



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE POSTGRADOS**

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAGISTER EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA**

***"EFICACIA DE LA ANFOTERICINA EN EL TRATAMIENTO DE
HISTOPLASMOSIS SISTÉMICA EN PACIENTES CON HIV/SIDA"***

AUTOR: DR. JULIÁN CUESTA CRUZ

TUTOR: DR. ÁNGEL OSWALDO ORTIZ ARAUZ

GUAYAQUIL – ECUADOR

OCTUBRE DE AÑO 2020



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE POSTGRADOS**

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAGISTER EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA**

AUTOR: DR. JULIÁN CUESTA CRUZ

TUTOR: DR. ÁNGEL OSWALDO ORTIZ ARAUZ

GUAYAQUIL – ECUADOR

OCTUBRE DE AÑO 2020

Al Hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña”, a mis compañeros de labores y a nuestros pacientes, por permitirme ejercer mi vocación.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre Dios celestial y consejero incondicional.

A mi madre, esposa e hijos, por su amor, comprensión, ayuda en los momentos más difíciles de mi vida, sabiendo entender el sacrificio y bondades.

Al Departamento de Estadísticas del Hospital de Infectología, por su colaboración y apoyo en la obtención de la información.

A mi tutor y profesor, el PhD. Ángel Oswaldo Ortiz Arauz, por su paciencia, guía y apoyo incondicional en la elaboración de esta tesis para la obtención de mi Maestría.

INDICE

Contenido	Página
Resumen.....	6
Abstracto.....	7
Introducción.....	8
Marco teórico.....	11
Marco Metodologico.....	20
Resultados.....	26
Discusión.....	29
Conclusión.....	37
Recomendaciones.....	41
Bibliografía.....	43
Anexos.....	56

RESUMEN

La Histoplasmosis es una enfermedad fúngica oportunista que genera morbilidad y mortalidad en las personas con VIH/SIDA (personas inmunodeprimidas) y no inmunodeprimidos y rara vez en niños, identificado como patógeno humano y poco conocidos en nuestro medio. Objetivo: Conocer los factores de riesgo, caracterizaciones clínicas, manejo terapéutico, evolución, recaídas y curación, de los pacientes ingresados en el Hospital de Infectología “Dr. José D. Rodríguez Maridueña” durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2004. Material y Método: De un universo aproximado de 4.624 pacientes VIH (+), se obtuvo una muestra de 148 casos correspondientes a Histoplasmosis Sistémica. Se efectuó un estudio retrospectivo descriptivo, mediante el programa Epiinfo se analizaron las variables. Resultados: En el estudio está afectado más al sexo masculino, las edades fluctúan entre 31 a 35 años, oriundos de parroquias, cantones y ciudades de la provincia del Guayas. En laboratorio la técnica utilizada fue la tinta china y cultivo de líquido cefalorraquídeo, obteniendo una sensibilidad alta. El tratamiento en la fase aguda fue la Anfotericina B en combinación con Itraconazol y en la fase de recuperación o mantenimiento. En la hipertensión endocraneana se utilizaron soluciones hipertónicas, corticoides y punciones lumbares evacuatorias. La mortalidad fue del 28% y el éxito terapéutico del 18%.

Palabras claves: meningoencefalitis Histoplasmosis Sistémica, VIH/SIDA, micosis oportunistas, neuroinfección.

ABSTRACT

Histoplasmosis is an opportunistic fungal disease that generates morbidity and mortality in people with HIV / AIDS (immunosuppressed people) and non-immunosuppressed and rarely in children, identified as a human pathogen and little known in our environment. Objective: To know the risk factors, clinical characterizations, therapeutic management, evolution, relapses and cure, of patients admitted to the Hospital de Infectología “Dr. José D. Rodríguez Maridueña ” during the period from January 1, 2000 to December 31, 2004. Material and Method: From an approximate universe of 4,624 HIV (+) patients, a sample of 148 cases corresponding to encephalitis was obtained cryptococcal. A descriptive retrospective study was carried out, the variables were analyzed using the Epiinfo program. Results: In the study, the male sex is more affected, the ages fluctuate between 31 to 35 years, originating from parishes, cantons and cities of the province of Guayas. In the laboratory, the technique used was Chinese ink and cerebrospinal fluid culture, obtaining high sensitivity. Treatment in the acute phase was Amphotericin B in combination with Fluconazole and in the recovery or maintenance phase. In intracranial hypertension hypertonic solutions, corticosteroids and evacuatory lumbar punctures were used. Mortality was 28% and therapeutic success was 18%.

Key Words: cryptococcal meningoencephalitis, cryptococcosis, HIV/AIDS, opportunistic mycoses, brain infection.

INTRODUCCIÓN

La Histoplasmosis es una micosis oportunista mortal, que afecta de forma prioritaria a los pacientes inmunodeprimidos, que tienen contacto con las heces de aves que contienen el agente causante infectante (Histoplasmosis Sistémica), se presenta también en pacientes inmunocompetentes en pocos casos, se transmite por vía inhalatoria.

En el Ecuador se considerada una enfermedad oportunista, con severa alteraciones y defectos de la inmunidad celular, inferiores a 100 células/mm³ en el conteo de linfocitos CD4. Presenta afectaciones Pulmonares, Extrapulmonares como el Sistema Nervioso Central, medula ósea.

La delimitación del problema

En el Hospital de Infectología estos pacientes presentan sintomatología de gran intensidad, inespecífica en algunas ocasiones como cefalea intensidad, fiebre, náuseas, vómitos y signos específicos como alteraciones meníngeas meningismo con alteraciones de la conciencia. Es de difícil diagnóstico y solo se confirma con la identificación del hongo en LCR (líquido cefalorraquídeo). El tratamiento utilizado con Anfotericina B e Itraconazol en dosis terapéuticas puede ocasionar efectos indeseables o la muerte de los pacientes con este diagnóstico.

Formulación del problema

Se ha observado en el Hospital de Infectología, que los pacientes con síntomas para descartar Histoplasmosis se realizan punciones lumbares para la investigación del hongo en tinta con hematoxilina y eosina siendo en algunas ocasiones son falsos negativos, falsos positivos o tienen contraindicaciones para realizar punciones lumbares, agravando más la patología del

paciente y en ocasiones se tiene que esperar el cultivo de líquido céfalo raquídeo que demora 8 días para su interpretación.

Justificación

El siguiente trabajo lo justifico para demostrar que la sintomatología clínica de estos pacientes es poco específica y su diagnóstico por laboratorio poco confiables y ante la sospecha clínica epidemiológica se dio tratamiento farmacológico obteniendo beneficios clínicos terapéuticos y disminución de la mortalidad.

Objeto de estudio

El objeto de estudio es demostrar que los pacientes con HIV/SIDA que debutan por primera vez con Histoplasmosis presentan síntomas que pueden combinarse con el estado inmunitario del paciente, la epidemiología, exámenes de laboratorio y como descarte de otras patologías para su tratamiento oportuno y poner en evidencia los esfuerzos y desafíos de la prevención por Histoplasmosis Sistémica con análisis crítico por el sector salud, ya que en la actualidad el número de nuevos casos es el mismo que el 2010. (Declaración Política sobre el VIH y el SIDA aprobada por la Asamblea General de las Naciones Unidas en junio del 2016 y, de manera más reciente, se han establecido metas específicas conexas en ALC para el 2020 y el 2030).

Campo de acción o de investigación

En el Hospital de Infectología según los datos del departamento de Admisiones, la incidencia de Histoplasmosis con VIH/SIDA en los 5 años del estudio, ha fluctuado de un 4 a 11%, de 482 pacientes hospitalizados por año, ocupando el cuarto lugar de las infecciones

oportunistas. (Declaración Política sobre el VIH y el SIDA aprobada por la Asamblea General de las Naciones Unidas en junio del 2016). La pandemia de VIH en el Ecuador se ha identificado más del género trans femeninas (MTF) (34,8 % en Quito y 20,7 % en Guayaquil) y de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (16,5 % en Quito y 11,2 % en Guayaquil). (La Guía de Atención integral para adultos y adolescentes con infección por VIH - 2012).

Este estudio es descriptivo y retrospectivo, analizó las características epidemiológicas, clínicas, métodos diagnósticos y medidas terapéuticas empleadas en los pacientes con Histoplasmosis asociada a VIH/SIDA, atendidos en el Hospital de Infectología durante el periodo 2000 al 2004.

OBJETIVOS GENERALES

Es describir y analizar las características clínicas, factores, diagnóstico y manejo terapéutico de los pacientes con infección con Histoplasmosis asociada a VIH/SIDA y comprobar los resultados que se encuentran registrados en el Hospital de Infectología de Guayaquil en el periodo 2000 al 2004 con otros estudios.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la frecuencia de criptococosis en pacientes VIH/SIDA reactivos en el hospital el Hospital de Infectología de Guayaquil en el periodo 2000 al 2004.
2. Determinar los factores de riesgo asociados a histoplasmosis sistémica en pacientes VIH/SIDA

3. Comprobar la eficacia del tratamiento con anfotericina B e Itraconazol en pacientes con criptococosis meníngea y HIV/SIDA a dosis terapéuticas.

MARCO TEÓRICO

TEORÍAS GENERALES

ANTECEDENTES

Las primeras infecciones en humanos por Histoplasmosis datan de 1894, cuando los médicos alemanes Buschke y Busee notificaron el aislamiento del hongo en la tibia (osteomielitis), luego Vuillemin en 1901, lo denominó como Histoplasmosis y señaló que no formaba ascosporas. En 1970 Lodder y Kreger-Van Rji fueron quienes primero usaron el nombre Histoplasmosis. Benham describió cuatro serotipos de Histoplasmosis: A, B, C y D. Emmons en 1955, aisló el hongo en las heces de palomas y gallinas, que son la fuente principal de infección.

Género Histoplasmosis

El género Histoplasmosis se compone de dos especies patógenas: Histoplasmosis presenta dos variedades (serotipo A), existiendo también un híbrido AD. Histoplasmosis incluye los serotipos B y C. Estas especies y variedades tienen características morfológicas y de cultivo similares en medios no selectivos. Recientes avances en los estudios moleculares han permitido clasificar a Histoplasmosis en ocho tipos moleculares siendo Histoplasmosis clasificado en los tipos moleculares VNI y VNII, la variedad neoformans en VNII y VNIV y *C. gattii* como VGI, VGII, VGIII y VGIV1. Otras especies menos frecuentes son *C. albidus*, *C. laurentii*, *C. adeliensis* y *C. curvatus*.

Las especies del género *Histoplasmosis* crecen en medios de cultivos tradicionales como el agar Sabouraud. El tiempo óptimo de crecimiento es entre 72 y 96 h y pueden crecer a temperaturas entre 28°C y 37°C. Las colonias son lisas, blanquecinas y de aspecto mucoso.

En cultivos que tienen más tiempo pueden observarse colonias café claro debido a la producción de melanina. *Histoplasmosis* producen hidrólisis de la urea; no asimilan nitrato de potasio o lactosa; no fermentan carbohidratos y producen melanina en presencia de L-Dopa u otros substratos. Característicamente *Histoplasmosis* genera un color azul en presencia de azul de bromotimol. Los distintos serotipos se pueden identificar por aglutinación o inmunofluorescencia.

En tejidos estos hongos son esféricos u ovales con una pared celular de doble contorno y usualmente producen una yema. Usualmente se encuentran rodeados de una cápsula la cual puede exceder el diámetro de la célula y teñirse con tinción de mucicarmina.

La cápsula es la característica más distintiva del género y puede ser observada directamente a partir de una muestra de LCR de colonia con tinta china diluida (Figura 1B). Sin embargo, la presencia de ésta puede variar en ciertas condiciones, como lo son el estado inmunitario del paciente y los traspasos consecutivos de cultivo.

Histoplasmosis

La *Histoplasmosis* es una enfermedad infecciosa con distribución mundial y una amplia gama de presentaciones clínicas causadas por levaduras encapsuladas patógenas del género *Histoplasmosis*. Actualmente, existen 2 especies de *Histoplasmosis* que comúnmente

causan enfermedades en humanos: Histoplasmosis se identificó por primera vez como patógeno humano a fines del siglo XIX, pero no se reconoció como una causa común de enfermedad humana hasta fines de la década de 1970. Durante las últimas décadas, a medida que se expandieron las poblaciones vulnerables, la Histoplasmosis se convirtió en una infección de importancia mundial, con hasta 1 millón de nuevas infecciones al año y una importante morbilidad y mortalidad atribuibles, especialmente entre los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y SIDA. 3 Aunque Histoplasmosis muchas características de una levadura altamente evolucionada y ambientalmente inteligente, existen importantes diferencias específicas de especies y cepas con respecto a la distribución geográfica, los nichos ambientales, la predilección del hospedador y las manifestaciones clínicas que deben enfatizarse. A medida que han evolucionado las técnicas moleculares de identificación, hemos obtenido una mayor comprensión de la patología de estas levaduras encapsuladas y su capacidad para adaptarse a las presiones ambientales, explotar nuevos entornos geográficos y causar enfermedades tanto en huéspedes inmunodeprimidos como aparentemente inmunocompetentes. 4 A pesar de una mayor disponibilidad y éxito de la terapia antirretroviral (ART), la carga mundial y la mortalidad asociada a la enfermedad criptocócica sigue siendo inaceptablemente alta, y las nuevas estrategias de detección y terapia preventiva ofrecen una gran promesa para lograr un impacto sostenido y muy necesario en esta micosis oportunista cubierta de azúcar.

Teorías Sustantivas

Histoplasmosis asociada a VIH/SIDA

Las manifestaciones clínicas de Histoplasmosis asociada a VIH/SIDA es una infección sistémica, con ataque multiorgánico, evolución aguda o subaguda, elevada

frecuencia de compromiso meningoencefálico, pronóstico muy grave y alta tasa de recaídas. Es considerada la micosis más importante que afecta el sistema nervioso central (SNC), en un estudio cohorte de pacientes VIH negativos con Histoplasmosis Sistémica (24), el 36% correspondían a afección pulmonar y el 51% a meningitis y la forma clínica más común de esta enfermedad es la meningoencefalitis.

En pacientes inmunodeprimidos la respuesta inflamatoria meníngea es escasa, por lo que las formas de presentación son menos sintomáticas que en pacientes inmunocompetentes. Por esta razón frente a un paciente VIH positivo con fiebre, sin foco clínico o escasas manifestaciones clínicas, uno de los planteamientos diagnósticos es la Histoplasmosis Sistémica. Pueden presentarse diferentes características radiográficas de las lesiones, las cuales dependen del tiempo de infección, la severidad y el grado de compromiso inmunológico. Radiología: la radiografía de tórax en la Histoplasmosis pulmonar puede demostrar varias características, incluyendo infiltrados difusos o locales, nódulos, linfadenopatías hiliares, cavitaciones y derrame pleural. En los pacientes con SIDA, el infiltrado intersticial difuso puede confundirse con una coinfección por *Pneumocystis*. (28)

La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) del cerebro son frecuentemente utilizadas en el manejo de la Histoplasmosis Sistémica. Aproximadamente 50% de las TACs son normales en las infecciones del SNC. Sin embargo, la TAC puede revelar hallazgos tales como hidrocefalia, o nódulos múltiples o únicos que pueden captar o no captar medio de contraste. (28)

Síndrome de Reconstitución Inmune

El síndrome de reconstitución inmune (SRI) es un cuadro clínico que se define como inicio o empeoramiento temporal de un proceso infeccioso o tumoral correctamente tratado como consecuencia de la mejora de la respuesta inmunitaria. Ha sido descrito en pacientes con diagnóstico de SIDA que han iniciado recientemente TARGA, presentándose habitualmente entre las 4-6 semanas del inicio del tratamiento antifúngico. Además de los pacientes que reciben TARGA también se ha descrito en pacientes trasplantados (4% de los casos). (29)

En Ecuador la Histoplasmosis Sistémica es la infección fúngica más frecuentemente reportada en pacientes con VIH., no existe literatura sobre la Histoplasmosis Sistémica asociada a VIH/SIDA, sin embargo, en el año 2010 se publicaron 2 estudios sobre criptococosis en el Hospital de Infectología, contándose con estos únicos reportes en el país. Sus formas de presentación no solo limitan la capacidad de realizar actividades al paciente, sino que, por el contrario, pueden, como cualquier otra infección oportunista, comprometer la vida del paciente. (46)

Diagnóstico de Histoplasmosis

Las levaduras de Histoplasmosis Sistemica se identifican por el examen directo de laminillas en fresco, contraste con tinta china: en LCR, en expectoración, en lavado bronco-alveolar o en orina.

El diagnóstico clínico es difícil porque las formas de presentación son inespecíficas, en consecuencia, el diagnóstico definitivo es el microbiológico. En el caso de LCR la prueba debe hacerse con el sedimento centrifugado cuando se sospeche meningitis. (27)

La prueba con tinta Hematoxilina y eosina es positiva en más de la mitad de los casos en una sola muestra; puede ser mayor en los pacientes con SIDA. La muestra adecuada debe seleccionarse de acuerdo a la localización de la Histoplasmosis Sistémica: líquido cefalorraquídeo, sangre, secreciones de la vía respiratoria, piel, orina, etc. (27)

El cultivo de la levadura proveniente de sangre y líquido cefalorraquídeo se realiza en Agar Sabouraud con antibióticos como el cloranfenicol. La temperatura óptima para su crecimiento es de 37° aunque también crecen a 25°C. Produce colonias lisas de textura mucosa y coloración blanco cremosa. Histoplasmosis Sistémica se desarrolla bien en medios bacteriológicos generales como agar sangre, Ruiz Castañeda y medios líquidos para hemocultivos. (58)

El Histoplasmosis Sistémica también puede cultivarse **en la orina** se lo aísla del 10 al 30% de los casos en pacientes con SIDA. El cultivo de la expectoración es positivo en el 10% de los casos y la detección de antígeno en suero, en una tercera parte de los casos. En el citoquímico de LCR se encuentra un líquido claro; la cuenta celular no pasa de 800 células/m. (87)

Tratamiento

Anfotericina B

El esquema más adecuado es la anfotericina B a la dosis de 0.7 mg/kg/día por dos a tres semanas para una dosis total de 750 a 1000 mg con o sin fluocitosina, 100 mg/kg/día, seguidos de manejo de consolidación con Itraconazol 400 mg diarios en adultos o 6 a 12 mg/kg/día en niños durante 6 a 12 meses. En los pacientes con SIDA el tratamiento no erradica la infección; la meta es lograr la remisión clínica y administrar tratamiento supresivo crónico para prevenir recaídas. Todos los pacientes con meningitis deben recibir tratamiento antifúngico. Entre 60 y 70% de los pacientes sin SIDA responden favorablemente. Antes de la aparición del SIDA, la anfotericina B a dosis de 0.4 mg/kg/día, durante 10 semanas eran eficaces en 68% de los pacientes. (78)

Fase de inducción, Anfotericina B

Se aplica 0,7 mg/kg/día intravenoso (IV) + 5 fluocitosina 100 mg/kg/día vía oral (VO) dividida en 4 dosis durante 2 semanas. La alternativa cuando no se dispone de 5 fluocitosina es: anfotericina B 0,7 mg/kg de peso/día IV e Itraconazol 400 mg/día VO durante 2 semanas. Hay que estar atentos a la toxicidad de la anfotericina B, especialmente la hipocalcemia y la nefrotoxicidad. (91)

Fase de Consolidación

Se usa el Itraconazol 400 mg/día VO por un mínimo de 8 semanas. Fase de mantenimiento o profilaxis secundaria Itraconazol 200-400 mg/día VO. Si se presenta intolerancia o resistencia al Itraconazol, el tratamiento alternativo incluye fluconazol 200 mg cada 12 h VO, anfotericina B 1 mg/kg peso IV por semana o posaconazol 400 mg cada 12 h VO.

Referentes Empíricos

Existen estudios multicentricos que presentan resultados no concluyentes como que la condición inmuno deprimida como la desnutrición, es el espacio sinecuanon de la infección por este hongo (Tello M, Gutiérrez E, Béjar V, Galarza C, Ramos W, Ortega-Loayza AG. Histoplasmosis. Rev Med Risaralda. 2013;19(2):147-53), y otros estudios multicentricos aseguran que la inmunidad celular disminuida y en un alto porcentaje son por infecciones por partículas virales y otros (Offiah CE, Nasser A. Spectrum of imaging appearances of intracranial Histoplasmosis infection in HIV/AIDS patients in the anti-retroviral therapy era. Clin Radiol. 2016;71(1):9-17).

MARCO METODOLÓGICO

METODOLÓGIA

Lugar de estudio: El trabajo de investigación y realización de la tesis se efectuó en el Hospital de Infectología “Dr. José Daniel Rodríguez M.” ubicado en la parroquia Tarqui de la ciudad de Guayaquil, hospital de tercer nivel, que brinda atención de especialidad a los pacientes con Infectocontagiosas y la mayor demanda está en VIH/SIDA y es centro de referencia de toda la región del país.

Cuenta con los servicios de Emergencia, Hospitalización y Consultorios externos de Infectología, farmacia, laboratorio, rayos x, un departamento de Estadística que registra y archiva las Historias Clínicas de los pacientes atendidos en este Hospital.

Métodos

Se realizó un trabajo investigación no experimental de tipo descriptivo, de todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Histoplasmosis Sistémica en VIH/SIDA atendidos en el Hospital de Infectología “Dr. José D. Rodríguez M.” desde el 1 enero del 2000 hasta el 31 de diciembre del 2004.

Universo

El universo corresponde a pacientes VIH/SIDA reactivo reportados como ingreso y egreso hospitalario desde 2000 al 2004 fue de 4.624 pacientes aproximadamente

Muestra

Correspondió a 148 historias clínicas de pacientes con Histoplasmosis Sistémica que corresponden al universo a los que se analizó las variables de los objetivos específicos en e Hospital de Infectología “Dr. José D. Rodríguez M.” desde enero del 2000 hasta diciembre del 2004, que presenten diagnóstico clínico y con examen de Tinta China o Cultivo positivo para Histoplasmosis en LCR, más una prueba positiva de ELISA, IFI o Western Blot.

Gestión de Datos

En coordinación con el Departamento de Estadísticas y Archivo de Documental se procedió a la búsqueda de las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de encefalitis Histoplasmosis Sistémica registrados en el Hospital de Infectología “Dr. José D. Rodríguez M.” desde enero del 2000 hasta diciembre del 2004.

Criterios éticos de la investigación.

El presente estudio se realizó acatando los principios éticos básicos, toma de datos y resultados sin modificación, autorización de la autoridad denominadora para tener acceso a los archivos y realizar la recopilación de datos del sistema VIEPI, así como de los resultados de las pruebas realizadas.

Operatizaciòn de Variables.

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	NIVEL DE MEDICION	INDICADORES
Diagnostico	.		Cualitativa	Tinta china en LCR, Cultivo de LCR, Antígeno capsular en LCR, Examen imagenológico de cerebro
EDAD	Tiempo de vida en años	Grupo etario	Cuantitativa	≤20 años 1 a 40 año 41 a 60 año ≥60
OCUPACION	Tipo de actividad comercial	Tipos	Cualitativa	Comerciante, Agricultores, Técnicos, Profesionales, Desempleado, Quehaceres domésticos,
SEXO	Características fisiológicas de la persona	Sexo biológico del usuario	Cualitativa	Masculino Femenino
Manifestaciones clínicas de la criptococosis	Estados actuales de enfermedad: Expresión física de la enfermedad	Síntomas y signos	Cualitativa	Cefalea Rigidez de nuca Fiebre
Tratamiento	Drogas antimicóticas usadas por los médicos del Hospital de Infectología	Antimicóticos	cuantitativa	Anfotericina B, Fluconazol

RESULTADOS

Objetivo N 1

Determinar la frecuencia de Histoplasmosis en pacientes VIH/SIDA reactivos en el hospital el Hospital de Infectología de Guayaquil en el periodo 2000 al 2004.

El universo corresponde a pacientes VIH/SIDA reactivos reportados como ingreso y egreso hospitalario desde 2000 al 2004 fue de 4.624 pacientes aproximadamente **de los cuales** 148 historias clínicas de pacientes con meningoencefalitis Histoplasmosis. Lo que representa una frecuencia de al 3,2% de frecuencia de criptococosis reportados en el hospital durante el año 2000 hasta 2004.

Objetivo 2

Determinar los factores de riesgo asociados a histoplasmosis sistémica en pacientes VIH/SIDA

Distribucion de la frecuencia según el genero		
Genero	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	98	66,2%
Femenino	50	34,0%
Distribucion de la frecuencia por ocupacion		
Desempleados	42	28,37%
comerciantes	29	19,5%
Queaceros domesticos	16	10.80%
otros	13	8,8%
Procedencia		
Guayas	126	85%
Otras	18	15%
Distribucion contactos con aves		
Contacto con gallinas	2	2%
Contacto con palomas	6	4%
no tuvo contacto	140	94%
Distribucion nivel de educacion		

Primaria completa	87	59%
Primaria incompleta	46	31%
Secundaria	12	8%
Superior	3	2%
Distribucion de los sintomas		
Cefalea y pérdida de peso	142	96%
Astemia	123	83%
Fiebre	93	67%
Vomitos	77	52%
Alteración del nivel de conciencia	77	52%
Prueba de diagnóstico en LCR		
Tinta China	136	92%
Cultivo	136	92%
Orina	59	40%

Genero

En total se obtuvieron 148 historias clínicas de pacientes con Histoplasmosis asociada a infección por VIH/SIDA, la distribución por sexo fue de 98 hombres (66%) y 50 mujeres (34%);

Ocupación

La ocupación más frecuentemente hallada son los desempleados (32%), la segunda ocupación es comerciante (28%) repartida en ambos sexos con predominio del género masculino (84%), como tercera y cuarta ocupación tenemos los quehaceres domésticos (16%) y otros con un 9%.

Procedencia

La procedencia de estos pacientes se caracterizó por su alto porcentaje de la provincia de Guayas (85%), teniendo en consideración que el hospital es un centro de referencia no solo de toda la región costa, sino de todo el país.

Contacto con Aves

El 4% de los pacientes manifestó tener con palomas, el 2% tuvo contacto con otras aves (gallinas), y en el 94% de los pacientes no se obtuvieron datos de exposición.

Nivel de Educación

El nivel de educación que predominó fue la primaria completa (59%) y secundaria completa (31%) y primaria incompleta de (8%). superior 2%

Síntomas más frecuentes

Entre los síntomas más frecuentes de los pacientes con Histoplasmosis a VIH/SIDA destacó la cefalea y pérdida de peso (96%), seguida de debilidad (83%), fiebre (67%), y vómitos y alteración del nivel de conciencia el (52%).

Métodos de Diagnóstico

De los métodos para diagnosticar la Histoplasmosis la Tinta China en Líquido cefalorraquídeo (LCR) fue realizado en todos los pacientes resultando positivo en el 92% de los casos, mientras que el cultivo del LCR resultó positivo en un 92% y que la Tinta China en orina dio positivo en un 40%.

Objetivo N3

En el análisis de las 148 historias clínicas revisadas recibió tratamiento con Anfotericina y Fluconazol que es el tratamiento protocolizado y estandarizado del Ministerio de Salud Pública del Ecuador y varios protocolos internacionales.

Tratamiento inicial

El 96% recibió **Anfotericina B** como promedio de 1.200 mg y tiempo de duración de 12 semanas, mientras que el 71% recibió **Fluconazol** a dosis de 1.200 mg/día durante 10 días.

La fase de consolidación.

Anfotericina B en el 96% de los casos, con dosis de 600 mg durante 12 días. El 19% de los pacientes manifestó efectos adversos al tratamiento con Anfotericina B (fallo renal agudo). **Itraconazol** en un 71% a dosis de 200 mg/día por un lapso promedio de 4 meses. Entre los efectos secundarios con mayor frecuencia encontrados tenemos al fallo renal agudo en 32%, seguido por la anemia en 13% y en segundo término no se encontraron datos 25%.

Pacientes egresados.

El 66% de los pacientes egresaron con alta médica con un promedio de 18 días de hospitalización, el 0% fueron transferidos a otro centro hospitalario, el 9 % egresaron sin consentimiento médico y el 25% fallecieron, de esta cifra el 83% se atribuyó a la Histoplasmosis. Se registraron reinternaciones en estos pacientes el 42% por Histoplasmosis.

El resultado de la terapia antimicótica se consideró como tratamiento exitoso en un 31%, como fracaso terapéutico al 6%, recaída 24%, no adherentes 22%, y sin datos concluyentes en el 28% de los casos. El tiempo de recaída promedio por Histoplasmosis fue de 8 meses y el tiempo promedio de muerte por Histoplasmosis desde el momento del diagnóstico fue de 10 meses.

DISCUSIÓN

En este trabajo se discute varias variables en cuanto la evolución clínica tórpida del paciente, la falta de adherencia al tratamiento por muchos factores, la falta de diagnóstico oportuno a esta enfermedad entre estos las tinciones, reactivos y equipos para la visualización del hongo, la falta de métodos de imágenes de forma oportuna para descartar otras patologías que presentan sintomatología parecida, la falta de control por parte del sistema de salud, con similares resultados en otros estudios como el de Gómez Arias B, Zarco Montero LA (Histoplasmosis: características clínicas y de laboratorio. Acta Neurol Colomb 2011; 27:19-27), manifestando resultados de falta métodos de diagnósticos en pises subdesarrollados, otro estudio realizado por Martínez-Baltanás A. Cuadrado JM, Jover F, Roig P (Histoplasmosis meníngea como manifestación de síndrome de reconstitución inmunitaria. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23(4):247-50) demuestra que la falta de tratamiento antirretroviral de alta barrera inmunológica en el tratamiento de esta patología hace que la enfermedad se cause más lesiones.

RECOMENDACIONES.

Dentro de las recomendaciones es realizar más estudios referentes al tema con un mayor énfasis en el estudio microbiológico, anatomía patológica, así también la realización de programas de adherencias al tratamiento de esta micosis mortal como el seguimiento y la entrega de antirretrovirales que sean de mayor barrera inmunológica y disminuir las lesiones irreversibles provocadas por esta infección sistémica.

CONCLUSIONES.

Dentro de las conclusiones se enfatiza que los protocolos utilizados en este nosocomio para el tratamiento de la micosis sistémica como la criptococosis son efectivas aunque presentan efectos colaterales e indeseables que pueden ser manejados con terapia asintomática, el tratamiento por diagnóstico clínico epidemiológico, acorta los días de inicio de terapia específica con mayor utilidad en la sobrevivencia del paciente con este diagnóstico, que la falta de tratamiento antirretroviral más efectivo para bajar la carga viral hace más difícil la acción del antifúngico dentro del sistema nervioso central y el aumento de lesiones cerebrales, meníngeas o cerebelosas con secuelas que son irreversibles.

BIBLIOGRAFIA

1. Vacarezza M, Echenique G, Acuña A, Hernández O, González M. Presentación clínica de meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* en infectados VIH. 1999-2006". Uruguay. Presentado en el 37º Congreso Nacional de Medicina Interna: diciembre 2008; publicado en el Libro de Resúmenes.
2. Corti M, Trione M, Semorile K, Palmieri O, Negroni R, Arechavala A. Neumonía cavitada por *Cryptococcus neoformans* en un paciente con SIDA. *Rev Iberoam Micol* 2008; 25: 41-44.
3. Monaco LS, Tamayo Antabak N. Criptococosis en pacientes con SIDA: estudio de casos en el Hospital Paroissien en el período 1996-2007. *Rev. argent. microbiol.* 2008; vol.40, n.4, pp. 218-221. ISSN 1851-7617.
4. Pérez C, Hernández Y, Colella MT, Roselló A, Hartung de Capriles C, Olaizola C, et al. Identificación de *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* mediante el uso del medio canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB). *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* 2003; vol.23 no.2.

5. Bava AJ, Robles AM, Negroni R, Arechavala A, Bianchi M. Estudio de algunos aspectos epidemiológicos de 253 casos de criptococosis. *Rev Iberoam Micol* 1997;14: 111-114.
6. Fernández Concepción O, Fernández Novales C, Ariosa Acuña MC, Fernández Novales J. Caracterización de un grupo de pacientes con criptococosis del sistema nervioso central. Presentado en la Jornada Virtual 40 Aniversario de la Fundación del Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana - Cuba. 2009. Disponible en: <http://cencomed.sld.cu/neuro40/originalcriptococos.htm>
7. Gil G, Foster C, Neira O, Palma S, Basualdo J, Heredia C, et al. Artritis por *Cryptococcus neoformans* en un adulto mayor: Presentación de un caso y revisión. *Rev Chil Infect*. 2006; 23 (4): 330-335.
8. Rodríguez Pedezert M, Vacarezza M, Savio E. Meningitis por *Cryptococcus neoformans* - Experiencia clínica y consideraciones terapéuticas. *Rev Panam Infectol* 2004;6(3):34-40.
9. Acha PN, Szyfres B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Volumen I. Bacteriosis y Micosis. 3.a ed. Washington, D.C.: OPS, © 2001 (Publicación Científica y Técnica No. 580) ISBN 92 75 31991 X – Obra completa, 3 volúmenes ISBN 92 75 31992 8. Catalogación por la Biblioteca de la OPS.
10. Romero Perez LA. Aislamiento de la levadura *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* y var. *gatti*, serotipo C en el Departamento del Atlántico. Universidad de Puerto Rico. Recinto Universitario de Mayagüez. 2004. 176 pg.
11. Martín del Campo Rodríguez LE, Sifuentes Osornio J. Infecciones oportunistas en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida: la historia en México a 20 años del inicio de la epidemia. *Rev invest clín*. 2004; vol. 56(2):169 -180.
12. Borges AS, Ferreira MS, Nishioka S de A, Silvestre MTA, Silva AM, Rocha A.

Agreement between premortem and postmortem diagnoses in patients with acquired immunodeficiency syndrome observed at a brazilian teaching hospital. *Rev Ins Med Trop São Paulo* 1997;39:217–221.

13. Curo M, Salinas M, Casquero J. *Cryptococcus neoformans* en excretas de paloma, suelo y aire de los palomares del perímetro urbano de Ica, 2002. *Rev. perú. med. exp. salud publica* 2005; vol.22, n.4, pp. 262-266.

14. Toro J, Prada G, Dangond F. Manifestaciones neurológicas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Acta Médica Colombiana* 1998; vol. 13 No. 1: 29-36.

15. Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL, Córdoba S, Melhem MC, Szeszs MW, Castañeda E, et al. Red Regional de Laboratorios para la Vigilancia de las Infecciones Fúngicas Invasoras y Susceptibilidad a los Antifúngicos. *Rev Panam Salud Pública*. 2008;23(2):129–34.

16. Menéndez Martínez MA. Infección por el VIH. Historia natural y marcadores de progresión. Tesis doctoral. 1996. Departamento de medicina, Universidad Complutense de Madrid. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/tesis/19911996/D/0/AD0049101.pdf>

17. Añón JM, Cerveró C, Muñoz MM, Rosa C. Hospital. Protocolo para la profilaxis y el tratamiento antifúngico de las micosis más frecuentes. Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca. Guía. 2003. Disponible en:

http://www.hvluz.es/docs/proto_profilaxis_antifung.pdf

18. Arteaga Mendieta F, Arreaga Bohórquez V, Coronel López F, Cardozo Barroso GM. Infecciones oportunistas neurológicas en pacientes con SIDA. Médicos Ecuador. 2007. Disponible en: http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos_medicos/142.htm

- 19.Sáez D, Bahamondes L, Lam G, Arellano L, Lillo P. Síndrome de restauración inmune asociado a tratamiento antirretroviral y criptococosis meníngea. Caso clínico. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 1310-1314.
- 20.Batista Carmona M. Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*, presentación de un caso en un paciente africano HIV positivo y revisión de la literatura. Kitwe, Copperbelt, República Popular de Zambia. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "General Calixto García". 2002. Disponible en: <http://www.uninet.edu/neuroc2002/papers/TL-Meningoencefalitis.htm>
- 21.Valarezo A, Vera ME. Manifestaciones cutáneas de infección de VIH y otras enfermedades infecciosas asociadas. *Dermatología de Calero*. Segunda edición. 2007. Capítulo 12. pp 195-226.
22. Bava AA, Trombetta L, Galache V, Zuliani MV, Troncoso A. Diagnóstico de criptococosis a partir de lesiones cutáneas. *Acta bioquím. clín. latinoam*. 2010; vol.44, n.1, pp. 33-36.
- 23.Reséndiz Morán MA, Velázquez González G, Pérez Espinosa J, Chávez Macías L, Olvera Rabiela JE. Criptococosis cerebral: análisis de 29 casos en 23 años de autopsias en el Hospital General de México. Artículo. *Rev Patología* 2008;46(3):222-7.
- 24.Negroni R, Helou SH, López Daneri G, Robles AM, Arechavala AI, Bianchi MH. Interrupción exitosa de la profilaxis secundaria antifúngica en la criptococosis asociada al SIDA. *Rev. argent. microbiol*. 2004; vol.36, n.3, pp.113-117.
- 25.Lizarazo J, Linares M, Bedout C, Restrepo A, Agudelo CI, Castañeda E. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica* 2007;27:94-109.
- 26.Cuenca Estrella M, Gadea Gironés I, Martín Mazuelos E, Pemán García J, Pontón J, Rodríguez Tudela JL. Diagnóstico microbiológico y de la micosis y estudios de sensibilidad

a los antifúngicos. 2006. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. ISBN: 84-611-3540-7. Disponible en: [tps://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento microbiologia 21.pdf](https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento_microbiologia_21.pdf)

27.Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de SIDA. Informe Nacional sobre los Progresos realizados en la Aplicación del UNGASS. Enero de 2008 – diciembre de 2009. MSP Ecuador: 2010.

28.Diario Expreso. Guayas concentra 63% de casos de VIH y SIDA. Artículo Diario Expreso Ecuador: 2009. Disponible en: <http://www.diarioexpreso.com/ediciones/2009/12/01/guayaquil/guayaquil/guayas-concentra-3-de-casos-de-vih-y-sida>

29.Cedeño Arias C, Rodríguez Torres NE, Vázquez Sarandeses JE, Leyet Martínez MR. Criptococosis cerebral: una experiencia de trabajo VIH / SIDA. MEDISAN 2003;7(2):119-123.

30.Desse JE. Meningitis en pacientes inmunocomprometidos por el virus de la inmunodeficiencia humana. Meningitis por cryptococcus neoformans. Presentado en Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología.1998. Disponible en: <http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/infecciosas-6.html>

31. Rivas González P, Fernández ML. Las infecciones del sistema nervioso central en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Rev Clín Esp 2005; 205:278-82. Vol.205 N° 06.

32.Guzman AM. Importancia del laboratorio en el diagnóstico de las micosis invasoras. Artículo. Rev Chil Infect 2004; 21 (1): 39-47.

33. Castañón Olivares LR. CRIPTOCOCOSIS. Laboratorio de Micología Médica, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. 2011. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/criptococosis.html>
34. Lizarazo J, Chaves O, Peña Y, Agudelo CI, Castañeda E. Comparación de los hallazgos clínicos y de supervivencia entre pacientes VIH positivos y VIH negativos con criptococosis meníngea en un hospital de tercer nivel. *Acta Med Colomb* 2012; vol.37, n.2, pp. 49-61.
35. Martínez-Baltanás A. Cuadrado JM, Jover F, Roig P. Criptococosis meníngea como manifestación de síndrome de reconstitución inmunitaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(4):247-50.
36. Breijo M. Complicaciones oportunistas según nivel de inmunidad en infección por VIH. Publicación SMU. 2007. Disponible en: http://www.smu.org.uy/elsmu/comisiones/vih/curso_conviv_sida/marielbreijo.pdf
37. Intramed. HIV y sistema nervioso central. Meningoencefalitis por criptococo. Libros virtuales Intramed. Disponible en: http://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1_59.pdf
38. Gómez Arias B, Zarco Montero LA. Criptococosis meníngea: características clínicas y de laboratorio. *Acta Neurol Colomb* 2011;27:19-27.
39. Alvarez MI, González de Polanía LA. Criptococosis e histoplasmosis en el Hospital Universitario del Valle. *Rev Colomb Med* 1995; 26: 61-65.
40. Ordóñez N, Torrado E, Castañeda E. Criptococosis meníngea de 1990 a 1995: hallazgos de laboratorio. *Biomédica* 1996; 16:93-97.
41. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Guía de atención integral para adultos y adolescentes con infección por VIH/SIDA. MSP Ecuador: 2013.42. Coalición ecuatoriana

de personas que viven con VIH/SIDA (CEPVVS). Panorámica de la situación de las personas que viven con VIH/SIDA en el contexto de la epidemia en el Ecuador. Resultados del diagnóstico situacional – organizativo de las PVVS en el Ecuador. Proyecto objetivo 8 CEPVVS – Fondo Global 2006. CEPVVS Ecuador: 2007.

43 Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Actualización del Plan Estratégico Multisectorial de la Respuesta Nacional al VIH 2007 – 2015 – Planes Operativos Multisectoriales 2011-2013. MSP Ecuador: 2011.

44.Coalición ecuatoriana de personas que viven con VIH/SIDA (CEPVVS). El estigma y la discriminación en VIH/SIDA. CEPVVS Ecuador: 2010.

45.Corporación Kimirina y la Coalición Ecuatoriana de Personas que Viven con VIH/SIDA (CEPVVS). Situación laboral de las personas que viven con VIH en el Ecuador. CEPVVS Ecuador: 2013.

46.Chiang Wong H. Tinta china en orina como método de diagnóstico en criptococosis diseminada asociado a VIH/SIDA. Estudio transversal realizado en el Hospital de Infectología “José D. Rodríguez M.” Durante el año 2009. Tesis postgrado. 2010.

47.Departamento de estadísticas del Hospital de Infectología DJDRM. MSP Ecuador: 2012.

48. Rosario I, Acosta B, Colom F. La paloma y otras aves como reservorio de *Criptococcus*. Rev Iberoam Micol 2008; 25: S13-S18.

49.Diario El Comercio. Las palomas atraen y molestan. Publicado por El Comercio on line. Miércoles 21/08/2013. Diario El Comercio Ecuador. Disponible en: http://www.elcomercio.ec/pais/Guayaquil-palomas-plaza_rocafuerte-aves-Ecuador_0_978502156.html

50. Diario El Mercurio. Palomas mueren envenenadas. Publicado por AVA - En: Cuenca, Portada. 10 marzo, 2012. Diario El Mercurio Ecuador. Disponible en: <http://www.elmercurio.com.ec/325189-palomas-envenedadas-en-cinco-sectores.html>
51. Acción Ecológica. Ecuador: cadenas a la gallina criolla. Publicado por Biodiversidad on line. 18 de febrero del 2010. Ecuador. Disponible en: http://www.biodiversidadla.org/Principal/Secciones/Noticias/Ecuador_cadenas_a_la_gallina_criolla
52. Diario El Universo. Montubios se adaptan a cambios pero sin perder sus costumbres. Diario El Universo on line, Domingo 12 de octubre del 2008. Ecuador. Disponibl <http://www.eluniverso.com/2008/10/12/0001/12/F7DE844C7F0E4402B3ED930A7BF7>
53. FAO. Crianza de gallinas ponedoras en el litoral ecuatoriano. Artículo. Proyecto de agroemergencias, 2009. Ecuador. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/73033559/diagramacion-gallinas>
54. Restrepo A. Fundamentos de medicina. Enfermedades infecciosas. 6. Ed. Corporación para Investigaciones Biológicas, 2003.
55. Lara Fernando A. Manejo de la Hipertensión intracraneal en criptococosis meníngea en SIDA. Rev Med MD 2011; 3(2): 72-77.
56. Lizarazo J. Medición de la presión de apertura del LCR durante la punción lumbar. Rev Fac Med Univ Nac Colomb 2006; 54(1): 66-67.
57. Arce-Rosas JI, García-Castro JA. Criptococosis meníngea y tuberculomas en SIDA. Rev Med MD 2011; 3(2):120-123.
58. Toledo-Leiva P, Cartier L. Amaurosis súbita asociada a meningoencefalitis criptocócica. Rev Chil Neuro-Psiquiat 2011; 49 (4): 367-371.

59. Padilla Desgarenes MC, Navarrete Franco G, Pérez Cortés S, Villanueva Ramos TI, Alfaro Orozco P. Criptococosis diseminada asociada con VIH. *Dermatol Rev Mex* 2012;56(2):126-131.
60. López Félix PR. Criptococosis del Sistema Nervioso Central. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2002; 3(1): 34-36.
61. Colom MF, Frases S, Ferrer C, Martín-Mazuelos E, Hermoso de Mendoza M, Torres Rodríguez JM, et al. Estudio epidemiológico de la criptococosis en España: primeros resultados. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 99-104.
62. Martín-Mazuelos E, Valverde-Conde A. Criptococosis: diagnóstico microbiológico y estudio de la sensibilidad in vitro. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Valme- Sevilla. Control de calidad SEIMC. 2000. Disponible en: <http://www.seimc.org/control/revisiones/micologia/cripto.pdf>
63. Trombetta L, Poustis G, Bocassi A, Bava AJ. Líquido cefalorraquídeo en pacientes con criptococosis asociada a SIDA. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2008; 42:61-4.
64. Quián J, Gutiérrez S, González V, Sánchez M, Abayian M, Baccino F. Meningitis por *Cryptococcus neoformans* en niños y adolescentes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Chilena de Infectol* 2012; 29 (5): 554-557.
65. Satishchandra. La meningitis criptocócica: descripciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas. *India Neurol* 2007; 55:226-32.
66. Negroni R, Arechavala A, Maiolo E, Bianchi M, Santiso G, Lehmann E. Problemas clínicos en micología médica: problema número 41. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28(1):53-55.
67. Pontello N, Gleichgerrcht E, Facundo M, Sinay V. Criptococosis meníngea en inmunosuprimidos: rol del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. Artículo. *Rev Neurología.* 2012;4(1):31-34.

68. Ordoñez N, Castillo J, Moreno GE. Criptococosis: diagnóstico por el laboratorio. *Biomédica* 1987; pp 37-41. Vol. 7, Nos. 1 y 2.
69. Pérez Cárdenas JE. La criptococosis: de enfermedad esporádica a reemergente. *Biosalud*. 1997; 51-64.
70. Baró Tomás MT. Epidemiología de la criptococosis en España. Caracterización de los aislados de *Cryptococcus neoformans*. Tesis doctoral. 2002.
71. Miranda G. Entrenamiento imagenológico de las lesiones cerebrales en pacientes VIH. *Revista Chilena de Radiología*. 2008; 200-207. Vol. 14 N° 4.
72. Pulgarín L. Características en las imágenes por resonancia magnética de las neuroinfecciones en pacientes con SIDA. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín (2008-2009). *Rev Colomb Radiol*. 2010; 21:(3):2957-66.
73. Díaz-Pérez JA, García-Vera JA, Mantilla-Hernández JC, Pradilla-Ardila G. Criptococoma en el sistema nervioso central de un paciente no inmunoafectado. *Rev Neurol* 2008; 46 (2): 97-101.
74. Niño Oberto S, Estañol Vidal B, García Ramos G, Vega Boada F, Sierra Madero JG. Importancia del manejo de la hipertensión endocraneana en meningitis criptocócica en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Informe de dos casos. *Rev Invest Clin* 1999; 51: 303 – 307.
75. Saag MS. Directrices Prácticas para la gestión de la criptococosis. *Oxford journals. Medicina. Clin Infect Dis*. 2000. 30 (4): 710 – 718.
76. Fernández A, Parhuana A, Vasquez M, Simón P, Castro J. Meningitis Criptocócica y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en el Hospital Nacional Dos de Mayo. *An. Fac. Med. (Perú)* 1996;57(2):98-102.

77. Sicer M. Criptococosis meníngea en pacientes infectados por el VIH. Universidad Nacional de Rosario. Servicio de clínica médica. Disponible en: <http://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/Graduados/Posgrado-Graduados.htm>
78. Saag MS. Comparación de Anfotericina B con fluconazol en el tratamiento de la meningitis criptocócica aguda asociada con el SIDA. El grupo de estudio de micosis NIAID y el Grupo de ensayos clínicos del SIDA. *N Engl J Med.* 1992;326 (2): 83 – 9.
79. Carrada Bravo T. Criptococosis en la era del SIDA. *Rev Mex Patol Clin* 2003; Vol 50, Num 1, pp 33-40.
80. Fundación VIHDA. Impacto Social y Cultural del VIH/SIDA. Informe 2011. Fundación VIHDA Ecuador: 2011. Disponible en: info@vihda.org.ec
81. Helou S. Criptococosis respiratoria en pacientes VIH positivos. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: 126-129.
82. Varela Arévalo MT. Adherencia al tratamiento en la infección por VIH/SIDA. Consideraciones teóricas y metodológicas para su abordaje. *Acta colombiana de psicología* 11. 2008; (2): 101-113.
83. Organización Panamericana de la Salud. Experiencias Exitosas en el Manejo de la Adherencia al Tratamiento Antirretroviral en Latinoamérica. Guía de Manejo. OPS: 2011.
84. Arredondo C. *Cryptococcus neoformans* en heces de palomas recolectadas en lugares públicos de la ciudad de Santiago, Chile. Tesis de grado 2006. Facultad de Medicina Veterinaria Universidad Iberoamericana de Ciencias y Tecnología.
85. Vázquez Tsuji O, Martínez Barbabosa I, Campos Rivera T. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. *Acta Pediatr Mex* 2005;26(1):18-28.
86. Bustamante B. Haga usted el diagnóstico. Educación continuada. *Biomédica Perú.* 2000;20: 3335-7.

87. Tello M. Criptococosis. Rev. Méd. Risaralda Perú 2013; 19 (2):147-153.
88. Torres G. Estudio de características genotípicas y fenotípicas entre Aislamientos colombianos de *Cryptococcus gattii* serotipo b – Patrón vgi, procedentes de cúcuta y aislamientos responsables de la epidemia en Vancouver, Canadá. Tesis doctoral 2010. Universidad Nacional de Colombia.
89. Buchanan KL. What Makes *Cryptococcus neoformans* a Pathogen? Sinopsis. Emerging Infectious Diseases. University of Oklahoma.1998. Vol. 4, No. 1.
90. Icaza F. Criptococosis determinada por tinción de tinta china en pacientes de VIH/SIDA atendidos en el Hospital de Infectología “Dr J. Daniel Rodríguez M “en la ciudad de Guayaquil en los meses de julio a diciembre del 2010. Tesis de grado. Universidad Técnica de Babahoyo.
91. Bicanic T. Meningitis criptocócica. Br Med Bull. 2005 Abr 18; 72:99-118.
92. Calderón F. Meningitis criptocócica en paciente VIH positivo: Revisión a propósito de un caso clínico. Revista Memoriza.com Chile 2009; 5:34-44.
93. Prieto J. Análisis Terapia antifúngica combinada para la Criptococosis Meníngea. Presentación. Cátedra de enfermedades infecciosas. 2013. Disponible en: <http://www.infectologia.edu.uy>
94. Bidart T, Zubieta M, Ferrés G. Importancia de las imágenes y el diagnóstico etiológico en el paciente inmunocomprometido con afección del sistema nervioso central. Tercera parte. Rev Chil Infect 2011; 28 (6): 581-584.
95. De Vivero A, Sossa MP, Ojeda P, Carrillo J. Criptococosis pulmonar: revisión de 20 años de experiencia Hospital Santa Clara E.S.E. Revista Colombiana de Neumología 1996; 33-41. Vol 16 N° 1.
96. <http://www.sepeap.org/archivos/libros/antibioticos/4.pdf>

97. Griffin A T, Hanson K E. Update on fungal diagnostics. *Curr Infect Dis Rep* 2014; 16:
98. Maziarz EK, Perfect JR. Criptococosis. *Infect Dis Clin North Am*. Marzo de 2016; 30 (1): 179-206. doi: 10.1016 / j.idc.2015.10.006. PMID: 26897067; PMCID: PMC5808417.

ANEXOS

ANEXO 1.- FICHA DE INVESTIGACIÓN CLINICA

PROYECTO “Histoplasmosis asociada a casos VIH/SIDA en el H.I.D.J.D.R.M. 2005-2009”.

Nombre del Investigador: Julián Cuesta Cruz. Doctor.

1. Caso Número:

2. NO HCl:

3. Edad:

4. Sexo: M F

5. Instrucción: Bas Sec Sup Esp Sin N/D

6. Procedencia: ... (Provincia)

7. Ocupación N/D

8. Contacto con aves Si No No datos

9. Fecha de diagnóstico de VIH:

10. Fecha primer evento Histoplasmosis:

11. Fecha de Ingreso hospitalario:

12. Clínica: a) Síntomas b) Signos

13. Examen diagnóstico de criptococosis:

a) T. china LCR b) Cultivo LCR c) Ag capsular LCR d) Imágenes cerebro

14. Tratamiento:

a) Anfotericina B: dosis fase duración b) Fluconazol: dosis fase duración

c) Manejo de HTE: Si No

15. Condición de egreso:

a) LCR estéril Si No b) Alta médica c) Fallecimiento

16. Fecha de Reingreso hospitalario:

17. Diagnóstico de Reingreso hospitalario:

18. Clínica: a) Síntomas b) Signos

19. Examen diagnóstico de criptococosis:

a) T. china LCR b) Cultivo LCR c) Ag capsular LCR d) Imágenes cerebro e) ND

20. Tratamiento:

a) Anfotericina B: dosis fase duración b) Fluconazol: dosis fase duración

c) Manejo de HTE: Si No No datos

21. Condición de egreso:

a) LCR estéril Si No b) Alta c) Fallecimiento d) Otra

22. TAR:

a) No b) Si c) No datos d) Mala adherencia d) Abandono

23. Cifras y Fechas de CD 4:

24. Otras patologías:

a) Anterior al evento criptococócico b) concomitantes c) Hábitos tóxicos

25. Condición actual:

a) Tratamiento antifúngico terminado Si No b) Profilaxis secundaria Si No

c) TAR Si No d) Vivo d) Fallecimiento e) No datos

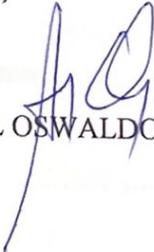
26. Fecha de elaboración de ficha: inicio final

27. Validación: Si No

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de tutor del estudiante JULIAN FRANCISCO CUESTA CRUZ, del Programa de Maestría en INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA. CERTIFICO: que el estudio de caso del trabajo de titulación de nominado "EFICACIA DE LA ANFOTERICINA EN EL TRATAMIENTO DE HISTOPLASMOSIS SISTÉMICA EN PACIENTES CON HIV/SIDA", en opción al grado académico de Magister en INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA, cumple con los requisitos académicos, científicos y formales que establece el Reglamento aprobado para tal efecto.

Atentamente,



DR. ÁNGEL OSWALDO ORTIZ ARAUZ.

TUTOR

Guayaquil, 8 de diciembre de 2020.