estas tinciones permiten visualizar las levaduras intracelulares que se localizan en el citoplasma de macrófagos y fagocitos del sistema inmune. Estos métodos basados en tinciones presentan una sensibilidad menor al cincuenta por ciento y extensa variabilidad que depende de la forma clínica y la experiencia del examinados.[25,31].

Además, esta micosis puede ser confundida con otros microorganismos entre los que se incluyen *Candida spp.*, *Penicillium marneffeii*, *Leishmania spp.*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis* y *Leishmania spp.* Por esta razón este método diagnóstico no debe ser usado como única herramienta para el diagnóstico debido a que aumentan las probabilidades de un diagnóstico erróneo; por este motivo se recomienda acompañar las coloraciones con un estudio a partir de cultivos para aislamiento del *H. capsulatum*. Los medios de cultivo más usados para aislar el microorganismo son el agar de

infusión de cerebro y corazón (BHI) con una fuente de sangre generalmente de carnero junto con antibióticos y cicloheximida, y el Sabouraud dextrosa agar más cicloheximida y cloranfenicol (Mycosel, BBL)[25,30,31].

También existen los hemocultivos por lisis centrifugación, en éste se usa sangre extraída la cual se pone en contacto con sustancias líticas, como la saponina, que destruye los eritrocitos y los leucocitos y de esta manera liberan en el medio las levaduras intracelulares. Actualmente considerándose como el método de elección para el aislamiento del hongo, sin embargo, aún son muy pocos los laboratorios que lo han implementado como prueba de uso regular debido a que ha sido difícil de estandarizar[25,31].

En cuanto a los métodos indirectos para la detección está la fijación de complemento e inmunodifusión en gel-agar, para la realización de esta prueba se usan antígenos obtenidos tanto de la forma de micelio (histoplasmina) como de la levadura (completa). Los títulos de anticuerpos entre 1:8 y 1:16 son considerados sugestivos de contacto con el hongo, pero si encontramos títulos mayores de 1:32 se consideran indicativos de histoplasmosis activa. Por su parte, el antígeno H tiene homología con una  $\beta$ -glucosidasa y se detecta en el 10% de los casos y cuando está presente indica infección activa. El antígeno M tiene homología con una catalasa y se identifica en un 80% de los pacientes, sin embargo, esta no puede identificar el estado en la que se encuentra la infección. Otro método indirecto usado en el ELISA directa e indirecta para la detección de anticuerpos, pero han sido poco utilizados debido a la dificultad para su estandarización e interpretación; adicionalmente, tienen alta reacción cruzada al usar sueros de pacientes con otras enfermedades micóticas como la paracoccidioidomycosis, blastomycosis, aspergilosis, candidiasis y coccidioidomycosis, que afectan la sensibilidad y especificidad de la prueba. También se puede realizar detección de antígenos por

medio de técnicas de radioinmunoensayo (RIA) y ELISA y en la utilización de anticuerpos policlonales para la detección, en personas con la infección se pueden encontrar estos anticuerpos en muestras de fluidos corporales como líquido cefalorraquídeo, suero, lavado broncoalveolar y orina; estas técnicas son usadas tanto para el diagnóstico, seguimiento a los pacientes y determinación de la respuesta al tratamiento, así mismo, son métodos fundamentales en pacientes con algún grado de inmunosupresión ya que en ellos se encuentra disminuida la producción de anticuerpos. En esta Tabla 4, se ilustran por porcentajes de sensibilidad de las pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico convencional de la histoplasmosis de acuerdo con la forma clínica de la micosis[31].

Tabla 4. Porcentajes de sensibilidad de las pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico convencional de histoplasmosis de acuerdo con la forma clínica de la micosis. HPA: Histoplasmosis pulmonar aguda, HPC: Histoplasmosis pulmonar crónica, HPD: Histoplasmosis progresiva diseminada.

PRUEBAS DE LABORATORIO	HPA	HPC	HPD
COLORACIONES ESPECIALES	10	17-40	43
CULTIVOS	15	50-85	50-85
SEROLOGÍA	95	90-100	70-80
ELISA (DETECCIÓN DE AG)	25-75	15-22	92

*\*Wright, Giemsa, Pata metenamina.*

*\*\* Inmunodifusión y fijación del complemento.*

Fuente: Histoplasmosis diseminada en pacientes HIV/SIDA. Buenos Aires, 2009-2014  
Adriana G. López Daneri<sup>1</sup>, Alicia Arechavala<sup>2</sup>, Cristina A. Iovannitti<sup>1</sup>, María Teresa Mujica<sup>1</sup>

En casos de histoplasmosis diseminada, la detección de antígenos permite realizar un diagnóstico temprano, mucho antes de que se logre aislar el microorganismo en cultivo. Adicionalmente, esta prueba puede dar positivo incluso antes de que aparezcan los anticuerpos como en la histoplasmosis pulmonar, lo cual la convierte en una herramienta importante para el diagnóstico de histoplasmosis. Igualmente, se han desarrollado otras técnicas de ELISA que usan anticuerpos monoclonales para detectar antígenos circulares específicos del hongo y poseen alta sensibilidad y especificidad, por este motivo es usado en el seguimiento de los pacientes antes y durante el tratamiento médico. La prueba basa en RIA tiene alta sensibilidad y especificidad para detectar antígeno en suero y orina, sin embargo, requiere de un equipo sofisticado por lo que solo disponemos de el en laboratorios de alta complejidad.[25,31].

Por último, la biología molecular en los últimos años ha ofrecido herramientas para el diagnóstico de este hongo por medio de técnicas moleculares como la PCR o en modificaciones de ésta, en las que se incluyen la ampliación aleatoria de polimorfismos de ADN, determinación de polimorfismos en la longitud de fragmentos de restricción, reacción en cadena de la polimerasa en tiempo y PCR anidada; ofreciendo variedad de alternativas para el diagnóstico rápido. [25,27].

En cuanto al manejo médico, los casos leves a moderados de histoplasmosis pulmonar aguda suelen resolverse sin tratamiento [25]; sin embargo, el tratamiento médico también está indicado para la histoplasmosis pulmonar aguda en pacientes en los que persiste la enfermedad por un mes en casos graves de debe iniciar con anfotericina B deoxicolato 0,7 mg/kg/día por vía intravenosa hasta obtener mejoría clínica y posteriormente continuar con itraconazol vía oral. En casos moderados, y posterior a tratamiento con anfotericina B, o en los casos en los cuales no se tolere esta, se debe administrar itraconazol 200 mg tres veces/día vía oral por tres días y

posteriormente continuar a dosis de 200mg una o dos veces al día por seis a doce semanas[15,31].

En la presentación de histoplasmosis pulmonar crónica, se recomienda tratamiento con Itraconazol por vía oral, 200 mg tres veces al día por tres días y posteriormente continuar a dosis de 200 mg una o dos veces al día por mínimo doce meses, sin embargo, se prefiere prolongar el tratamiento por dieciocho a veinticuatro meses debido al alto riesgo de recaída [5,31].

Así mismo, para la histoplasmosis diseminada progresiva, la terapia farmacológica se debe realizar con Anfotericina B deoxicolato en dosis de 0,7 mg por kilo al día por vía intravenosa hasta obtener mejoría clínica que suele presentarse entre una a dos semanas, y posteriormente progresar a Itraconazol por vía oral en dosis de 200 mg tres veces al día por tres días y finalizar con 200 mg dos veces al día por doce meses. Sin embargo, si hay disponibilidad de Anfotericina B liposomal se recomendaría a dosis de 3 mg por kilo al día, gracias a que esta aporta una resolución más eficaz y rápida. Si el paciente tiene sida, inmediatamente después de doce meses, se debería continuar con terapia de mantenimiento con Itraconazol 200 mg al día, hasta demostrar una mejoría inmunológica por medio del recuento de células T CD4+ mayores de 200/  $\mu$ L, gracias a una terapia antirretroviral estable[5,15].

En niños se usan los mismos esquemas que en el adulto, pero no se deben exceder dosis de itraconazol mayores de 400 mg al día. En mujeres embarazadas, solo está recomendada el uso de Anfotericina B y por cuatro a seis semanas o hasta el momento del parto, ya que los azoles son considerados teratogénicos. También es recomendable para pacientes inmunocomprometidos que vivan en áreas de

endémicas el tratamiento con Itraconazol 200 mg al día vía oral, al igual que el control de aerosoles para trabajadores expuesto al riesgo [27,31].

Según un estudio realizado por Isabel Cristina Cuéllar, Javier Ricardo Garzón, Óscar Muñoz Velandia, Diego Felipe Ballén en el hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, han demostrado una adecuada respuesta medica al tratamiento farmacológico con Anfotericina deoxicolato por dos semanas, seguido por un cambio a Itraconazol.[19]

## 6. HIPÓTESIS

De los pacientes con VIH diagnosticados con histoplasmosis en la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo del municipio de Neiva mediante el periodo comprendido entre 1 de enero del 2013 y el 30 de junio del 2019, se evidencia una mayor presentación en pacientes entre edades de 35 a 45 años, de sexo hombre, procedentes de áreas urbanas, de estrato socioeconómicos bajos (1 a 2), con un nivel educativo básico.

Dentro de las manifestaciones clínicas las principales serán febrícula, pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre, síntomas respiratorios como disnea, manifestaciones mucocutáneas y síntomas digestivos.

Según el conteo de linfocitos CD4 el valor predominante estará entre 200–499 cél/mm<sup>3</sup>. Según la clasificación del CDC, de acuerdo al recuento de linfocitos CD4 y las manifestaciones clínicas, los pacientes tendrán VIH en estadio C3.

La presentación clínica más frecuente será la de histoplasmosis diseminada en un 65% de los casos, siendo diagnosticada principalmente por serología, la mayoría de estos pacientes no habrán recibido tratamiento retroviral en el momento del diagnóstico de la histoplasmosis y el desenlace clínico dependerá del diagnóstico oportuno de los pacientes, con una supervivencia del 75% una vez iniciado tratamiento.

## 7. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN O SUBVARIABLES	INDICADOR		NIVEL DE MEDICIÓN
SOCIODEMOGRÁFICAS	Son las características sociales de una población que la hace variar.	EDAD	Número en años de vida al momento del ingreso, obtenido a partir de la fecha de nacimiento.		Cuantitativa de razón
		SEXO	Fenotipo de características sexuales secundarias	HOMBRE	Cualitativa nominal
				MUJER	
		PROCEDENCIA	Lugar de residencia del paciente en los últimos 15 días.		Cualitativa nominal
RESIDENCIA	Lugar de residencia actual del paciente.		Cualitativa nominal		
PARACLÍNICAS	Son herramientas útiles para establecer la severidad de una patología y para confirmar el diagnóstico basado en la		Resultado de paraclínico sérico.	> 200 células/ mm <sup>3</sup>	Cuantitativa continua
		RECUENTO DE CD4		50 y 200 células/mm <sup>3</sup>	
		(Según clasificación CDC)		< 50 células/mm <sup>3</sup>	
		CARGA VIRAL	Resultado de paraclínico sérico.	δ 100 000 copias	



	sospecha clínica.			> 100 000 copias	
		HEMOGRAM A	Variables específicas del hemograma más cercano al momento del diagnóstico de histoplasmosis	Hemoglobina g/dL Valor absoluto de leucocitos mil/mm <sup>3</sup> Valor absoluto de neutrófilos mil/ mm <sup>3</sup> Porcentaje de neutrófilos % Valor absoluto de linfocitos mil/mm <sup>3</sup> Porcentaje de linfocitos % Valor absoluto de basófilos mil/mm <sup>3</sup> Porcentaje de basófilos % Valor absoluto de eosinófilos mil/ mm <sup>3</sup> Porcentaje de eosinófilos %	Cuantitativa continua

				Plaquetas mil/mm3	
		FUNCIÓN RENAL  (Según clasificación MDRD)	Resultado de paraclínico sérico.	Grado I : >90 ml/min Grado II: 60-90 ml/min Grado III: 30-60 ml/min Grado IV: 15-30 ml/min Grado V: <15 ml/min	Cuantitativa continua
		FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	Resultado de examen de sangre para contar los distintos tipos de células sanguíneas que circulan y determinar el aspecto de las células	Glóbulos Rojos Glóbulos Blancos Plaquetas	Cuantitativa continua
		FUNCION HEPATICA	Resultado de paraclínico sérico.	GPT o ALT (Alanino Aminotransferasa) GOT o AST (Aspartato Aminotransferasa) GGT (Gamma Glutamiltanspeptidasa) Albúmina TB (Bilirrubina Total) DB (Bilirrubina Directa) IB (Bilirrubina Indirecta)	Cuantitativa continua
		METODOS DIAGNOSTICOS DE INFECCION POR HISTOPLASMA	EXAMEN DIRECTO	Tinción de Wright en extendidos de sangre Coloración de plata metenamina de las muestras de tejido Ácido periódico-schiff (PAS)	Cualitativa nominal

				Histopatología	
			CULTIVO DEL HONGO n		Cuantitativa continua
			DETECCIÓN DE ANTÍGENO HISTOPLASMA EN ORINA, LAVADO BRONCOALVEOLAR O LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO n		
			DETECCIÓN DE ANTICUERPOS EN SUERO O LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO n		
		LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LA MUESTRA	Región anatómica de la cual se extrae la muestra para el estudio en pacientes con enfermedad diseminada	Piel	Cualitativa nominal
				Mucosa	
				Ganglio	
				Sangre	
				Hígado	
				Médula ósea	
				Pulmón	
				Líquido cefalorraquídeo	
		DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	Tiempo en días del egreso hospitalario desde la fecha de ingreso		Cualitativa de razón
		TIEMPO AL DIAGNÓSTICO DE VIH	Días desde el momento del diagnóstico de VIH hasta el diagnóstico de Histoplasmosis		Cualitativa de razón
		TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	Manejo farmacológico con antirretrovirales	Si	Cualitativa nominal
				No	

		TRATAMIENTO PARA HISTOPLASMOSIS	Manejo farmacológico usado para tratar la infección por histoplasmosis	Anfotericina B	Cualitativa nominal	
				Itraconazol		
				Fluconazol		
		DURACIÓN DE TERAPIA FARMACOLÓGICA DE INDUCCIÓN PARA HISTOPLASMOSIS	Tiempo transcurrido desde la primera dosis del fármaco hasta la última dosis farmacológica		Cualitativa de razón	
		DESENLACE CLÍNICO AL EGRESO	Resolución de la enfermedad después del tratamiento	ESTADO POST-FARMACOLÓGICO DE HISTOPLASMOSIS	Ausencia de enfermedad	Cualitativa nominal
					Prevalencia de enfermedad	
			Cese global de las funciones sistémicas, con pérdida irreversible de todas las funciones cerebrales durante la estancia hospitalaria	MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA	SI	Cualitativa nominal
					NO	
		MANIFESTACIONES CLÍNICAS	Signo o síntoma manifestados por el síndrome o enfermedad que aqueja al paciente.	Fiebre		
				Compromiso Sistema Nervioso	Cefalea	
					Rigidez nuchal	
				Mialgias		

					Adenomegalias focalizadas	
					Perdido de peso	
					Astenia	
					Adinamia	
					Respiratorios	Disnea
						Tos
						infiltrados pulmonares
						Dolor torácico
					Lesiones en piel	
					Gastrointestinales	Sangrado digestivo
						Lesiones mucosas
						Diarrea
						Hepato-esplenomegalia
						Nausea
		PRESENTACIÓN CLÍNICA DE HISTOPLASMOSIS	Formas clínicas en las que se presenta la infección	Localizadas	Pulmonar Aguda	Cualitativa nominal
					Hígado	
					Médula ósea	
					Cerebro	
					Cutánea primaria	
					Otra	

				Diseminada - Progresiva (dos o más órganos)			
		COMPLICACIONES	Agravamiento relacionado con el diagnóstico o el tratamiento aplicado	Infecciosas		Cualitativa nominal	
				No infecciosas	Relacionadas a RAMs		
					No relacionadas a RAMs		
		CO-INFECCIONES	Enfermedades infecciosas que coexisten o suceden a otra de manera simultánea con 2 o más patógenos, al momento del ingreso	Toxoplasmosis		Cualitativa nominal	
				Linfoma			
				Neumocystis jirovecii			
				Tuberculosis			
				Sarcoma de Kaposi			
				Hepatitis C			
				Sífilis			
				Otras			
		COMORBILIDADES	Patologías no infecciosas	Hipertensión arterial		Cualitativa nominal	
				Diabetes			
				Cirrosis			
				EPOC			
				Fenómenos tromboembólicos			
				Asma			
				Otras			

## 8. DISEÑO METODOLÓGICO

### 8.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo de serie de casos. Para nuestra investigación, fue pertinente seleccionar un diseño observacional y retrospectivo, teniendo en cuenta que los datos de la muestra recolectada hacen parte de eventos que ya sucedieron, por ende, como investigadores, no pretendíamos intervenir ni manipular las variables sobre las cuales se enfocaron nuestros objetivos. Adicional a sus características como estudio observacional y retrospectivo, fue una investigación transversal, debido a que no se tenía como propósito estudiar el fenómeno siguiendo a la muestra en continuidad con el tiempo, sino que, por el contrario, se buscaba establecer con una sola medición, en un momento y lugar determinado, la frecuencia de las características de la patología e identificar ciertos atributos de la población evaluada.

### 8.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

**Población:** Pacientes que viven con VIH que fueron diagnosticados con Histoplasmosis durante su estancia en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Huila durante el periodo de tiempo comprendido entre 1 de enero de 2013 y 30 de junio del 2019.

**Muestra:** 12 pacientes que viven con VIH que fueron diagnosticados con Histoplasmosis durante su estancia en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Huila durante el periodo de tiempo comprendido entre 1 de enero de 2013 y 30 de junio del 2019 que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio.

### 8.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

8.3.1 Criterios de inclusión. Todos los pacientes con VIH que fueron diagnosticados con Histoplasmosis confirmado mediante uno o más de los siguientes:

- Examen directo.
- Cultivo.
- Detección de antígenos en orina o lavado broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo.
- Anticuerpos en suero o líquido cefalorraquídeo

8.3.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes con VIH sin diagnóstico confirmado de histoplasmosis mediante pruebas de laboratorio.
- Embarazo.
- Menores de 14 años de edad.

### 8.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Se implementó la técnica de revisión documental de historias clínicas, técnica de observación complementaria consistente en la búsqueda activa de documentos pre existentes, en este caso, historias clínicas que posibilitan la recolección de datos relevantes para el estudio y permite hacerse una idea del desarrollo y las características de los procesos y también de disponer de información que confirme o haga dudar de lo que el grupo investigador ha supuesto. El procedimiento inició al confirmar que la pregunta de investigación pudo abordarse con un conjunto de



datos existentes y por ende se hacía necesaria una lista de variables que pudiera ayudar a responderla. Posterior a ello, el investigador localizo inicialmente la base de datos de los pacientes con VIH para el periodo definido a través del código del CIE 10 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (179 pacientes), para posteriormente hacer la depuración de los pacientes que fueron diagnosticados con histoplasmosis y que cumplieran con todas las variables objeto de estudio (12 pacientes).

Teniendo en cuenta lo anterior, se planeó que, una vez obtenido el aval de la oficina de mejora de la calidad, educación médica, comité científico y de bioética de la ESE Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, durante 3 semanas los coinvestigadores fueron los encargados de la recolección de los datos a través de la utilización de los códigos CIE-10 que involucraron la patología en estudio. Se tenía previsto invertir un total de 96 horas en esta actividad distribuidas en jornadas de 4 horas y media al día por 7 días a la semana con el propósito de registrar la información obtenida en un formato realizado en Excel 2013 el cual especificaba datos epidemiológicos, clínicos y sociales que se corresponden con las variables en estudio de las pacientes incluidas en el mismo. Posterior a esto, se realizó el análisis de los resultados encontrados a lo largo de la realización del proyecto.

## 8.5 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Con el objetivo de recolectar la información relacionada con las variables planteadas para la ejecución del estudio, los coinvestigadores diseñaron un instrumento que busca indagar en aspectos claves de las historias clínicas a revisar, por lo tanto, incluyó dentro de su estructura información relacionada con los datos sociodemográficos de los pacientes, sus síntomas, los paraclínicos y tratamientos hallados en los mismos. La información personal, datos clínicos y paraclínicos de los pacientes fueron ingresados en un formulario de Google a modo

de encuesta, en donde se encontraban las diferentes variables a estudiar. Esta herramienta nos proporciona un documento en Excel conteniendo la información organizada y graficada listas para su respectivo análisis.

## 8.6 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Para el procesamiento de la información se utilizó una codificación establecida por el grupo investigador y la tabulación se realizó mediante el programa Excel 2013.

Se realizaron análisis de tipo descriptivo, en primera instancia de manera univariada. Para las variables cualitativas se calcularon medidas de frecuencia; y para las variables cuantitativas se determinaron medidas de tendencia central, dispersión y posición. Los datos continuos cuantitativos se expresaron como promedios y desviación estándar en caso de distribución normal (Test de Shapiro-Wilk) ó en mediana y rango intercuartílico (RIQ) si no se cumplía este supuesto, Los datos cualitativos se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes. La información se procesó en el programa Epi info y se analizó en el programa estadístico Stata 14.

## 8.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Referente a cumplir con los lineamientos éticos establecidos según la Resolución N° 008430 de 1993, “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”; este estudio se clasifica sin riesgo debido a que como se establece en el artículo 11 de dicha resolución, hace parte de los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o

modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en la investigación. En cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

Principios éticos: beneficencia y no maleficencia: debido a la naturaleza de nuestra investigación no se sometió a la población objeto de estudio a intervención alguna, puesto que la recolección de la información se realizó mediante la revisión de bases de datos, preservando la integridad de los pacientes sin vulnerar los componentes bioéticos anteriormente mencionados. Es por esto, que ésta es una investigación SIN RIESGO ya que no tuvimos contacto directo con los pacientes.

Debido al diseño de nuestra investigación (retrospectivo), la obtención de la información solo pudo ser realizada de forma indirecta a través de la revisión las bases de datos (fuente secundaria), en donde los investigadores tomamos cada una de las historias clínicas con sus respectivos reportes histopatológicos, los analizamos y finalmente extrajimos solo la información requerida mencionada anteriormente (cuadro de variables). Por lo cual todos los participantes de ésta investigación firmamos un acuerdo de confidencialidad en el que nos comprometimos a no divulgar ningún tipo de información relacionada con los pacientes ni con el profesional de salud que estuvo en contacto directo o indirecto con los pacientes, ni a usarla para otros fines diferentes al de ésta investigación.

Con esta investigación queremos generar un impacto positivo a la comunidad en general, a la comunidad científica y universitaria, al proporcionar información relevante a cerca de la caracterización sociodemográfica, clínica y paraclínica de la histoplasmosis en pacientes que viven con VIH. Se espera que los resultados, conclusiones y recomendaciones sean de utilidad inicialmente al Hospital

Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva como referencia para ampliar el conocimiento de dicha patología debido a los escasos recursos literarios encontrado especialmente a nivel regional. A largo plazo contribuir al mejoramiento en la calidad y práctica de los servicios de salud.

Costo-beneficio: beneficiar a la comunidad en general, a la comunidad científica y universitaria al proporcionar información importante sobre las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de la histoplasmosis en pacientes que viven con VIH, así como establecer los principales factores de riesgo, las complicaciones y el manejo más apropiado en nuestro medio. El beneficio en la comunidad estudiantil será generar nuevo conocimiento en cuanto a la importancia de la clínica, las complicaciones y los métodos diagnósticos eficaces tanto para evitar errores diagnósticos, así como para no retardar el tratamiento; al igual que para la comunidad académica, científica y del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, se minimizarían las complicaciones al lograr un mejor conocimiento de las manifestaciones clínicas principales y los paraclínicos que guían al diagnóstico de histoplasmosis en pacientes que viven con VIH. Ésta investigación no generó ningún costo para el hospital, pues tomamos solo las historias clínicas de los pacientes para obtener toda la información requerida.

Alcance: Se pretende publicar un artículo científico en una revista indexada con los resultados y conclusiones obtenidas, así como las recomendaciones pertinentes para que se beneficie la comunidad principalmente regional y nacional; se darán a conocer de forma global mediante la publicación del trabajo, las características clínicas y sociodemográficas de esta patología, así como su manejo terapéutico, evolución y complicaciones en los pacientes que son atendidos en el hospital Hernando Moncaleano Perdomo, principal centro de Salud del sur de Colombia siendo pionero en investigaciones relacionadas con esta enfermedad.

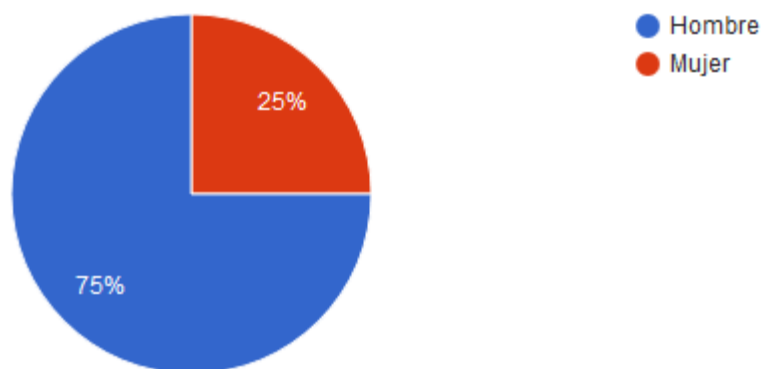
Impacto: Describir las características epidemiológicas, clínicas y desenlace clínico de la histoplasmosis en pacientes que viven con VIH, lo cual permita orientar hacia una temprana identificación de la enfermedad para brindar un adecuado y oportuno manejo médico, así como la publicación de la investigación en una revista indexada facultará a otros para que puedan realizar un reconocimiento oportuno de la misma, el Hospital Universitario se verá beneficiado en la reducción de costos ya que se establecerán métodos diagnósticos y terapéuticos eficaces que reducirán el uso de estas herramientas que presentarán menor sensibilidad y /o especificidad y requerirán mayor necesidad de confirmación.

## 9. RESULTADOS Y ANALISIS

Un total de 194 pacientes con VIH fueron atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante el 1 de enero del 2013 y el 30 de junio del 2019. 12 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y tuvieron diagnóstico de histoplasmosis confirmado por alguna prueba de laboratorio, con una incidencia de 6,1 %. Ningún paciente con histoplasmosis tuvo que ser excluido del estudio.

La relación hombre mujer fue de 3 a 1 (Figura 1) y la edad promedio de presentación fue 36 años (DE 7,5). 58,3% (n= 7) provenían de la ciudad de Neiva, 16,7% (n= 2) del municipio de Pitalito y el restante 24,9% (n=3) de los municipios de Acevedo, Algeciras y Rivera cada uno. Ninguno provenía de un departamento diferente al Huila. Solo 2 casos residían en área rural y 2 se encontraban privados de la libertad.

Figura 1. Pacientes con VIH e histoplasmosis: Relación hombre mujer, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, 2013- 2019.



En cuanto el régimen de afiliación en salud, 83,3 % pertenecían al régimen subsidiado (n=10), 8,3 % al régimen contributivo (n=1) y 8,3% a régimen especial (n=1). Las características sociodemográficas se presentan en la Tabla 5. Con base a lo previamente expuesto, se observa una tendencia de los datos a mostrar una prevalencia de esta patología cercana a 6.1% en los pacientes con VIH.

Tabla 5. Características sociodemográficas.

	n: 12	%
Edad al diagnóstico, años (DE)	36 (7.5)	
Sexo		
Hombre	9	75%
Mujer	3	25%
Procedencia		
Acevedo	1	8,33%
Algeciras	1	8,33%
Neiva	7	58,33%
Pitalito	2	16,67%
Rivera	1	8,33%
Residencia		
Acevedo	1	8,33%
Algeciras	1	8,33%
Neiva	7	58,33%
Pitalito	2	16,67%
Rivera	1	8,33%

DE= Desviación estándar.

Pacientes con VIH e histoplasmosis, HUHMP, 2013-2019.

La totalidad de los pacientes consultó al servicio de urgencias y fue hospitalizado para el estudio de sus síntomas. Del total de casos, 75% (n=9) tenían conocimiento de su infección por VIH y de estos, solo el 25% (n=3) recibían terapia antirretroviral; al restante 25% se le diagnosticó VIH en primer y segundo nivel de atención y en el

servicio de urgencias del hospital donde se llevó a cabo el estudio, durante el desarrollo del cuadro clínico compatible con histoplasmosis. La infección diseminada por *H. capsulatum* fue definitiva de SIDA en el 41,6 %.

Ocurrieron en promedio 3.6 años desde el diagnóstico de VIH hasta la presentación de histoplasmosis (rango: 0 días- 13 años), aunque en uno de los casos no pudo establecerse este periodo. Al ingreso hospitalario, la media de linfocitos CD4 fue de 68,16 células/  $\mu$ L (DE 64,7) y de carga viral 122 523,33 copias/ mL (RIQ 136 407,25) (Ver Tabla 6: Variables asociadas a VIH). Los pacientes tenían un conteo de linfocitos CD4 muy por debajo de la media y cargas virales elevadas, lo cual estaba relacionado directamente con la presentación de la infección oportunista en estudio.

Tabla 6. Variables asociadas a VIH.

	Promedio
CD4 (células/ $\mu$ L) (DE)	68.16 (64.7)
Carga viral (copias/ mL) (RIQ)	122 523,33 (136407,25)

DE= Desviación estándar; RIQ= Rango intercuartílico.  
Pacientes con VIH e histoplasmosis, HUHMP, 2013-2019.

La histoplasmosis fue diseminada en el 66,6% de los casos (n= 8), 25% tuvieron histoplasmosis localizada pura (mesentérica, intestinal e ileocolónica) (n= 3) y 8,3% (n= 1) desarrolló histoplasmosis ileal que se propagó a diseminada. Los síntomas predominantes por los cuales consultaron los pacientes fueron fiebre 91,7 % (n= 11), diarrea y vómito 58,3 % (n= 7), dolor abdominal 50 % (n= 6) y pérdida de peso 41,7% (n= 5). Otros síntomas menos comunes fueron astenia y adinamia, adenomegalias, tos y disnea. Solo el 33,3% de los pacientes presentaron manifestaciones cutáneas (n= 4). Dentro de ellas la más común fue la presentación



tipo nódulo (25%), seguido de úlceras (16,6%), placas y pápulas (8,3 %). En cuanto a la localización de las lesiones las más frecuentes fueron mucosas y extremidades, tronco y cara. Las manifestaciones clínicas se describen con más detalle en la Tabla 7.

Tabla 7. Manifestaciones clínicas.

n=12		
Presentación de la histoplasmosis		
Diseminada	9	75%
Localizada		
Mesentérica	1	8,33%
Ileocolónica	1	8,33%
Localizada que progresó a diseminada	1	8,33%
Síntomas		
Fiebre	11	91,67%
Diarrea	7	58,33%
Vomito	7	58,33%
Dolor abdominal	6	50%
Pérdida de peso	5	41,67%
Astenia	3	25%
Adinamia	3	25%
Tos	3	25%
Adenomegalias	2	16,67%
Disnea	1	8,33%
Manifestaciones cutáneas		
Nódulo	3	25%
Úlceras	2	17%
Placas con pápulas	1	8%
n = 4		
Localización de las lesiones		

Mucosas y extremidades	4	44,4%
Tronco	3	33,3%
Cara	2	22,2%

Pacientes con VIH e histoplasmosis, HUHMP, 2013-2019.

Respecto a las variables paraclínicas, en el cuadro hemático, se encontró anemia en el 91,6 % (n=11), de las cuales el 27% (n= 3) se hallaban en rango transfusional con hemoglobina menor a 7 g/dL. Adicionalmente, se encontró leucopenia en el 66,6 % (n=8), linfopenia en el 83,3 % (n=10) y pancitopenia en el 8,3 % (n=1). En el 58,3% se observó neutrofilia (n= 7)) y las plaquetas estuvieron por debajo de 100 000/ mm<sup>3</sup> en el 33,3 % (n= 7), no obstante, solo un caso requirió transfusión de plaquetas. Los síntomas sistémicos y que involucraban el sistema digestivo predominaron durante la presentación clínica de la histoplasmosis, se vio acompañada de anemia, lo cual se sustenta en el tropismo que tiene el hongo por la médula ósea, afectando desde una línea celular hasta todas ellas en algunos casos junto con los cambios en la morfología de las células descritos a continuación.

A 41,6 % de los casos se les solicitó frotis de sangre periférica. Los principales hallazgos fueron hipocromía con anisocitosis y macrocitosis en glóbulos rojos y disminución en número en las demás líneas celulares.

Los demás paraclínicos básicos mostraron una función renal preservada en el 75% de los casos con estadio I según MDRD (n= 9), 8,3% en estadio II (n=1) y 8,3% en III; en un caso no pudo determinarse la función renal. Las transaminasas estaban elevadas en 75% de los casos (n=9) y en 8,3% no pudieron determinarse (n=1). Los valores de bilirrubinas estuvieron normales en todos los casos. Las características de laboratorio se muestran en la Tabla 8, que describe un compromiso a nivel

hepático por la diseminación del germen a nivel sistémico que no altera la función renal en la mayoría de los pacientes.

Tabla 8. Características de laboratorio

	n: 12	
Función renal (según MDRD)		
I	9	75%
II	1	8,33%
III	1	8,33%
<hr/>		
Transaminasas	Promedio	
GPT - ALT Piruvica	63,36	
GOT - AST Oxalacetica	32710,75	
<hr/>		
Bilirubina total (TBIL)	0.850	
Bilirubina directa (DBIL)	0.607	
Bilirubina Indirecta (IBIL)	0.243	

Pacientes con VIH e histoplasmosis, HUHMP, 2013-2019.

Solo en 4 casos el patrón radiológico sirvió para aproximarse al diagnóstico de histoplasmosis, en ambos, se describieron múltiples infiltrados micronodulares centronodulares de distribución aleatoria compatibles con los hallazgos imagenológicos descritos en la literatura por su tropismo pulmonar.

De todos los casos, el 50% presentó una o más enfermedades oportunistas concomitantes (n= 6); 25% tuvieron tuberculosis extrapulmonar (n= 3), 16,6% candidiasis orofaríngea (n= 2) y 8,3% criptosporidiosis intestinal (n= 1). Se presentaron otras afecciones consideradas no oportunistas como hepatitis B y C, giardiasis, infección por virus del herpes simple y sífilis en 41,6 %. El 25% no desarrolló ninguna coinfección oportunista.

Las localizaciones anatómicas más frecuentes para obtener las muestras fueron orina, mucosa intestinal y ganglio linfático, en 75%. En los restantes 25% pacientes la muestra se extrajo de mucosa oral, médula ósea y sangre. El método diagnóstico más usado fue el examen directo mediante histopatología con tinción PAS en 66,6% (n= 8), seguido de antigenuria en 25% (n= 3) y extendido de sangre periférica en el 8,3% (n= 1). No hubo más de un método diagnóstico para ninguno.

Todos los casos estudiados recibieron algún tipo de tratamiento antifúngico. 66,6 % recibieron Anfotericina B más itraconazol (n= 8); 16,7 % recibieron Anfotericina B sola (n= 2); 8,3 % recibió Anfotericina más fluconazol (n= 1) y 8,3% recibió los tres fármacos. El promedio de días de terapia de inducción con Anfotericina B fue de 19,5 (DE 8,4). Cuando se administraron, tanto el itraconazol como el fluconazol se iniciaron inmediatamente después de terminada la inducción con Anfotericina B y se recetaron como profilaxis hasta por un año para tratamiento ambulatorio. La mitad de los casos no respondió adecuadamente a la terapia farmacológica y fue necesario prolongar el número de dosis. En la Tabla 9 se resume el tratamiento farmacológico.

Tabla 9. Tratamiento farmacológico

Tratamiento antifúngico		
Si recibió	12	100%
No recibió	0	0%
Tratamiento antifúngico		
Anfotericina B + itraconazol	7	58,33%
Anfotericina B	2	16,67%
Anfotericina B + Fluconazol	1	8,33%
Anfotericina B + Itraconazol +Fluconazol	1	8,33%

Respuesta clínica al finalizar  
tratamiento estándar

Ausencia de la enfermedad	6	50%
Prevalencia de la enfermedad	6	50%
<hr/>		
	Promedio	
Días de terapia farmacológica intrahospitalaria (DE)	18.8 (7.98)	
<hr/>		

Pacientes con VIH e histoplasmosis, HUHMP, 2013-2019.

En el 16,6 % de los casos se presentaron complicaciones asociadas a la terapia con Anfotericina B. Se encontró náuseas, mareos y hepatitis tóxica en un caso y falla renal aguda en otro, en el que se requirió suspender el fármaco de manera definitiva. Las complicaciones no asociadas al tratamiento farmacológico fueron bacteremia asociada a catéter (41,6%; n= 5), obstrucción intestinal (8,3%; n=1) y falla multiorgánica (8,3 %; n= 1). 25% de los pacientes no tuvieron ninguna complicación asociada (n= 3).

El promedio de estancia hospitalaria fue de 36, 6 días (rango: 17- 93). Del total de pacientes, 1 falleció en la etapa aguda de la enfermedad debido a insuficiencia respiratoria aguda.

Por otro lado, los datos no muestran una clara relación entre el recuento de CD4 o de la carga viral con el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes. Sin embargo, la mortalidad hospitalaria de uno de los pacientes se relaciona directamente con las mayores alteraciones paraclínicas y el tiempo en que se tardó llegar a un diagnóstico sobre su patología.

## 10. DISCUSIÓN.

La infección por *H. capsulatum* es una micosis sistémica de gran interés e impacto en cuanto a morbilidad y mortalidad en Colombia, con estudios epidemiológicos limitados dado que es una condición relativamente poco frecuente y no es de notificación obligatoria. En ello radica la importancia de continuar realizando estudios de la población afectada, especialmente de aquella en la que la incidencia es mayor, como los infectados por el VIH.

El presente estudio se realizó mediante una serie de casos en un determinado hospital, con los pacientes que dispone, por lo cual no contó con una población grande; por lo anterior, no se puede inferir que estas particularidades sean similares a todos los pacientes que tengan la enfermedad en Colombia. No obstante, las características sociodemográficas encontradas en nuestros pacientes, son similares a las encontradas en estudios previos realizados en el medio, con discretas variaciones. Los estudios reportan una relación hombre mujer fue de 3.8 a 1 y una edad promedio de 42,3 años (DE 17,4) [4]. hallazgos no tan alejados obtuvimos en el presente estudio con una relación hombre mujer de 3 a 1 y edad promedio de 36 años (DE 7,5).

En cuanto a la identificación del cuadro clínico que predispone al paciente con VIH y con diagnóstico de histoplasmosis a consultar al médico, independientemente de la forma de presentación de la infección (localizada vs. diseminada) el cuadro clínico principal estuvo caracterizado por fiebre, diarrea y vómito. La fiebre es el síntoma más frecuentemente encontrado en distintas publicaciones en Colombia y el mundo [4,5,8,14,15,22]. No obstante, López A. y colaboradores encontraron que en Argentina la fiebre solo estuvo presente en el 8.8 % de los casos de histoplasmosis asociados a VIH, mientras que las manifestaciones cutáneas estuvieron en el 64 %

de sus casos[31]. En nuestro estudio, en cambio, las lesiones cutáneas se presentaron solo en el 33,3 % de los pacientes como resultado del déficit inmunológico y variación en la expresión de la infección por histoplasmosis[50], similar a lo encontrado en otras series colombianas [4] y algunas de Lima, Perú [14].

La pérdida de peso solo se observó en el 41,7 % de los pacientes, valor intermedio a lo que se documenta en distintas publicaciones latinoamericanas, en las que esta manifestación se encuentra desde el 0 hasta el 100 % de los casos (4-11). Los síntomas gastrointestinales ocuparon el segundo lugar en cuanto a frecuencia de presentación en nuestro estudio, al igual que en una serie de casos peruana (17). Sin embargo, en otras publicaciones estos ocupan el tercer, cuarto y hasta séptimo lugar, llegando incluso a estar ausentes[4,5,22,31]. La presencia de síntomas respiratorios como disnea y tos, así como adenopatías, fueron menos frecuentes, al igual que en otros estudios latinoamericanos [5,14,47].

Por otro lado, dentro de las variables paraclínicas relacionados con la infección por histoplasmosis en los pacientes con VIH muestran bicitopenia o pancitopenia, que podría ser una característica importante para el planteamiento diagnóstico de histoplasmosis en pacientes con infección por VIH, fundamentalmente plaquetopenia, descrita incluso por otros estudios como factor de riesgo asociado a mortalidad [26]. Lo cual se puede explicar a través del postulado de Coupries y colaboradores, donde *H. capsulatum* logró ingresar a médula ósea y podría llegar a afectar todas las líneas celulares sanguíneas, llevando el riesgo de mortalidad hasta el 18,9 % [42].

En cuatro de los siete pacientes a los que se practicó tomografía de tórax en nuestra serie mostraron lesiones pulmonares sugestivas de histoplasmosis. En estos casos se anotó la presencia de infiltrados intersticiales micronodulares, diseminados en

ambos campos pulmonares, por lo que se consideró el diagnóstico diferencial con tuberculosis o la presencia de ambas patologías, empero, en ningún caso se demostró la presencia de bacilos tuberculosos. En contraste, Velásquez G. y colaboradores son de los pocos autores que han descrito los hallazgos radiológicos en pacientes con VIH e histoplasmosis. Ellos encontraron que en la radiografía de tórax 61 % mostraba patrón intersticial, 32 % fueron leídas como normales, 5 % tenían patrón alveolar y 2 % mixto [22] compatibles con los hallazgos imagenológicos descritos en la literatura por el tropismo pulmonar del agente.

Un hallazgo importante de este estudio fue la infección concomitante por tuberculosis, que se desarrolló en 3 de los pacientes (25 %). Esta asociación en otros estudios se describe solo hasta del 18,8 % [5] (59), por lo que en nuestro medio *Mycobacterium tuberculosis* demuestra una incidencia importante. Pocos estudios describen la presencia de otras enfermedades oportunistas desarrolladas a la par de la histoplasmosis. En nuestro estudio, 58,3 % de los casos desarrollaron una entidad oportunista, dato medianamente cercano al encontrado por López A en Argentina [31], quien también halló resultados similares para otros oportunismos como Candidiasis orofaríngea, sífilis y sarcoma de Kaposi. Estos hallazgos, y el hecho de que la identificación de un patógeno específico no descarta la presencia de otros agentes oportunistas, destacan la importancia de investigar minuciosamente dichos pacientes, de tal forma que se les pueda ofrecer un tratamiento óptimo de acuerdo con la comorbilidad existente en cada caso.

*Histoplasma capsulatum* puede afectar áreas inusuales en pacientes con inmunocompromiso profundo. Los sitios más frecuentemente comprometidos son la lengua, la mucosa yugal y el paladar [41,48]. En nuestra serie se aisló el hongo solo en un caso en mucosa oral. La localización gastrointestinal, que se encontró en 3



casos (25 %), es menos común. No se dispone de estudios que describan la presentación de histoplasmosis gastrointestinal en pacientes VIH, pero en general, se comenta que la histoplasmosis involucra el tracto gastrointestinal en el 50 a 70 % de los casos [39].

En la mayoría de los casos descritos, el diagnóstico de HD se hizo por histopatología (tinción PAS) y sólo en tres casos se utilizó la antigenuria como prueba confirmatoria, siendo esta última una prueba de referencia diagnóstica con una sensibilidad cercana a 95% por su nula necesidad invasiva [49]. No obstante, estos métodos diagnósticos –especialmente la histopatología– suelen demorar e incluso brindar características semejantes a otras enfermedades granulomatosas (como la TBC y otras micosis endémicas), repercutiendo negativamente sobre el tiempo diagnóstico e inicio de una terapia dirigida.

Resaltamos que los estudios de médula ósea y extendido de sangre periférica permitieron el diagnóstico oportuno en dos de nuestros casos, corroborando su utilidad para la identificación temprana de histoplasmosis [40]. En todos los estudios de la región, la histopatología también es el método diagnóstico usado con más frecuencia, mientras las pruebas moleculares (antígeno en sangre u orina) se usan con mucha menor periodicidad debido a su disponibilidad reducida en los centros hospitalarios y mayor costo [4,15,31,46].

Todos los pacientes con histoplasmosis recibieron Anfotericina B, fármaco que continúa siendo el régimen inicial de primera opción, como en otras cohortes sudamericanas [22], así como la terapia continuada con itraconazol o fluconazol oral, tal como sucedió en el 91 % de los casos. El uso previo de terapia antirretroviral es considerado un factor protector encontrado en otros estudios [26]; no obstante, sólo una cuarta parte de nuestros pacientes la recibían.

Sobre el desenlace clínico y la mortalidad de los pacientes co-infectados con VIH e *Histoplasma capsulatum*, es difícil determinar retrospectivamente si la muerte estuvo relacionada directamente a la histoplasmosis, debido a la presencia de otras enfermedades oportunistas concomitantes y al grado de inmunosupresión grave. Nosotros reportamos solo un caso que tuvo una muerte en el período agudo de la enfermedad; sin embargo, la histoplasmosis es una enfermedad crónica con un tratamiento prolongado (por lo menos 1 año); y existe un riesgo de recaída de hasta 23,3% en series de otros países de Latinoamérica [32]. La mortalidad tardía en este grupo de pacientes aún no está claramente estudiada, debido a la dificultad que supone seguir a los pacientes una vez son dados de alta.

En nuestro estudio la incidencia de la coinfección VIH- histoplasmosis fue de 6,1%. Es posible que nuestro estudio haya subestimado su incidencia en vista de que no se utilizaron técnicas más sensibles para el diagnóstico de histoplasmosis como la detección de antígenos y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); muchos pacientes con un cuadro clínico compatible con histoplasmosis murieron antes de que pudiera confirmarse el diagnóstico y en algunos casos de SIDA diagnosticados con patógenos como tuberculosis y otros agentes micóticos oportunistas, la identificación de estos agentes pudo reducir los esfuerzos de los médicos tratantes para buscar la histoplasmosis en cualquiera de sus formas. Si bien la incidencia hallada en esta investigación es cercana al 5,9% informado previamente para Colombia en uno de los estudios publicados en países de América Latina con mayor número de casos de histoplasmosis y VIH [5], en otros países la incidencia ha fluctuado entre 2,0 y 6,6% en residentes de zonas endémicas de Estados Unidos [29,45] 8,0% en Brasil y 6,7% en Guatemala[23]. Por otro lado, uno de los pocos estudios de Venezuela, realizado entre 2000 y 2005, encontró que 53 de 158 pacientes con histoplasmosis estaban asociados con VIH (incidencia de 33,5%) [46]. El estudio más reciente realizado en Colombia documentó una incidencia de

6,1 % de histoplasmosis en pacientes con VIH [47] por lo tanto, los resultados del presente estudio muestran una tendencia a seguir la incidencia encontrada en la mayoría de las investigaciones.

La histoplasmosis asociada al VIH representa el 90 % de los casos de histoplasmosis observados en la región [25]. En nuestro estudio, se encontró que el 100 % de los casos de histoplasmosis estaban asociados a VIH y casi la mitad de los casos se presentaron como enfermedad indicadora de SIDA. La mayoría de los casos de histoplasmosis no se encontraba recibiendo terapia antirretroviral al momento del diagnóstico lo cual permitió la infección y posterior desarrollo de enfermedad del agente nicótico y afectó mayoritariamente a varones en las etapas más productivas de su vida, coincidente con otras series latinoamericanas como la publicada por Pérez Lazo y colaboradores en Perú, quienes encontraron que solo el 7 % venía siendo tratado con terapia antirretroviral y el 92,6 % de casos de histoplasmosis ocurrieron en varones con edad media de 36,7 años (DE 9,4 años) similar a los resultados descritos por otros autores [14,15,31].

En nuestra serie, la historia de larga data de infección por VIH no tratada se correlacionó de manera directa con conteo bajo de células CD4 + y carga viral elevada, tal como lo documentó el Instituto Nacional de Salud para Colombia y Latinoamérica, donde alrededor del 80 % de los casos con histoplasmosis y VIH tienen recuento de células CD4 + inferior a 100/  $\mu$ l, con cargas virales superiores a las 100.000 copias de ARN por ml y su presentación es más frecuente en pacientes que no están recibiendo tratamiento antirretroviral o que lo han iniciado poco tiempo antes [25].

## 11. CONCLUSIONES

La infección por histoplasmosis es en la actualidad y a nivel mundial un problema de salud pública, en cuanto a los altos niveles de morbimortalidad aportados, en la que Colombia y el Huila no son ajenas de la misma, sin ser una patología tenida en cuenta para el reporte obligatorio del SIVIGILA, de este punto, surge la necesidad de estudios como este que aporten una descripción de la extensión y de las características de esta problemática; siendo este de los primeros pasos en la creación de una estrategia efectiva para el control de esta infección.

Por este motivo es indispensable esta investigación, pues se hizo una caracterización de la patología en la región, en donde a pesar de ser una serie de casos de un hospital de la región y contar con 12 pacientes, los resultados aportaron datos similares a lo observado en otros estudios, sin embargo, es poca la bibliografía que describa específicamente esta patología, donde nuestros resultados arrojaron que la edad promedio de presentar histoplasmosis fue de 36 años, el sexo más comprometido fue el masculino, lo que se correlaciona con la revisión, indicando mayor exposición por parte de este sexo a zonas donde habita esta micosis, así como también nos puede hablar de menor adherencia a los fármacos antirretrovirales, tal vez por desconocimiento de las complicaciones que acarrea la ausencia de medicación que con el tiempo los hace más susceptibles a infecciones oportunistas como la estudiada, ya que la mayoría no estaba recibiendo terapia antirretroviral al momento del diagnóstico.

De la misma manera, la procedencia no lo podremos tomar como un factor de riesgo, porque a pesar de presentar más casos procedentes de Neiva-Huila, no podemos concluir que la ciudad de Neiva sea el lugar donde más se presentan estos caso del departamento y el país, ya que debemos tener en cuenta que el Hospital de estudio es un centro de referencia que toma casi toda la región Surcolombiana,

sin embargo, la mayor parte de la población atendida en esta institución corresponde a la ciudad de Neiva.

Los síntomas clínicos que permitirían un reconocimiento y sospecha clínica de la infección, en nuestro estudio fueron congruentes con lo observado en Latinoamérica y el mundo, en el que encontramos que el cuadro clínico que debe hacer pensar en la posibilidad tanto de histoplasmosis localizada y diseminada tiene en su inicio como síntoma más frecuente la fiebre, seguido de los síntomas gastrointestinales como diarrea y vómito, adicionalmente la pérdida de peso, siendo estos hallazgos importantes para tener en cuenta dentro de la sospecha clínica.

En los hallazgos radiológicos observados por tomografía de tórax, se hace difícil diferenciar entre lesiones pulmonares sugestivas de histoplasmosis o tuberculosis; sin embargo, en la infección por histoplasmosis no hay presencia de bacilos tuberculosos, lo que nos serviría para enfocar adecuadamente el diagnóstico. La gran frecuencia de infección concomitante con tuberculosis comparada con otros estudios ha demostrado que en nuestro medio hay mayor incidencia de esta. Así como también la prevalencia de coinfecciones con otros agentes. Por este motivo resulta de gran importancia hacer un examen minucioso a todos los pacientes para poder brindarles un tratamiento adecuado guiado hacia sus comorbilidades.

Los métodos diagnósticos como la histopatología, han demostrado retrasar el tiempo diagnóstico y así mismo el inicio de la terapia dirigida, por lo tanto lo ideal sería el uso de otros métodos que fueran más rápidos y que no disminuyeran su sensibilidad para esta patología como lo observamos con los estudios de médula ósea y el extendido de sangre periférica, para de esta manera poder brindar una atención adecuada a estos paciente que les puede aumentar la probabilidad de vida y recuperación sin secuelas; sin embargo, en nuestro medio se observó que es más frecuente el diagnóstico con histopatología.

Adicionalmente, los largos periodos de tiempo con presencia de infección por VIH no tratada se lograron correlacionar directamente con un bajo conteo de linfocitos

CD4+ y elevada carga viral, considerando este un factor de riesgo importante que aumenta la frecuencia de casos de histoplasmosis, por lo cual es importante en los pacientes con VIH tomar medidas correctivas que permitan tener mayor adherencia al manejo farmacológico de su enfermedad de base y así evitar la presencia de infecciones oportunistas.

Otro factor importante para tener en cuenta en el planteamiento diagnóstico de esta condición es la presencia de bicitopenia o pancitopenia en pacientes con infección por VIH, principalmente plaquetopenia, lo que nos lleva a considerarlo un factor a buscar que nos pudiese hacer sospechar la patología.

Así mismo, se determinó que el tratamiento inicial de primera elección para la infección con histoplasmosis fue con Anfotericina B, seguido por la terapia continuada con itraconazol o fluconazol, que tuvo un nivel de evidencia alto, mostrando notable mejoría y curación de los pacientes, por lo cual se esperaría su implementación para manejo rutinario de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis, sin dejar a un lado que el paciente requiere un manejo multidisciplinario que abarque todas sus patologías. Se considera como factor protector fundamental el uso previo y constante de la terapia antirretroviral, ya que en nuestro estudio solo una cuarta parte de los pacientes la recibieron, pero no pudimos identificar la adherencia de esta.

A pesar de que la incidencia de la coinfección VIH-Histoplasmosis aportada por el estudio fue similar al informado para Colombia, en otros países la incidencia ha sido mucho mayor; por este motivo, es probable que nuestro estudio haya subestimado su incidencia ya que no se usaron técnicas más sensibles para el diagnóstico y muchos pacientes con cuadro clínico compatible murieron antes de confirmar el diagnóstico. Sobre la mortalidad de los pacientes estudiados, fue difícil determinar retrospectivamente si la muerte estuvo relacionada directamente con la patología de estudio o si ocurrió por otra causa, debido a que estos pacientes presentaban otras enfermedades oportunistas concomitantes y se encontraban en un grado de inmunosupresión grave, de esta manera la investigación solo arrojó un caso

mortalidad que tuvo lugar en el periodo agudo de la enfermedad. Sin embargo, la mortalidad tardía extrahospitalaria es difícil de estudiar debido a la dificultad de seguir a los pacientes una vez son dados de alta. Razón por la cual, es necesario ahondar en el tema e incluir investigaciones adicionales que abarquen otras instituciones de salud del país, para lograr un consenso claro de la enfermedad en Colombia, que adicionalmente pueda servir de referencia para el diagnóstico oportuno y medidas terapéuticas a tomar de la misma en otras regiones del mundo.

## 12.RECOMENDACIONES

Una vez concluido el estudio se considera importante crear una guía de práctica clínica para atender a los pacientes con VIH para la estandarización de los exámenes y laboratorios que se le solicitan a cada paciente, unificando las opciones diagnósticas y terapéuticas a la hora de abordar esta condición clínica para un diagnóstico temprano de las enfermedades oportunistas identificando los cuadros clínicos característicos de la histoplasmosis. Adicionalmente es necesario efectuar un formato confidencial anexo a la historia clínica que contenga los datos clínicos y laboratorios del paciente con VIH para llevar un control estricto de la evolución inmunológica y poder estudiar el comportamiento de este oportunismo de una forma más detallada y exacta.



## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Vega EG, Andréu CMF, Figueroa DR. Aspectos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y terapéuticos de la histoplasmosis. *Rev Cuba Med Mil* 2013;42:94–105.
- [2] Sánchez Saldaña L, Galarza C, Franco Cortéz F. Infecciones micóticas sistémicas o profundas : Histoplasmosis. *Dermatol Perú* 2010;20:1–14.
- [3] Tobón ÁM. Infectio Asociación Colombiana de Infectología Protocolo de estudio y manejo de histoplasmosis Histoplasmosis study and management protocol. *Infectio* 2012;16:126–8.
- [4] Cuéllar IC, Garzón JR, Muñoz Velandia Ó, Ballén DF. Caracterización de los pacientes con diagnóstico de Histoplasmosis en el Hospital Universitario de San Ignacio entre 2012 a 2016. *Infectio* 2018;23:22. <https://doi.org/10.22354/in.v23i1.751>.
- [5] Arango M, Cano L, De Bedout C, Estrada S, Gómez I, Franco L, et al. Histoplasmosis y criptococosis diseminada en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Acta Méd Colomb* 1990;15:84–91.
- [6] Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men . *N Engl J Med* 1981;305:1425–31. <https://doi.org/10.1056/nejm198112103052401>.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention ,. *MMWR Recomm Rep* 2019:424.
- [8] Johnson PC, Khardor N, Najjar AF, Butt F, Mansell PWA, Sarosi GA. Progressive disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988;85:152–8.

[https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(88\)80334-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(88)80334-6).

- [9] Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:207–27. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.009>.
- [10] CLARKE GH, WALKER J, WINSTON RM. African histoplasmosis. *J Trop Med Hyg* 1953;56:277–80. <https://doi.org/10.1385/1-59259-296-1:409>.
- [11] lucas1993.pdf n.d.
- [12] Oladele RO, Ayanlowo OO, Richardson MD, Denning DW. Histoplasmosis in Africa: An emerging or a neglected disease? *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006046>.
- [13] Jayalakshmi P, Goh KL, Soo-Hoo TS, Daud A. Disseminated histoplasmosis presenting as penile ulcer. *Aust N Z J Med* 1990;20:175–6. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1990.tb01298.x>.
- [14] Pérez-Lazo G, Maquera-Afaray J, Mejia CR, Castillo R. Histoplasmosis diseminada e infección por VIH: Serie de casos en un hospital peruano. *Rev Chil Infectol* 2017;34:365–9. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182017000400365>.
- [15] Francini B, Cánepa MC, Lamonica C, Capece P, Posse G, Sanguineri V, et al. Histoplasmosis diseminada. Una infección oportunista en pacientes con infección por VIH. Experiencia en el Hospital Nacional Prof. A. Posadas, 2011-2017. *Rev Chil Infectología* 2018;35:671–9. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000600671>.
- [16] Agudelo-Gonzalez S, Murcia-Sanchez F, Salinas D, Osorio J. Infecciones oportunistas en pacientes con VIH en el hospital universitario de Neiva, Colombia. 2007-2012. *Infectio* 2015;19:52–9. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2014.11.008>.

- [17] Teva I, Bermúdez MP, Ramiro MT, Buela-Casal G. [Current epidemiological situation of HIV/AIDS in Latin America: analysis of differences among countries]. *Rev Med Chil* 2012;140:50–8. <https://doi.org/S0034-98872012000100007>.
- [18] ONUSIDA. Estadísticas mundiales sobre el VIH de 2017. *Onusida* 2019:1–4.
- [19] INS. Comportamiento del VIH / SIDA. *Bol Epidemiológico Sem* 47 2018:1–29.
- [20] Cabrera S. Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH. 2016.
- [21] Case C. Histoplasmosis Diseminada asociada a VIH Presentacion de caso y revision 1999:159–61.
- [22] Velásquez Uribe G, Rueda ZV, Agustín Vélez L, Aguirre DC, Gómez-Arias RD. Histoplasmosis en pacientes con sida. Un estudio de cohorte en Medellín, Colombia Histoplasmosis in AIDS patients. A cohort study in Medellín, Colombia. *Infectio* 2010;14:99–106.
- [23] Soto-Ramírez LE. HIV/AIDS in Latin America. *Science* (80- ) 2008;321:465. <https://doi.org/10.1126/science.1162896>.
- [24] Frola C, Bermejo V, Pérez H, Guelfand L, Spadaccini L. Impacto de la histoplasmosis diseminada en pacientes HIV positivos TT - Impact of disseminated histoplasmosis in HIV positive patients. *Actual SIDA Infectol* 2013;21:37–41.
- [25] Velásquez G. *Biomedica Instituto Nacional de Salud. Biomedica* 2011;31:469–73.
- [26] Cáceres DH, Gómez BL, Restrepo Á, Tobón ÁM. Histoplasmosis y sida: factores de riesgo clínicos y de laboratorio asociados al pronóstico de la enfermedad. *Infectio* 2012;16:44–50. [https://doi.org/10.1016/s0123-9392\(12\)70026-7](https://doi.org/10.1016/s0123-9392(12)70026-7).

- [27] Arango M, Castañeda E, Agudelo CI, De Bedout C, Agudelo CA, Tobón A, et al. Histoplasmosis: Results of the Colombian National Survey, 1992-2008. *Biomedica* 2011;31:344–56. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v31i3.348>.
- [28] Montúfar Andrade F, Quiroga A, Builes C, Saldarriaga C, Aguilar C, Mesa M, et al. Epidemiología de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en pacientes hospitalizados en una institución de alta complejidad y enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio* 2016;20:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.05.004>.
- [29] 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* 1997;24:1195–203. <https://doi.org/10.1086/513653>.
- [30] 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;40:1199–202. <https://doi.org/10.1086/428842>.
- [31] López Daneri AG, Arechavala A, Iovannitti CA, Mujica MT. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. Buenos Aires, 2009-2014. *Medicina (B Aires)* 2016;76:332–7.
- [32] Putot A, Perrin S, Jolivet A, Vantilcke V. HIV-associated disseminated histoplasmosis in western French Guiana, 2002-2012. *Mycoses* 2015;58:160–6. <https://doi.org/10.1111/myc.12293>.
- [33] El Fane M, Sodqi M, Oulad Lahsen A, Chakib A, Marih L, Marhoum El Filali K. La pneumocystose au cours de l'infection à VIH. *Rev Pneumol Clin* 2016;72:248–54. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2016.04.004>.
- [34] Rumbwere Dube BN, Marshall TP, Ryan RP, Omonijo M. Predictors of human immunodeficiency virus (HIV) infection in primary care among adults living in developed countries: A systematic review. *Syst Rev* 2018;7.

<https://doi.org/10.1186/s13643-018-0744-3>.

- [35] Ballester R. Adhesión terapéutica : revisión histórica y estado de la cuestión en la infección por VIH/SIDA. *Rev Psicopatología y Psicol Clínica* 2013;7. <https://doi.org/10.5944/rppc.vol.7.num.3.2002.3931>.
- [36] Oliva J, Galindo S, Vives N, Arrillaga A, Izquierdo A, Nicolau A, et al. Retraso diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:583–9. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.02.013>.
- [37] Hospital C. Características clínicas de los pacientes positivos para VIH que consultaron por primera vez al Hospital Central de Maputo ( Mozambique ), diferencias entre la situación de África y la de Colombia 2007:104–10.
- [38] Ensink RJH, Kuper H. Is hearing impairment associated with HIV? A systematic review of data from low- and middle-income countries. *Trop Med Int Heal* 2017;22:1493–504. <https://doi.org/10.1111/tmi.12993>.
- [39] Sharma R, Lipi L, Gajendra S, Mohapatra I, Goel RK, Duggal R, et al. Gastrointestinal Histoplasmosis: A Case Series. *Int J Surg Pathol* 2017;25:592–8. <https://doi.org/10.1177/1066896917709945>.
- [40] Corzo RJ, Rojas EM, Figueroa CL, Daza N. Prevalencia de infecciones oportunistas en pacientes con VIH-SIDA con base en el estudio microscópico de médula ósea TT - Prevalence of opportunistic infections in HIV-AIDS patients based on microscopic examination of bone marrow. *Acta Medica Colomb* 2015;40:93–100.
- [41] Assi M, McKinsey DS, Driks MR, O'Connor MC, Bonacini M, Graham B, et al. Gastrointestinal histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: report of 18 cases and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55:195–201. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.01.015>.
- [42] 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;38:134–8. <https://doi.org/10.1086/379770>.
- [43] Samet JH, Freedberg KA, Stein MD, Lewis R, Savetsky J, Sullivan L, et al. Trillion Virion Delay. *Arch Intern Med* 1998;158:734. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.7.734>.
- [44] Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Pérez C, Correa C, Vitery S. Teoría de conjuntos aplicada a poblaciones de leucocitos, linfocitos y CD4 de pacientes con VIH. Predicción de linfocitos T CD4, de aplicación clínica. *Rev Med* 2011;19:148. <https://doi.org/10.18359/rmed.1276>.
- [45] Wheat J. Endemic mycoses in AIDS: A clinical review. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:146–59. <https://doi.org/10.1128/cmr.8.1.146>.
- [46] Mata-Essayag S, Colella MT, Roselló A, De Capriles CH, Landaeta ME, De Salazar CP, et al. Histoplasmosis: A study of 158 cases in Venezuela, 2000-2005. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:193–202. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31817fa2a8>.
- [47] Maquera-Afaray J, Cvetkovic-Vega A, Cárdenas MM, Kälviäinen H, Mejia CR. Diagnóstico tardío y enfermedad avanzada de vih en pacientes adultos en un hospital de la seguridad social de Perú. *Rev Chil Infectol* 2016;33:S20–6. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182016000700003>.
- [48] Antonello VS, Zaltron VF, Vial M, Oliveira FM de, Severo LC. Oropharyngeal histoplasmosis: report of eleven cases and review of the literature. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;44:26–9. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822011000100007>.
- [49] 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;14:145–58. <https://doi.org/10.1016/s0123->

9392(10)70132-6.

[50] Pérez Molina Anelys D., Gala González Ángela, Rodríguez Barreras María E., Capó de Paz Virginia, Collazo Caballero Sonia, Fernández Andreu Carlos. Histoplasmosis con manifestaciones cutáneas en pacientes VIH/SIDA. Rev Cubana Med Trop.

# **ANEXOS**



Anexo A. Cronograma del proyecto

AÑO	2019															
	Septiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre			
MES SEMANA	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
ACTIVIDADES																
Propuesta a coordinador de proyecto	■															
Revisión y ajuste del proyecto		■	■	■												
Prueba piloto					■	■										
Presentación a organizaciones (bioética)							■									
Recolección información								■	■	■						
Análisis información											■	■				
Discusión de resultados											■	■				
Informe final													■			

Anexo B. Presupuesto y recursos.

RUBROS	FINANCIACIÓN		TOTAL
	Fuentes 1. Recursos Propios	Fuentes 2. Universidad	
<b>Recursos materiales</b>			\$14,220,000
Computador MacBook	\$4,000,000		
Computador portátil Lenovo	\$2,100,000		
Computador portátil HP	\$2,000,000		
Computador portátil acer	\$3,000,000		
4 Memorias USB	\$120,000		
SPSS Versión 20 o mayor para el análisis de la información	\$3,000,000		
<b>Recursos Humanos</b>			\$5,800,000
Stefanny Anturi Quesada-IP	\$250,000		
Gina Catalina Trujillo Silva-IP	\$250,000		
Wilson Andrés Rojas Herrera-IP	\$250,000		
Natalia Motta Ardila-IP	\$250,000		
Diego Fernando Salinas-AM	\$2,400,000	2,400,000	
Gilberto Astaiza- AM	\$2,400,000	\$2,400,000	
<b>Total</b>			\$ 20,020,000

IP\*: Investigador(a) principal

AM\*: Asesor metodológico