

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO



PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

CARACTERIZACIÓN DE LA INFECCIÓN POR *HISTOPLASMA CAPSULATUM* EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN EL HOSPITAL MÉXICO, HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS Y HOSPITAL DR. RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 2020 A JUNIO DE 2024.

Trabajo final de investigación aplicada sometido a consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Infectología para optar al grado y título de Médico Especialista en Infectología

JOSÉ ALONSO CAMBRONERO RODRÍGUEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

San José, Costa Rica

2026

DEDICATORIA

A mis padres, Mary y mis tíos porque todo lo que he logrado ha sido gracias a ellos, sin su ayuda y apoyo incondicional no estaría ni a la mitad del camino en donde estoy ahora.

A mis abuelos que, aunque perderlos durante la residencia ha sido de los eventos más duros por los que he pasado, nunca dejaron de apoyarme y creer en mí.

A Luis Di y Diana, por ser mi soporte diario, mis confidentes, mis consejeros y porque con su apoyo nunca dejé de visualizar la meta.

A Raque, Lau y Juan Ca, sin ustedes este camino no hubiera sido tan ameno y entretenido.

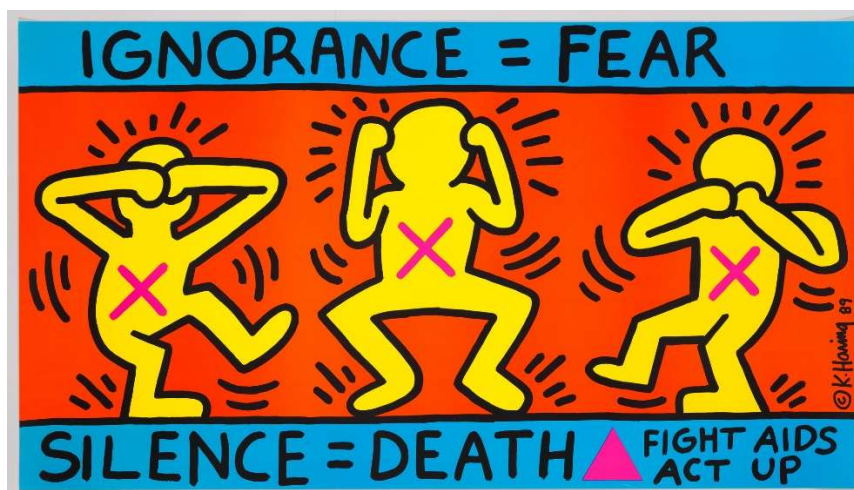
A Pilar, porque sin su ayuda y acompañamiento jamás lo hubiera logrado.

A los que ya no están, a los que les ganó la batalla, a los que les falló el sistema y a los que discriminan todos los días por desconocimiento.

Esto va para aquellos que luchan contra la falta de acceso a la atención en salud, para los que sufren el desabastecimiento de terapia antirretroviral, para los que viven con miedo y para los que hacen frente a un diagnóstico que dejó de ser una sentencia de muerte, pero que ha requerido trabajo, esfuerzo y valentía.

A todos ustedes:

¡Hasta la cura!



AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Saúl Quirós – Cárdenas, por aceptar ser mi tutor en este trabajo de investigación y guiarme a lo largo del proceso.

A la Dra. Mariamalia Cob – Delgado y al Dr. Manuel Villalobos – Zúñiga, por las recomendaciones brindadas en la fase final de este trabajo posterior a su lectura.

A la MSc. Lizbeth Espinoza – Barrantes, por su ayuda en la elaboración de la metodología, análisis de datos y consejería durante este proyecto de investigación.


A la Dra. Yosselin Morales – Rodríguez, por su colaboración al facilitar la base de datos del laboratorio de micología del Hospital México.

Al Dr. Manuel Ramírez – Cardoce, por su colaboración en la búsqueda de los casos de histoplasmosis diagnosticados en el Hospital San Juan de Dios.

Al Dr. Antonio Solano – Chinchilla, por permitirme el acceso a los libros de actas de las sesiones del servicio de Infectología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

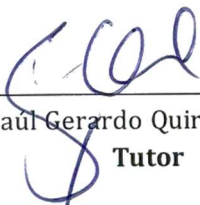
HOJA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ ASESOR

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Infectología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Infectología.



Dr. Sergio Calderón Bejarano

Director del Programa de Posgrado en la Especialidad en Infectología

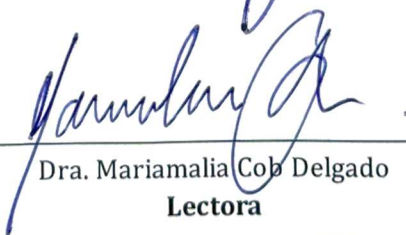


Dr. Saúl Gerardo Quirós Cárdenas

Tutor

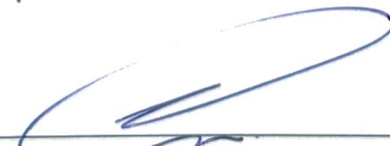
Dr. Manuel Antonio Villalobos Zúñiga

Lector



Dra. Mariamalia Cob Delgado

Lectora



José Alonso Cambronero Rodríguez

Sustentante

CERTIFICACIÓN FILOLÓGICA

San José, 24 de diciembre de 2025.

Señores
A quien interese
Universidad de Costa Rica

Estimados señores,

Por medio de la presente declaro que leí y corregí el Trabajo Final de Graduación del señor José Alonso Cambronerero Rodríguez, titulado **“CARACTERIZACIÓN DE LA INFECCIÓN POR *HISTOPLASMA CAPSULATUM* EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN EL HOSPITAL MÉXICO, HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS Y HOSPITAL DR. RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 2020 A JUNIO DE 2024.”**

Revisé el trabajo en aspectos, tales como: construcción de párrafos, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico como formato de citas, índice y bibliografía.

Desde ese punto de vista considero que está listo para ser presentado como Proyecto Final de Graduación; en este sentido, el documento cumple con los requerimientos de presentación, pero la edición final del texto, que incluirá o excluirá las correcciones filológicas, queda bajo la completa responsabilidad del autor.

Suscribe cordialmente,

Ma. Fernanda Masís D.

María Fernanda Masís Díaz

304320913

Carné ACFIL 094

Filóloga

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	III
HOJA DE APROBACIÓN	IV
CERTIFICACIÓN FILOLÓGICA	V
TABLA DE CONTENIDOS.....	VI
RESUMEN.....	IX
ABSTRACT	X
LISTA DE TABLAS	XI
LISTA DE GRÁFICOS.....	XII
LISTA DE FIGURAS	XIV
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XV
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	17
PREGUNTA DE ESTUDIO E HIPÓTESIS.....	17
Pregunta de estudio.....	17
Hipótesis descriptivas	17
Hipótesis general	17
Hipótesis específicas.....	17
ANTECEDENTES	18
JUSTIFICACIÓN.....	21
OBJETIVOS	23
Objetivo General	23
Objetivos Específicos	23
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	24

GENERALIDADES DEL VIH	24
Epidemiología mundial	24
Epidemiología nacional.....	29
Enfermedades Oportunistas en la persona con VIH	30
HISTOPLASMOSIS	33
Generalidades de <i>Histoplasma capsulatum</i>	33
Epidemiología.....	34
Generalidades de la infección en humanos	36
Formas de presentación clínica	37
Histoplasmosis pulmonar.....	38
Histoplasmosis diseminada progresiva	40
Métodos diagnósticos	43
Cultivo y microscopía.....	43
Detección de antígeno.....	44
Detección de anticuerpos.....	45
Pruebas moleculares	46
Otros métodos y estudios de laboratorio	46
Tratamiento de la histoplasmosis en personas con VIH	47
Tratamiento de inducción	47
Tratamiento de mantenimiento	49
Inicio de TARV.....	49
Profilaxis.....	49
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	51
Diseño del estudio.....	51
Criterios de inclusión.....	51

Criterios de exclusión	51
Recursos de información y estrategia de búsqueda	51
Proceso de selección de participantes	52
Variables del estudio.....	52
Definición de variables temporales.....	53
Definiciones operativas.....	53
Variables derivadas del análisis temporal	53
Recolección de datos.....	54
Análisis de datos.....	54
CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....	56
Descripción de la muestra e incidencia de histoplasmosis.....	56
Características clínicas de la coinfección VIH e histoplasmosis.....	60
Abordaje diagnóstico y características analíticas.....	65
Abordaje terapéutico	68
Letalidad de la infección.....	72
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	76
Presentación de la coinfección VIH e histoplasmosis	78
Abordaje diagnóstico en la coinfección VIH e histoplasmosis.....	82
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	87
CAPÍTULO VII: LIMITACIONES Y SESGOS.....	90
ANEXOS.....	92
Anexo 1: Definición de variables del estudio	92
Anexo 2: Instrumentos de recolección de información.....	96
Anexo 3: Distribución de pacientes por cantón.....	99
REFERENCIAS	101

RESUMEN

ANTECEDENTES: La infección por *H. capsulatum* es una causa importante de mortalidad en personas que viven con VIH. Sin embargo, persisten un subdiagnóstico y subregistro que limitan la vigilancia epidemiológica, el diagnóstico oportuno y acceso a tratamiento adecuado. Este estudio analiza las características clínicas, la evolución y mortalidad de la histoplasmosis entre enero de 2020 y junio 2024 en las personas con infección por VIH.

MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó 113 pacientes con coinfección VIH-histoplasmosis. Se evaluaron variables sociodemográficas, datos relacionados con el diagnóstico de VIH, presentación clínica de histoplasmosis, métodos diagnósticos y esquema terapéutico. Se calculó la letalidad global y se realizó un análisis de supervivencia desde el diagnóstico de VIH hasta la muerte por histoplasmosis.

RESULTADOS: La letalidad global fue de 20.4% (n=23; IC95% 14.0–28.7). La mediana de edad fue 39 años (IQR 30–44) y predominó el sexo masculino (n = 99; 87.6%); 67 pacientes (59.3%) no se encontraban en TARV al diagnóstico y el 45.1% fueron atendidos en el HSJD. El 95.6% presentó enfermedad diseminada, con predominio de pérdida de peso (70.8%). El tiempo hasta el evento presentó una mediana de 30 días (IQR 11–806); el retraso del paciente 34 días (IQR 21–91) y el intervalo ingreso-diagnóstico 5 días (IQR 1–9). El antígeno urinario fue positivo en el 96.8% de las pruebas procesadas y el cultivo en el 71.8%. El 95.6% fue tratado; solo el 5.6% recibió inicialmente el esquema recomendado por guías internacionales.

La probabilidad estimada de supervivencia fue ≈74% a 30 días, 62% a 90 días y 50% a 180 días; en el análisis parsimonioso la creatinina sérica al ingreso se estableció como predictor asociado a mortalidad.

CONCLUSIONES: La coinfección VIH-histoplasmosis presenta una mortalidad considerable y una manifestación polisintomática asociada con inmunosupresión severa, inflamación sistémica y afectación orgánica. La creatinina sérica se asoció con un peor pronóstico. Se debe considerar la reincorporación de la histoplasmosis a la lista de notificación obligatoria, implementar escalas de severidad para estratificar el riesgo y garantizar la disponibilidad de pruebas diagnósticas y de terapia antifúngica adecuada.

PALABRAS CLAVE: Histoplasmosis; Infección por VIH; Costa Rica; Estudio retrospectivo; Infección fúngica invasiva; Anfotericina B.

ABSTRACT

BACKGROUND: *Histoplasma capsulatum* infection is a major cause of mortality among people living with HIV. However, underdiagnosis and underreporting continue to limit epidemiological surveillance, timely diagnosis and access to appropriate treatment. This study analyzes the clinical characteristics, course and mortality of histoplasmosis among people living with HIV between January 2020 and June 2024.

METHODS: A multicenter retrospective study was conducted that included 113 patients with HIV–histoplasmosis coinfection. Demographic variables, data related to HIV diagnosis, clinical presentation of histoplasmosis, diagnostic methods and treatment regimens were evaluated. The overall case-fatality rate was calculated, and a survival analysis was performed from HIV diagnosis to death attributable to histoplasmosis.

RESULTS: The overall case-fatality rate was 20.4% (n = 23; 95% CI 14.0–28.7). The median age was 39 years (IQR 30–44) with a predominance of males (n = 99; 87.6%); 67 patients (59.3%) were not on ART at diagnosis, and 45.1% were treated at the HSJD. Disseminated disease was present in 95.6%, with weight loss as the most frequent symptom (70.8%). The median time to event was 30 days (IQR 11–806), patient delay 34 days (IQR 21–91), and admission-diagnosis 5 days (IQR 1–9). The urinary antigen test was positive in 96.8% of processed samples and culture in 71.8%. A total of 95.6% received antifungal treatment, but only 5.6% initially received the regimen recommended by international guidelines. Estimated survival probabilities were ≈74% at 30 days, 62% at 90 days and 50% at 180 days; in the parsimonious analysis, serum creatinine at admission was identified as a predictor associated with mortality.

CONCLUSIONS: HIV–histoplasmosis coinfection carries substantial mortality and presents with a polysymptomatic clinical profile associated with severe immunosuppression, systemic inflammation and organ involvement. Elevated serum creatinine at admission was associated with worse survival. Consideration should be given to reinstating histoplasmosis on the list of notifiable diseases, implementing severity scales to stratify risk, and ensuring availability of diagnostic tests and appropriate antifungal therapy.

KEYWORDS: Histoplasmosis; HIV infection; Costa Rica; Retrospective study; Invasive fungal infection; Amphotericin B.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Factores asociados a un aumento del riesgo de transmisión sexual del VIH	26
Tabla 2: Media de prevalencia de VIH en 2024 en las poblaciones clave.....	28
Tabla 3: Clasificación de la Infección por VIH	31
Tabla 4: Condiciones clínicas de categorías B y C en VIH.....	32
Tabla 5: Factores de riesgo para la infección por H. capsulatum	35
Tabla 6: Comparación entre el uso de Anfotericina B desoxicolato y liposomal	48
Tabla 7: Letalidad por antifúngico (Si vs No)	55
Tabla 8: Distribución de pacientes por provincia.....	59
Tabla 9: Confirmación de histoplasmosis (Vivo/Fallecido + Total).....	60
Tabla 10: Resumen descriptivo de tiempos (en días).....	62
Tabla 11: Prevalencia de síntomas al ingreso.....	63
Tabla 12: Resumen descriptivo de variables analíticas	67
Tabla 13: Descripción estadística del intervalo entre el diagnóstico y fallecimiento	73
Tabla 14: Mortalidad relativa entre pacientes coinfectados por tipo de infección oportunistas.....	73
Tabla 15: Supervivencia global a 30, 90 y 180 días.....	75
Tabla 16: Modelo A — S(t) promedio predicho (30/90/180 días)	75
Tabla 17: Modelo B — S(t) promedio predicho (30/90/180 días)	75
Tabla 18: Población adscrita directa total y económicamente activa en hospitales del tercer nivel de atención en Costa Rica	77

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribución de edad en coinfección VIH – Histoplasmosis.....	57
Gráfico 2: Distribución por sexo en coinfección VIH - Histoplasmosis	57
Gráfico 3: Estado de terapia antirretroviral al momento del diagnóstico de histoplasmosis.....	58
Gráfico 4: Distribución por hospital de la coinfección VIH – Histoplasmosis	58
Gráfico 5: Cantones con mayor número de casos de coinfección VIH – Histoplasmosis	59
Gráfico 6: Casos de histoplasmosis por mes-año.....	60
Gráfico 7: Distribución de histoplasmosis diseminada progresiva.....	61
Gráfico 8: Tiempo hasta el evento	61
Gráfico 9: Retraso de paciente.....	62
Gráfico 10: Intervalo Ingreso – Diagnóstico	62
Gráfico 11: Número de síntomas por paciente	64
Gráfico 12: Prevalencia de coinfecciones oportunistas en pacientes con VIH e Histoplasmosis.....	65
Gráfico 13: Frecuencia de métodos diagnósticos utilizados en histoplasmosis	68
Gráfico 14: Distribución de esquema terapéuticos en pacientes tratados.....	69
Gráfico 15: Letalidad según la prescripción de terapia antifúngica	69
Gráfico 16: Proporción de pacientes vivos-fallecidos por esquema antifúngico	70

Gráfico 17: Tiempo entre inicio del tratamiento y la confirmación de histoplasmosis	71
Gráfico 18: Clasificación del intervalo de inicio de tratamiento	71
Gráfico 19: Causas directas de muerte en pacientes con VIH e histoplasmosis	72

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Clasificación virológica del VIH.....	25
Figura 2: Número de nuevas infecciones por VIH	27
Figura 3: Muertes relacionadas con el estadio avanzado de VIH.....	28
Figura 4: Número de muertes por VIH avanzado y PVVIH en TARV.....	29
Figura 5: Morfología del Histoplasma capsulatum.....	34
Figura 6: Estimación epidemiológica de las regiones con mayor probabilidad de histoplasmosis.....	35
Figura 7: Espectro clínico de la Histoplasmosis en humanos	37
Figura 8: Hallazgos radiológicos de la histoplasmosis pulmonar	39
Figura 9: Manifestaciones mucocutáneas de Histoplasmosis.....	41
Figura 10: Abordaje terapéutico de la histoplasmosis.....	50
Figura 11: Diagrama de flujo para la selección de pacientes.....	56
Figura 12: Mapa de calor de coocurrencia de síntomas en la cohorte	64
Figura 13: Distribución de variables analíticas en la cohorte.....	66
Figura 14: Curva de Kaplan–Meier de supervivencia	74

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

ALT: Alanina aminotransferasa

AmB – D: Anfotericina B Desoxicolato

AmB – L: Anfotericina B Liposomal

ARN: Ácido Ribonucleico

AST: Aspartato aminotransferasa

BAL: Lavado Broncoalveolar

BDG: (1-3) - β - D - Glucano

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades

CMV: Citomegalovirus

CV: Carga Viral

DHL: Deshidrogenasa láctica

EDUS: Expediente Digital Único en Salud

EIA: Enzimoinmunoensayo

FA: Fosfatasa Alcalina

FIS: Fecha de Inicio de Síntomas

FRC: Formas Recombinantes Circulantes

GGT: Gamma Glutamil Transferasa

GM: Galactomanano

HCG: Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

HDP: Histoplasmosis Diseminada Progresiva

HLH: Linfocitosis hemofagocítica

HM: Hospital México

HSH: Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres

HSJD: Hospital San Juan de Dios

HSV: Herpes Simple Virus

IFN- γ : Interferón gamma

IGRA: Test de liberación de Interferón Gamma

INCIENSA: Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud

JCV: Virus JC

LBA: Lavado Broncoalveolar

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

LGP: Linfadenopatía Generalizada Persistente

LEMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

LTCD4: Linfocito T CD4

MAC: *Mycobacterium avium* complex

MNT: Micobacterias No Tuberculosas

MO: Médula ósea

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONUSIDA: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida

PCR: Proteína C Reactiva

PEA: Población Económicamente Activa

PJP: Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

PVVIH: Persona Viviendo con el Virus de Inmunodeficiencia Humana

SNC: Sistema Nervioso Central

SK: Sarcoma de Kaposi

TARV: Tratamiento Antirretroviral

TB: Tuberculosis

TB EP: Tuberculosis Extrapulmonar

TBL: Tuberculosis Latente

TBP: Tuberculosis Pulmonar

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

PREGUNTA DE ESTUDIO E HIPÓTESIS

Pregunta de estudio

¿Cuáles son las características de la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes con diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana atendidos en el Hospital México, Hospital San Juan de Dios y Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el periodo de enero de 2020 a junio de 2024?

Hipótesis descriptivas

Hipótesis general

Las características clínicas y analíticas de la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes con diagnóstico de VIH durante los últimos cuatro años no es distinta a la presentada en la literatura médica y en datos estadísticos a nivel internacional.

Hipótesis específicas

1. La presentación de histoplasmosis diseminada es la forma más usual en pacientes con diagnóstico de VIH en un estadio avanzado, siendo una causa importante de mortalidad en el paciente.
2. Existe una elevada letalidad de los pacientes con VIH en estadio avanzado que presentan histoplasmosis asociado a un retraso diagnóstico de la misma e inicio de tratamiento adecuado.
3. La incidencia de *Histoplasma capsulatum* en pacientes con VIH no difiere entre los tres hospitales centrales de Costa Rica al encontrarnos en una zona tropical que brinda un adecuado entorno para el hongo.

ANTECEDENTES

El VIH continúa siendo un desafío global por su alta diversidad genética y a su persistente impacto en la función inmune (1,2). El conteo de LTCD4 constituye el principal marcador clínico de inmunosupresión y se correlaciona inversamente con el riesgo de infecciones oportunistas; de modo que los valores bajos son predictores bien establecidos de aparición de micosis sistémicas y otras complicaciones infecciosas (3,4). Las definiciones y estadios clínicos de la infección por VIH estandarizadas por organismos internacionales facilitan la vigilancia y priorización en intervenciones de salud (5,6).

Entre las infecciones oportunistas relevantes, la infección por *H. capsulatum* representa una causa importante de morbimortalidad en personas con VIH, especialmente en áreas endémicas de América (7,8). *H. capsulatum* es un hongo dimórfico presente en suelos enriquecidos con materia orgánica y puede causar desde enfermedad pulmonar autolimitada hasta formas diseminadas y potencialmente letales (9–12). La diversidad de especies y su distribución global han sido documentadas recientemente, lo que añade complejidad en su abordaje principalmente en tres escenarios (13–15).

En primer lugar, desde la perspectiva clínica en personas que viven con VIH, la clasificación clásica que incluye histoplasmosis pulmonar aguda, pulmonar crónica, diseminada subaguda y diseminada crónica suele ser poco relevante por su presentación variada. Se ha documentado que hasta el 95% de estos pacientes muestran una presentación diseminada (16). Esta forma de la enfermedad suele manifestarse con fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, compromiso respiratorio variable y signos de afectación reticuloendotelial y, con frecuencia se asocian manifestaciones mucocutáneas, digestivas y neurológicas (12,17). Los hallazgos de laboratorio típicos incluyen pancitopenia, elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina y DHL, así como, ocasionalmente la visualización de levaduras intracelulares en muestras de sangre y tejido (12,17).

Aunque se han identificado variables que influyen en la muerte temprana (definida como el fallecimiento en los primeros 30 días desde el inicio de la terapia antifúngica) o los requerimientos de manejo en una UCI, hasta la fecha no se ha podido determinar una forma adecuada de discriminar de forma objetiva la severidad de la enfermedad. No obstante, un

deterioro en la condición general, la disnea y la trombocitopenia se han asociado con mayor mortalidad. (8,16). Por ello, además de considerar la clínica de ingreso del paciente, adquieren importancia criterios que indiquen la necesidad de atención en UCI, tomando importancia su estado hemodinámico y ventilatorio, hallazgos de HLH, síndrome inflamatorio multisistémico y fallo renal agudo (8,16,18).

En segundo lugar, el diagnóstico de histoplasmosis diseminada en pacientes con VIH se basa en cultivos e histopatología, sin embargo, la detección de antígeno en orina ha demostrado alta sensibilidad y utilidad significativa para acelerar el diagnóstico, lo que ha mejorado la capacidad de detección y reducido el tiempo de inicio de tratamiento en varios centros (11,19,20). Las guías internacionales y regionales enfatizan el papel del antígeno urinario y la necesidad de algoritmos diagnósticos adaptados a contextos con recursos limitados (21).

Asimismo, es importante destacar que, en la actualidad, no todos los centros de salud de la CCSS disponen de un microbiólogo especialista en micología y el antígeno urinario tampoco se encuentra ampliamente disponible, lo que influye de forma negativa en el tiempo diagnóstico del paciente.

Por último, en el abordaje terapéutico de la presentación diseminada de la histoplasmosis la inducción con anfotericina B liposomal seguida de una fase de mantenimiento con itraconazol constituye el estándar internacional, aunque la disponibilidad e implementación del esquema varían según el entorno y recursos disponibles (7,10). En la atención médica pública de Costa Rica, el acceso a esta formulación de anfotericina B es limitado, dado que, aun cuando se trata de un fármaco genérico, posee un costo elevado (¢ 243.870,570 cada unidad) lo que ha generado desabastecimientos anuales. Además, no todos los centros cuentan con los instrumentos necesarios para su administración expedita como el sonicador ultrasónico. Lo anterior conduce al uso alternativo de anfotericina B desoxicolato, la cual se asocia con una mayor toxicidad y más efectos secundarios (7).

La literatura latinoamericana muestra una carga considerable de enfermedad por histoplasmosis en personas con VIH y evidencia una problemática de diagnósticos tardíos, variabilidad en el manejo y mortalidad significativa. Un estudio de 30 años en la Guayana Francesa ha descrito el amplio espectro clínico y permitido identificar factores pronósticos

de mortalidad, dando lugar al desarrollo de escalas clínicas útiles para la estratificación de riesgo en la práctica clínica (8,16). Cohortes multicéntricas en Brasil y reportes en Colombia y otras localidades confirman patrones similares: retrasos diagnósticos, utilidad operacional del antígeno urinario y necesidades de fortalecimiento de la respuesta asistencial en entornos endémicos (9,19,22,23). Otras revisiones regionales señalan además que la histoplasmosis asociada al VIH está subdiagnosticada y poco notificada en América Latina, lo que subestima su contribución a la mortalidad en enfermedad avanzada por VIH (11,18).

En Costa Rica, la información sobre histoplasmosis en personas con VIH es limitada. Existen reportes locales de serie de casos del HSJD entre 2008 y 2012 que documentan presentaciones diseminadas y alertan sobre la presencia endémica del hongo y los desafíos diagnósticos en el país (24). Las hojas de ruta y protocolos nacionales para la vigilancia del VIH establecen los marcos de notificación y seguimiento; sin embargo, no integran de forma completa indicadores específicos sobre la coinfección, dado que no es una patología de reporte obligatorio. Esto dificulta la cuantificación de la carga real y la propuesta de medidas específicas dentro de la CCSS (25). Los datos de ONUSIDA y reportes recientes resaltan la necesidad de reforzar la detección temprana y el seguimiento clínico en Costa Rica dentro del contexto regional (4,11).

La evidencia global y regional muestra que la identificación temprana de histoplasmosis en personas con VIH, el uso de estrategias diagnósticas sensibles, la estandarización de esquemas terapéuticos y la capacitación del personal clínico pueden reducir la mortalidad y mejorar resultados (10,11,16,21). No obstante, la heterogeneidad en implementación, la posible circulación de especies emergentes de *Histoplasma* y la falta de series locales limitan la capacidad de adaptar las recomendaciones internacionales al contexto costarricense (13,22,24).

Por todo lo anterior, resulta imprescindible realizar una caracterización local y multicéntrica que permita estimar la incidencia y la mortalidad, describir manifestaciones clínicas y perfiles analíticos, evaluar tiempos críticos y analizar la concordancia del manejo con guías internacionales y la utilidad operacional del antígeno urinario en la práctica real. Esta información aportará evidencia directa para la toma de decisiones en políticas de salud en

Costa Rica y contribuirá a reducir la mortalidad prevenible por histoplasmosis en personas con VIH.

JUSTIFICACIÓN

La coinfección por *Histoplasma capsulatum* en personas que viven con VIH representa una causa prevenible de morbimortalidad en áreas endémicas y constituye un problema de salud pública insuficientemente cuantificado en América Latina y en Costa Rica (11,16). El VIH mantiene su papel como determinante central de estas infecciones oportunistas debido a su diversidad genética y a la consiguiente afectación de la respuesta inmune y el conteo de LTCD4 sigue siendo el principal predictor clínico de riesgo para desarrollar histoplasmosis diseminada. Estos marcos conceptuales han sido ampliamente descritos en la literatura sobre VIH (1-3).

Desde la perspectiva clínica, la histoplasmosis presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas y analíticas (12,17,26) mientras que, a nivel diagnóstico, la incorporación de pruebas como el antígeno en orina han demostrado mejoras en la detección temprana de histoplasmosis diseminada y en la reducción de tiempos hasta el diagnóstico (11,19-21). No obstante, la implementación real de estas herramientas y su impacto operativo varía entre centros y persiste la necesidad de generar evidencia local que documente la sensibilidad y practicidad, tiempos operativos y efectos en desenlaces clínicos de esta patología (11,13,20).

En términos terapéuticos, los estándares internacionales recomiendan la inducción con anfotericina B liposomal seguida de itraconazol, sin embargo, la disponibilidad, la elección de formulaciones y la adherencia a estos esquemas en la práctica clínica regional muestran una heterogeneidad que afecta directamente la supervivencia del paciente (7,10,22).

La evidencia disponible indica que la histoplasmosis asociada a VIH está subdiagnosticada y subnotificada en la región, lo que reduce la visibilidad de esta problemática y limita la asignación de recursos (11,19). En Costa Rica, existen reportes de casos y series locales que confirman la presencia de formas diseminadas y los desafíos diagnósticos en centros nacionales (24), sin embargo, se carece de series multicéntricas y análisis integrados que

estimen incidencia, mortalidad, tiempos de retraso diagnóstico-terapéutico y concordancia con guías internacionales.

Por estas razones, el presente estudio es relevante y oportuno, ya que genera evidencia local, multicéntrica y reproducible sobre la epidemiología y el manejo de la coinfección VIH-histoplasmosis en los hospitales centrales de la CCSS. Se espera que los hallazgos de la investigación permitan una mejor comprensión de la presentación clínica y de los factores pronósticos específicos en la población costarricense, así como la adaptación de criterios de sospecha clínica y la evaluación de los métodos diagnósticos para optimizar algoritmos locales de diagnóstico rápido. Asimismo, se pretende identificar brechas en la aplicación de los esquemas terapéuticos recomendados y generar recomendaciones para estandarizar los protocolos en la CCSS.

Finalmente, al aportar datos locales, el estudio favorece la equidad en salud al identificar áreas de mejora en poblaciones vulnerables y permite que la CCSS fundamente sus decisiones de políticas públicas con datos propios de la institución, incrementando la efectividad y eficiencia del cuidado. Dado el potencial de impacto en reducción de mortalidad y mejora de la calidad asistencial, la generación de esta evidencia local se considera de alta prioridad para la salud pública nacional y justifica plenamente la realización del estudio bajo las salvaguardas éticas y técnicas correspondientes.

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar las características de la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en el Hospital México, Hospital San Juan de Dios y Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el periodo de enero 2020 a junio 2024.

Objetivos Específicos

1. Describir los hallazgos clínicos y analíticos de los pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana al momento del diagnóstico de histoplasmosis.
2. Calcular la incidencia y letalidad de los pacientes con diagnóstico de infección por el VIH e *Histoplasma capsulatum*.
3. Comparar el abordaje diagnóstico y terapéutico brindado a nivel nacional con el estandarizado a través de las guías internacionales.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES DEL VIH

A lo largo de la historia, el Virus de la Inmunodeficiencia Humana ha representado un reto para la salud pública no solo desde la perspectiva científica y la investigación que ha generado, sino también desde un enfoque social al ser una de las patologías que presenta mayor estigma en la actualidad (27,28).

El VIH consiste en un virus de tipo ARN con una estructura icosaédrica, que posee una envoltura y un contenido genético con un total de dos copias. Este se clasifica dentro de la familia *Retroviridae*, específicamente en el género de los lentivirus (29).

Posterior a su ingreso al torrente sanguíneo, parte de la evolución natural de la infección se explica por el establecimiento de reservorios de latencia los cuales corresponden una población de LTCD4 en reposo que albergan provirus intactos que conservan su capacidad de producir viriones con potencial infeccioso (30,31). Eventualmente, se desarrolla un estado de inflamación crónica generando como una posible consecuencia el agotamiento de las células T haciéndolas menos eficaces aunado a un desequilibrio metabólico que contribuye aún más a la activación y disfunción inmunitaria (28,31).

La interacción del VIH con el hospedero, así como la cascada de activación inmunológica que produce, ha sido un gran desafío para la ciencia moderna. Del mismo modo, el impacto en la población se evidencia al contabilizar millones de muertes hasta la fecha a causa de sus complicaciones en un estadio avanzado, sin embargo, con el desarrollo y grandes avances en la terapia antirretroviral esta infección ahora es considerada como una condición crónica y controlable (29,32).

Epidemiología mundial

A nivel molecular, se han identificado dos tipos de VIH: VIH-1 y VIH-2. Para el año 2024 se estimó que entre 1-2 millones de personas vivían con cepas del VIH-2 lo que demuestra que la estirpe de VIH-1 presenta una mayor prevalencia en las diferentes regiones del mundo con un total aproximado de 40.8 millones de personas viviendo con VIH (33).

Ambos lentivirus fueron introducidos en la población humana mediante múltiples transmisiones interespecíficas del Virus de Inmunodeficiencia del Simio desde primates no humanos hacia humanos (34). El VIH-1 presenta una amplia diversidad genética y se divide en cuatro grupos: M, N, O y P. De estos, el grupo M es el que predomina a nivel internacional y se subdivide en nueve subtipos, además de sus formas recombinantes (Figura 1) (1). Esta diversidad influye en el diagnóstico de la infección, así como en las mediciones de carga viral al diferir en la velocidad de progresión y transmisión afectando la eficacia del tratamiento antirretroviral (27).

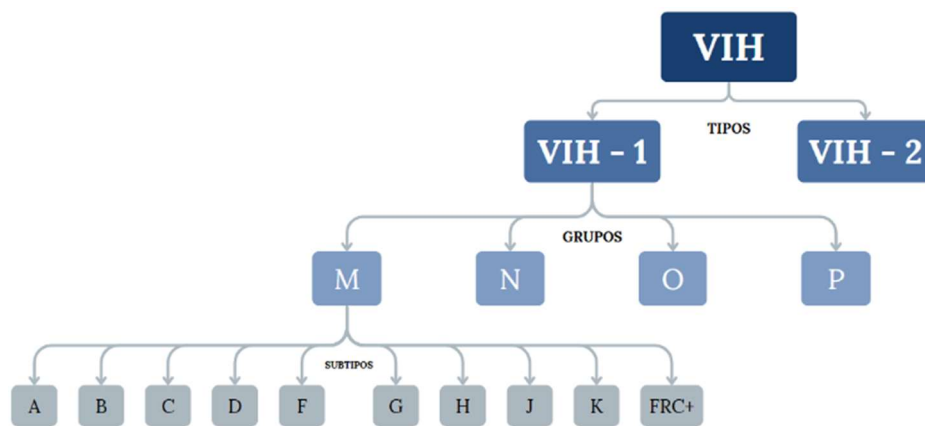


Figura 1: Clasificación virológica del VIH

FRC+: Formas Recombinantes Circulantes

Fuente: Elaboración propia basado en Taylor et al N Engl J Med. 2008.

La transmisión del VIH puede ocurrir por diferentes vías, entre las que se incluyen la vía sexual, vertical, a través de objetos punzocortantes contaminados y contacto directo con sangre infectada (2).

Existe una mayor predisposición a la infección mediante la transmisión sexual, la cual constituye la principal ruta documentada. En este mecanismo intervienen diversos factores, como, la disrupción de la integridad epitelial, la presencia de células susceptibles, microbiota vaginal alterada, factores hormonales, fluidos genitales que permiten el transporte del virus, así como la alteración del pH vaginal y las interacciones con células dendríticas, fibroblastos y células de Langerhans. Todo lo anterior aumenta la probabilidad de que el VIH se establezca y se disemine tras la exposición (2,35).

En la Tabla 1 se presentan diferentes factores que pueden aumentar el riesgo de infección a través de la ruta sexual.

Tabla 1: Factores asociados a un aumento del riesgo de transmisión sexual del VIH

-
- Carga viral plasmática elevada.
 - Infección aguda por VIH.
 - Carga viral seminal o endocervical.
 - Presencia de otra infección de transmisión sexual.
 - Embarazo.
 - Relaciones sexuales anales receptivas.
 - Factores de comportamiento:
 - No uso de condón.
 - Etilismo.
 - *Chemsex**.
-

*Chemsex se refiere a las relaciones sexuales intencionales bajo la influencia de drogas psicoactivas (36).

Fuente: Maartens et al Lancet 2014

La infección por VIH en la actualidad ha sido catalogada por la ONUSIDA como una epidemia de los tiempos modernos, sin embargo, en los últimos años se ha reconocido que determinar si un aumento en el número de los casos constituye realmente una epidemia puede ser complejo, pues depende del número de casos usual o esperable en la población analizada (37).

Según la ONUSIDA, en su publicación sobre orientación de terminología (37), desde la perspectiva de la epidemiología de VIH es importante aclarar que el término de epidemia puede ser clasificado según el tipo de población que se encuentre bajo estudio de modo que pueden distinguirse las siguientes categorías:

- *Epidemia generalizada*: la infección por VIH se encuentra plenamente establecida en la población general y la transmisión no depende exclusivamente de las poblaciones clave (ver más adelante) (37).

- *Epidemia concentrada*: la transmisión del virus ocurre entre los integrantes de las poblaciones clave en las que históricamente se ha documentado un mayor riesgo de transmisión. En este tipo de epidemia toda estrategia preventiva y de atención podría ser focalizada (37).
- *Epidemia incipiente*: la transmisión de la infección no es significativa en las poblaciones clave siendo inferior al 5% y sin sobrepasar el 1% de la población general del país (37).

Para el año 2024 se contabilizó un total de 40.8 millones de personas viviendo con VIH. Aunque esta cifra es elevada, se observa una disminución significativa en la incidencia de la infección, en ese año, menos personas contrajeron el virus en comparación con otros periodos desde el inicio de la epidemia en la década de 1980 documentándose 1.3 millones de nuevos diagnósticos (Figura 2) (4).

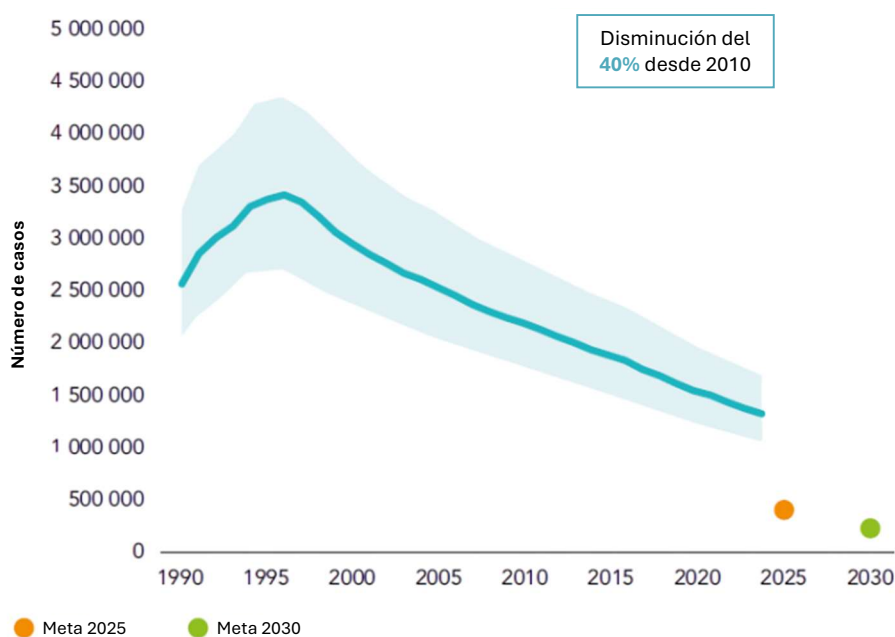


Figura 2: Número de nuevas infecciones por VIH

Fuente: Estimaciones epidemiológicas de ONUSIDA, 2025.

Asimismo, la media de la prevalencia de VIH en personas entre los 15 y 49 años reportada para el 2024 por ONUSIDA fue del 0.8% a nivel mundial. Sin embargo, debido a diferentes

factores sociales, como la migración, la criminalización y un menor acceso a recursos, este porcentaje presentó una variabilidad en ciertos grupos poblacionales (Tabla 2) (38). Estos grupos corresponden a las poblaciones clave, término que se define como aquella población que presenta una mayor probabilidad de encontrarse expuesta al VIH o su transmisión y que son clave para generar una respuesta exitosa en la epidemia (37).

Tabla 2: Media de prevalencia de VIH en 2024 en las poblaciones clave.

Población clave	Media de prevalencia (%)
Mujeres entre 15 y 24 años en África oriental y meridional	2.3
HSH	7.7
Trabajadores sexuales	3
Usuarios de drogas intravenosas	5
Personas transgénero	9.2
Personas en prisión	1.3

Fuente: Estimaciones epidemiológicas de ONUSIDA, 2024.

Por otra parte, para el año 2024 se documentaron 630.000 muertes causadas por patologías relacionadas con una infección avanzada por VIH calculando una disminución de la mortalidad en un 54% en comparación al año 2010 (Figura 3) (4).

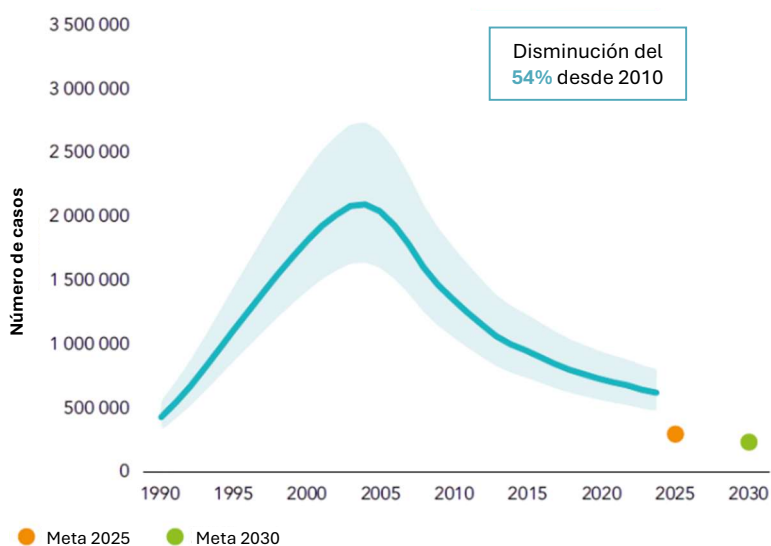


Figura 3: Muertes relacionadas con el estadio avanzado de VIH

Fuente: Estimaciones epidemiológicas de ONUSIDA, 2025.

Esta reducción en la mortalidad se encontraría relacionada con el acceso y consecuente adherencia al tratamiento antirretroviral y es que al cierre de 2024 se registró que el 77% de las personas que viven con VIH mantenían acceso al TARV, siendo esto un total de 31.6 millones de pacientes (Figura 4).

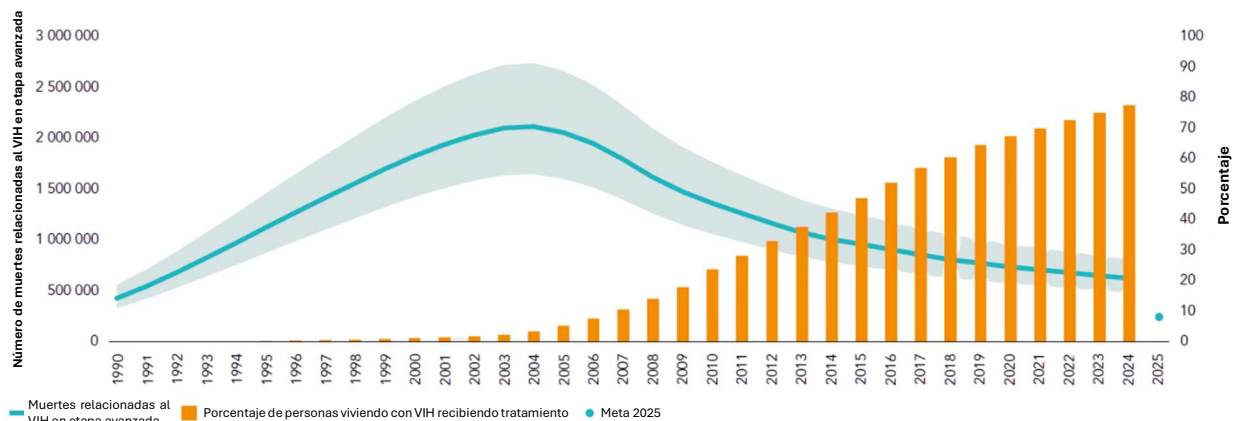


Figura 4: Número de muertes por VIH avanzado y PVVIH en TARV

Fuente: Estimaciones epidemiológicas de ONUSIDA, 2025.

Sin embargo, este descenso no ha sido equitativo entre las diferentes regiones geográficas por lo que es importante segregar los diferentes factores no solamente en términos de salud pública sino también en la perspectiva financiera y política que conlleva evaluar los cambios epidemiológicos en VIH (4).

Las desigualdades sistémicas principalmente desde la perspectiva socioeconómica junto con el racismo, el estigma, la discriminación legal y las leyes punitivas, así como la desigualdad y la violencia de género siguen impulsando la epidemia del VIH. Por ello dirigir los esfuerzos para un acceso equitativo en la prevención y tratamiento en los diferentes grupos poblacionales es vital para progresar en la respuesta al VIH (39).

Epidemiología nacional

Desde la perspectiva a nivel nacional, Costa Rica presenta una epidemia concentrada en la que la población que vive con VIH está conformada principalmente por HSH, trabajadores sexuales y personas transgénero, lo que se refleja en una prevalencia del 0,4% (25).

Según la última estadística obtenida por el Instituto Nacional de Estadística y Censo realizada en el año 2022, la incidencia del VIH en Costa Rica predominaba en el sexo masculino en una

relación de 6:1 en comparación con la contraparte femenina. Además, la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes fue del 3.6 en el 2021 (5,7 en hombres y 1,4 en mujeres específicamente) (25).

Una estadística más reciente publicada por ONUSIDA en julio de 2024 con datos del año anterior mostró un incremento de nuevas infecciones por VIH del 9% entre el 2010 y 2023 para la región de Latinoamérica (38).

Partiendo de lo anterior, se contabilizaron 21.000 personas viviendo con VIH en Costa Rica para una tasa de prevalencia del 0.6%, con un predominio en hombres. Del total de casos, entre 900 y 1400 fueron reportados para el 2024, con una tasa de incidencia de 0.41% por cada 100.000 habitantes (40).

A nivel latinoamericano, el número de muertes relacionadas a la infección avanzada por VIH disminuyó en un 28% desde el 2010. No obstante, la mortalidad aumentó principalmente en mujeres en Costa Rica, El Salvador, México, Panamá, Paraguay y Perú (38).

Por otra parte, a nivel nacional la CCSS brinda el tratamiento antirretroviral a las personas que viven con VIH, sin embargo, se reportó una cobertura para el 2023 únicamente del 66% de los casos. Al analizar los datos por sexo, se observó que el 70% reciben TARV mientras que de la totalidad de hombres con VIH solamente el 65% se encontraron bajo el régimen terapéutico (40). Estos resultados se relacionan con el espectro de factores sociales, económicos y políticos que influyen en la respuesta al VIH (38).

Enfermedades Oportunistas en la persona con VIH

La infección por VIH tiene la capacidad de invasión a diversas células en el ser humano, siendo la más afectada el linfocito T CD4 (en adelante LTCD4). Este tipo de linfocito expresa moléculas del cúmulo de diferenciación 4, un miembro de la familia de las inmunoglobulinas y que principalmente media la adhesión al complejo mayor de histocompatibilidad (3,31).

Una vez que la infección se encuentra plenamente establecida en el organismo, desarrolla un impacto en el sistema inmune disminuyendo el conteo de los LTCD4 tanto circulantes como aquellos encontrados en tejido linfoide. En ausencia de TARV, esta disminución favorece la aparición de enfermedades e infecciones oportunistas en el paciente (3,31).

Una infección oportunista se define como aquella producida por un microorganismo presente en el entorno o como colonizante del ser humano, pero que no causa enfermedad a menos que el sistema inmune presente una afectación en su función ya sea cualitativa o cuantitativa (41).

Las infecciones oportunistas asociadas al VIH representan una amenaza para la vida en personas que se encuentran en un estadio avanzado de la infección y contabilizan el mayor porcentaje de causas de muerte en esta población (38,42).

Según la última revisión de la clasificación de VIH de la CDC, se establecen tres categorías clínicas (Tabla 3). La categoría A incluye la infección aguda por VIH, la infección asintomática o una LGP. La categoría B comprende condiciones sintomáticas, pero que no se encuentran en el listado de la categoría C, atribuibles a la infección por VIH y podrían requerir manejo médico. En última instancia, la categoría C se conforma por las condiciones definitorias de la infección avanzada por VIH (5). Las afecciones de la categoría B como de la C se detallan en la Tabla 4.

Tabla 3: Clasificación de la Infección por VIH

		Categoría clínica		
		A	B	C
Conteo de LTCD4 (cel/mm3)	(1) ≥ 500	A1	B1	C1
	(2) 200 - 499	A2	B2	C2
	(3) < 200	A3	B3	C3

Fuente: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, CDC (1993)

Tabla 4: Condiciones clínicas de categorías B y C en VIH

CATEGORÍA B	<ul style="list-style-type: none">• Angiomatosis bacilar.• Candidiasis orofaríngea o vulvovaginal (persistente o refractaria).• Displasia cervical (moderada o severa).• Carcinoma cervical <i>in situ</i>.• Síntomas constitucionales: fiebre o diarrea de >1 mes.• Leucoplasia pilosa oral.• Herpes zoster: ≥ 2 episodios de un dermatoma.• Púrpura trombocitopénica idiopática.• Listeriosis.• Enfermedad Pélvica inflamatoria complicada.• Neuropatía periférica.
CATEGORÍA C (DEFINITORIAS)	<ul style="list-style-type: none">• Candidiasis bronquial, traqueal, pulmonar o esofágica.• Carcinoma de cérvix invasivo.• Coccidioidomicosis (diseminado o extrapulmonar).• Criptococosis extrapulmonar.• Criptosporidiosis intestinal crónica (>1 mes).• Enfermedad por CMV.• Encefalopatía por VIH.• Herpes simple: bronquitis, neumonitis, esofagitis o úlceras (>1 mes).• Histoplasmosis (diseminado o extrapulmonar).• Isosporiasis intestinal crónica (>1 mes).• Kaposi sarcoma.• Linfoma de Burkitt, inmunoblástico o primario de SNC.• MAC, <i>Mycobacterium kansasii</i> y otras (diseminado o extrapulmonar).• <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en cualquier sitio.• Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>.• Neumonía recurrente.• LEMP• Bacteriemia por <i>Salmonella</i>.• Toxoplasmosis cerebral.• Síndrome de desgaste asociado al VIH.

Fuente: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, CDC (1993)

El conteo de LTCD4 representa una forma analítica de evaluar la respuesta inmunológica del organismo al VIH en un paciente con TARV (43,44). En esta perspectiva, la infección dependerá de su evolución, la virulencia y factores relacionados con el hospedero ya que a menor conteo de LTCD4 y mayor edad del paciente, mayor será su riesgo de presentar infecciones oportunistas (43,45).

Por otro lado, a pesar de los múltiples esfuerzos a nivel internacional, lograr una supresión de la carga viral con un adecuado conteo de LTCD4 y mantener el mismo, previniendo de forma consecuente la presencia de infecciones oportunistas no es una tarea sencilla y este objetivo es afectado por el hecho que no todas las infecciones por VIH son diagnosticadas a tiempo, no todas los pacientes reciben TARV o atención médica de forma continua y no todas las personas en tratamiento logran una supresión adecuada, esto por causas multifactoriales (38,46).

Asimismo, aunque un adecuado control del VIH previene la aparición de la gran mayoría de infecciones oportunistas, existen excepciones como la tuberculosis, el herpes zóster y la enfermedad neumocócica que ocurren con mayor incidencia en estos pacientes independientemente del conteo de LTCD4 (45,46).

HISTOPLASMOSIS

Generalidades de *Histoplasma capsulatum*

La histoplasmosis es una de las micosis endémicas más comunes en la región de las Américas, descrita por primera vez en 1905 durante la construcción del canal de Panamá (12). *Histoplasma capsulatum* es un hongo dimórfico térmico que puede ser encontrado en su forma micelial en el entorno y en una presentación levaduriforme en tejidos (26).

Su morfología micelial (Figura 5) que en conjunto conforman las hifas, produce esporas asexuales siendo estas microconidios (2-6 μm) que representan la forma infectante y macroconidios (8-14 μm). Por otro lado, la morfología levaduriforme se presenta como estructuras ovaladas con un diámetro entre los 2-4 μm (26).

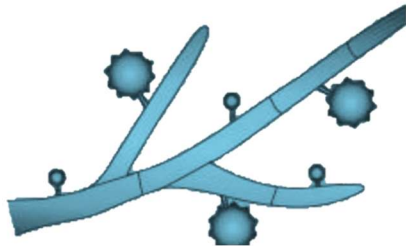
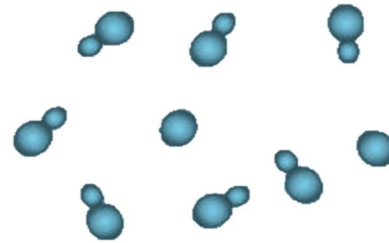
A**B**

Figura 5: Morfología del *Histoplasma capsulatum*

(A) Forma micelial | (B) Forma levaduriforme

Fuente: Curr Opin Microbiol. 2019 December; 52: 151-157

Epidemiología

El *Histoplasma* es un microorganismo saprófito de la tierra y puede ser encontrado principalmente en el suelo húmedo con cantidades considerables de excremento de aves y murciélagos (12). Además, un pH cercano a 7.4 y un alto contenido de nitrógeno permite un crecimiento idóneo de este patógeno (26).

La histoplasmosis es altamente endémica a lo largo del continente de América, con reportes que documentan hasta un 32% de pruebas cutáneas positivas en Latinoamérica (Figura 6) (12). Asimismo, factores como variaciones en el patrón de uso de suelos y el cambio climático han permitido la expansión y posibilidad de sobrevivencia del hongo en estudio (26).

La mayoría de los casos de histoplasmosis se reportan en pacientes inmunocompetentes los cuales presentan manifestaciones leves, sin embargo, la exposición a un alto inóculo de microconidios puede superar la respuesta del sistema inmune presentándose de este modo en enfermedad (principalmente como infección pulmonar) (26).

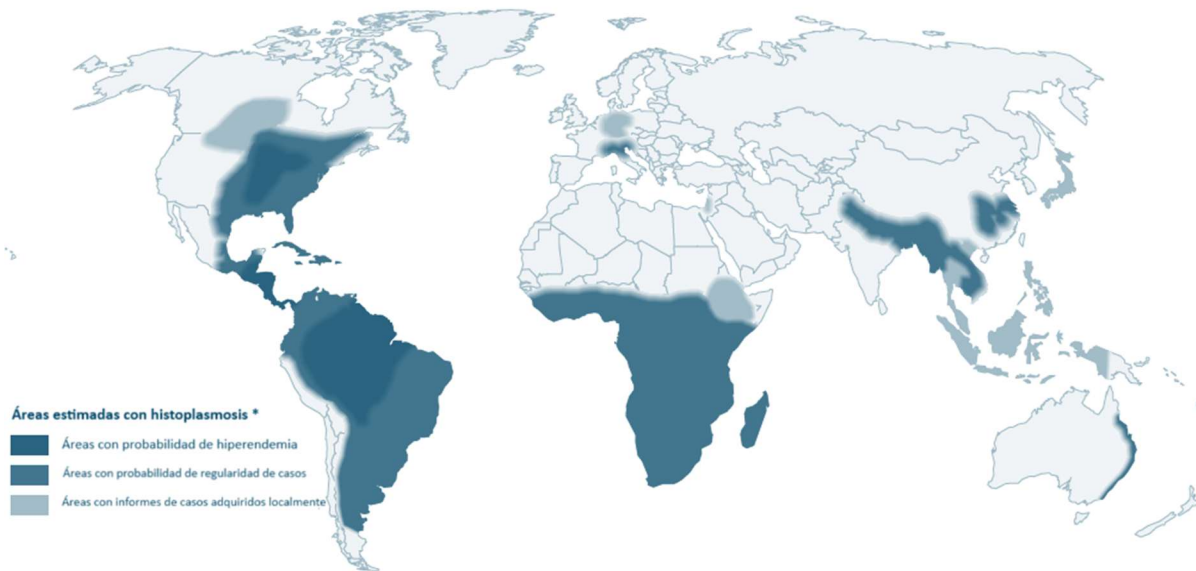


Figura 6: Estimación epidemiológica de las regiones con mayor probabilidad de histoplasmosis

* La histoplasmosis tiene una distribución mundial y los casos ocurren fuera de estas áreas.

Fuente: Curr Opin Microbiol. 2019 December; 52: 151-157

Existen factores que aumentan el riesgo de presentar la infección por *H. capsulatum* (Tabla 5) aun cuando el inóculo sea de una proporción leve, por lo que es de gran importancia comprender la interacción que este microorganismo presenta con el sistema inmune del hospedero (26).

Tabla 5: Factores de riesgo para la infección por *H. capsulatum*

-
- Tratamiento con corticosteroides.
 - Trasplante de órgano sólido.
 - Trasplante de médula ósea.
 - Personas que viven con VIH.
 - Tratamiento con inhibidores del TNF- α .
 - Actividades deportivas (p. ej exploración de cuevas).
 - Exposición ocupacional (p. ej demolición o construcción).
 - Viajeros a zonas endémicas.
-

Fuente: Curr Fungal Infect Rep (2019) 13: 120-128

En términos estadísticos, diferentes estudios han demostrado una tasa de incidencia de 0.1 a 1 casos por 100.000 habitantes en países de clima templado, 10 a 100 casos por 100.000 habitantes en países tropicales y más de 100 casos por 100.00 habitantes en grupos de alto riesgo. Asimismo, la incidencia anual de histoplasmosis diseminada es de aproximadamente 100.000 casos, no obstante, en varios países es desconocida (13).

Específicamente en personas que viven con VIH, la histoplasmosis es una de las infecciones oportunistas causadas por hongos más frecuente, contabilizando entre un 5-15% de muertes relacionadas a la infección avanzada en la región de las Américas (21).

Generalidades de la infección en humanos

Originalmente se consideraba que la histoplasmosis en el ser humano podía ser causada por dos microorganismos: *H. capsulatum var duboisii* e *H. capsulatum var capsulatum*, siendo esta última responsable de la mayoría de los casos reportados (12). No obstante, esta clasificación ha variado con la ayuda de la metagenómica, observando también la existencia de especies crípticas. Esta amplia diversidad genética podría influir en la fisiopatología del microorganismo y su interacción con la inmunidad celular, así como en su respectivo abordaje (13-15).

El proceso de invasión y posterior infección inicia cuando se presenta la inhalación de los microconidios o fragmentos miceliales y estos logran alcanzar a los alvéolos en donde se presenta un cambio estructural a levaduras inducido principalmente por la temperatura (2,47). Es importante destacar que la infección será adquirida y no se presentan casos de transmisión de persona a persona (a menos que se trate de un escenario de trasplante de órgano sólido) (47).

Además de la influencia que presenta la temperatura del hospedero, este microorganismo cuenta con otras vías para poder lograr su variación morfológica en donde presenta un aprovechamiento de compuestos de cisteína y sulfhidrilo (2,47,48). Indistintamente de cual vía utilice el hongo, una vez que el *Histoplasma* se establece en el tejido pulmonar, este interactúa con las proteínas del factor surfactante el cual tiene propiedades fungicidas intrínsecas y juegan un rol de vital importancia en la inmunidad pulmonar y cuenta con la

capacidad de disminuir la viabilidad del hongo al aumentar su permeabilidad a través de mecanismos dependientes de calcio (47,48).

La respuesta del sistema inmune del hospedero es crucial en el control de la infección y esta se encontrará mediada por la producción de IFN- γ a partir de los LTCD4 y macrófagos activados, estos últimos son los encargados de la formación del granuloma característico de la infección (12). De igual forma, el hongo tiene la capacidad de sobrevivir al entorno intracelular del fagocito, evadiendo la respuesta inflamatoria, multiplicándose y siendo transportado al sistema linfático obteniendo de esta forma acceso a la circulación sanguínea y su consecuente diseminación a otros órganos y tejidos (48).

Formas de presentación clínica

El periodo de incubación del *Histoplasma capsulatum* comprende generalmente de 3 a 17 días posterior a la inhalación de los microconidios y su presentación clínica puede variar conformando un amplio espectro de presentación en términos de sintomatología (Figura 7) (12,49).

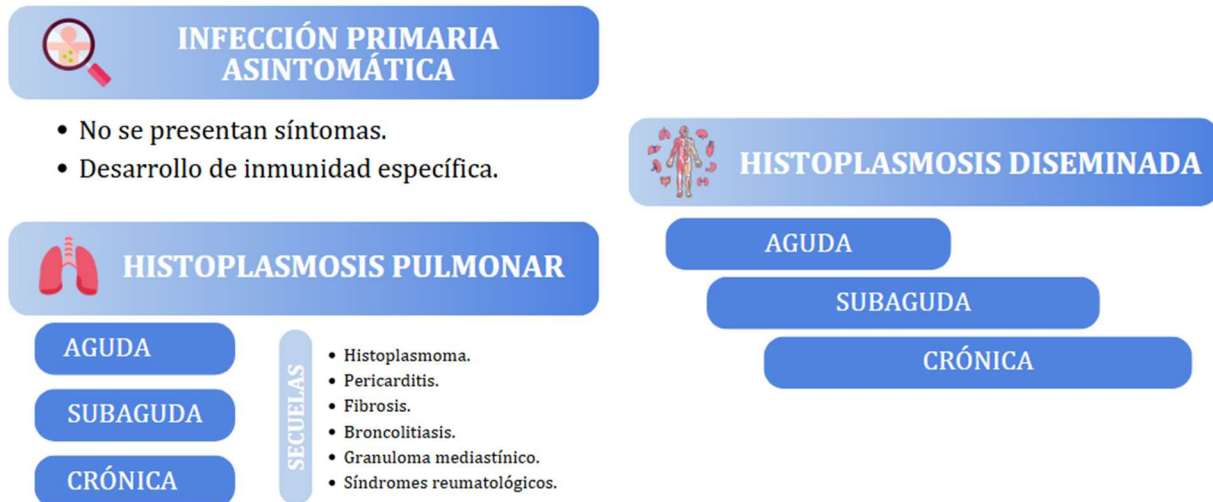


Figura 7: Espectro clínico de la Histoplasmosis en humanos

Fuente: Elaboración propia adaptado de Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2020).

La extensión de la enfermedad puede variar según la respuesta inmune del hospedero, el número de microconidios inhalados y la integridad del tracto respiratorio (49). En la mayoría de los casos, se presenta afectación pulmonar aguda y en este contexto la infección

permanece asintomática por lo cual no se recurre a atención médica, no obstante, en pacientes con factores de riesgo y alteraciones en la respuesta inmune mediada por células las manifestaciones pueden llegar a presentarse de forma devastadora (13,49).

La forma en la que interactúa el *Histoplasma capsulatum* con hospederos que presentan una disfunción de la inmunidad celular, principalmente en personas que viven con VIH y cuentan con un conteo de LTCD4 menor a 150 cel/mm³, dirige a la infección a un desarrollo más severo y la presentación de histoplasmosis diseminada (12,17).

Esta investigación, se enfocará en la presentación de histoplasmosis pulmonar aguda y crónica e histoplasmosis diseminada progresiva en el paciente con infección por VIH, así como las complicaciones más prevalentes en el desarrollo de la patología, sin embargo, la clasificación general dentro del espectro mencionado usualmente no es relevante en la infección retroviral por la amplia diversidad que la histoplasmosis representa en estos pacientes (16).

Histoplasmosis pulmonar

La histoplasmosis pulmonar aguda usualmente se presenta en la primera exposición con el microorganismo como un cuadro pseudogripal en donde un 5% de los casos desarrolla fiebre, malestar general, cefalea, tos no productiva, fatiga y dolor subesternal (26,49). Aquellos pacientes que presentan inhalación de un gran número de microconidios o partículas miceliales, pueden desarrollar manifestaciones graves como disnea severa e hipoxemia y un consecuente síndrome de distrés respiratorio agudo (26).

En el abordaje diagnóstico y terapéutico, en los estudios de imagen se pueden documentar datos de neumonitis, infiltrados intersticiales y adenopatías mediastinales y/o hiliares (Figura 8) (26). Dado a que las manifestaciones pueden ser fácilmente confundidas con la presentación de neumonía bacteriana, es común la prescripción de terapia antibiótica que no genera efecto positivo en el paciente y se observa un mayor deterioro, lo que debe generar sospecha diagnóstica en el médico de la posibilidad de histoplasmosis (26,50).

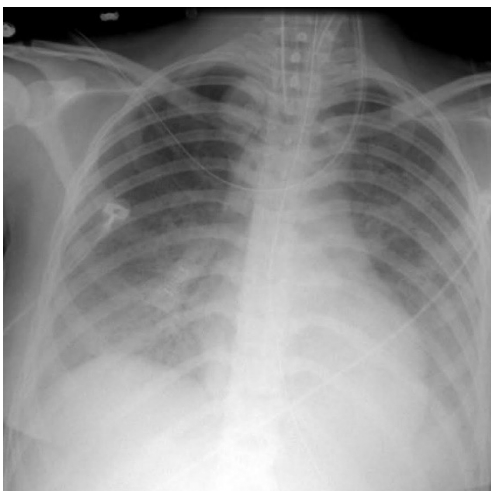
A**B**

Figura 8: Hallazgos radiológicos de la histoplasmosis pulmonar

(A) Histoplasmosis pulmonar aguda | (B) Histoplasmosis pulmonar crónica

Fuente: Azar et al. Semin Respir Crit Care 2020

Aunque poco común, aproximadamente 6% de los pacientes pueden presentar manifestaciones reumatológicas descritas como artralgias, eritema nodoso o eritema multiforme y 6% pueden desarrollar un cuadro de pericarditis aguda producto de la inflamación granulomatosa en los nódulos linfáticos mediastinales, esta clínica representa más una expresión de la respuesta inflamatoria en lugar de tratarse de una forma diseminada (50,51).

Durante el periodo de convalecencia, la fibrosis resultante producto del aumento de tamaño de los nódulos mediastinales pueden provocar retracción de la vía aérea generando bronquiectasias y neumonía posobstructiva, sin embargo, se tratan de manifestaciones muy poco frecuentes y no requieren mayor tratamiento que el brindado (50,51).

Por otra parte, la histoplasmosis pulmonar crónica consiste en un proceso lentamente progresivo que se presenta posterior a meses desde el ingreso del patógeno y en relación con la reactivación de la enfermedad (49,50). Además de los síntomas respiratorios descritos, se desarrollan síntomas constitucionales como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso por lo que puede ser fácilmente confundida con tuberculosis u otras infecciones fúngicas como aspergilosis o coccidioidomicosis y la radiografía de tórax (Figura

8) puede presentar datos de cavitación, fibrosis y engrosamiento pleural con una distribución lobar superior de forma predominante (49,50).

Histoplasmosis diseminada progresiva

La forma diseminada se asocia a personas que presentan factores de riesgo como edades extremas, uso de fármacos inmunosupresores y defectos innatos de la inmunidad, sin embargo, el principal factor de riesgo para el desarrollo de la histoplasmosis diseminada progresiva (HDP) es el diagnóstico de una infección por VIH (17). Estos pacientes presentan un riesgo diez veces mayor de presentar este cuadro (50).

La presentación de la HDP puede clasificarse según su tiempo de evolución y características patológicas (49):

- *Aguda*: cuadro clínico de menos de 15 días de evolución, con falla multiorgánica, coagulopatía, gran infiltración fúngica en los tejidos y muerte (49).
- *Subaguda*: manifestaciones de 30 días de evolución, principalmente mucosa del tracto gastrointestinal y glándulas adrenales (49).
- *Crónica*: al menos 3 meses de evolución, caracterizados por una clínica lentamente progresiva y con menor cantidad de levaduras (49).

En personas que viven con VIH, se presentan factores de riesgo para el desarrollo de un cuadro de histoplasmosis diseminada progresiva entre los que destacan la presencia de hepatomegalia, conteo de LTCD4 menor a 75 cel/mm³ y valores de DHL cinco veces mayores del valor normal (49).

Del mismo modo, en un estudio retrospectivo de 34 años realizado por Nacher *et al.*, se observó que 39% de los casos de histoplasmosis diseminada progresiva se asociaba de forma concomitante con otra infección oportunista, principalmente candidiasis esofágica, herpes, tuberculosis y toxoplasmosis cerebral (18).

La fiebre es el signo más usual, pero otras manifestaciones comunes pueden ser pérdida de peso, sudoración nocturna, fatiga, anorexia, tos y síntomas gastrointestinales (17). Asimismo, en la exploración clínica es frecuente el hallazgo de hepatoesplenomegalia,

adenopatías generalizadas y compromiso mucocutáneo (17). Es frecuente la pancitopenia, hipoalbuminemia y un aumento de fosfatasa alcalina, AST, ALT, PCR, lactato deshidrogenasa, ferritina y creatinina(12,17).

El compromiso pulmonar se presenta en un 50 a 90% de los casos, por lo que los hallazgos radiológicos son diversos siendo estos desde datos no específicos hasta la presentación de un infiltrado intersticial o reticulonodular difuso (17,50).

Además, en personas con infección avanzada por VIH se puede presentar afectación extrapulmonar con un predominio en hígado, bazo, tracto gastrointestinal y médula ósea en un 33 a 66% de los casos reportados (16). Otros sitios menos frecuentes son las glándulas suprarrenales, piel, corazón y sistema nervioso central (17,50).

Los hallazgos dermatológicos varían según la región, pero son frecuentes en el continente de América (principalmente Latinoamérica). Se observan pápulas, lesiones umbilicadas, placas, pústulas, nódulos, púrpura y úlceras y obedecen a una presentación tardía de la enfermedad (Figura 9) (12,17). Es importante destacar que el compromiso mucocutáneo puede ser parte del espectro de la HDP o como una entidad aislada contabilizando un total de 5% de los casos reportados (52,53).



Figura 9: Manifestaciones mucocutáneas de Histoplasmosis

Fuente: Sandí Salazar, G. Servicio de Dermatología, HRACG, 2023

En algunos casos de histoplasmosis cutánea, se pueden desarrollar cuadros clínicos extremadamente raros, pero completamente devastadores especialmente en personas con diagnóstico de VIH y conteo de LTCD4 inferior a 75 cel/mm³ (53). El compromiso nasomaxilar puede involucrar el paladar, la encía y lengua de forma frecuente incluso hasta la presentación de destrucción completa del cartílago nasal como resultado de la diseminación hematogena de las esporas y su consecuente respuesta proinflamatoria (54).

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes en la histoplasmosis diseminada, principalmente el dolor abdominal, la diarrea de característica acuosa y la hepatomegalia y que pueden traslaparse en el mismo paciente (55). Algunos individuos pueden presentar lesiones en masa o ulceradas que causan dolor, sangrado y malabsorción (12,55).

Asimismo, en una revisión descriptiva de veinte años sobre histoplasmosis gastrointestinal por Ekeng *et al.*, el dolor abdominal y la diarrea predominaron en personas con VIH e incluso se reportó un 22% con presencia de sangre en las deposiciones (56). El sitio más afectado tiende a ser el colon y el cuadro de histoplasmosis gastrointestinal puede complicarse por sangrado digestivo, hepatitis, obstrucción intestinal, colecistitis y perforación visceral (12,56).

Por otra parte, la histoplasmosis hepática puede presentarse en pacientes con alteración de la inmunidad celular, como lo son aquellos diagnosticados de VIH, observándose compromiso hepático en hasta 90% de los casos de histoplasmosis diseminada (57). Es usual encontrar a pacientes con manifestaciones de una hepatopatía crónica, hipertensión portal y ascitis, todo producido por un daño directo inducido por el *Histoplasma capsulatum* (57).

La infiltración granulomatosa de las glándulas suprarrenales también ha sido documentada en casos de histoplasmosis diseminada (12). El compromiso, aunque raro, se observa más que todo en pacientes inmunocompetentes, sin embargo, en VIH avanzado se han caracterizado algunos casos de histoplasmosis adrenal y una consecuente insuficiencia glandular (58).

La diseminación del *Histoplasma capsulatum* se presenta vía el sistema reticuloendotelial por lo que puede afectar a las glándulas suprarrenales en donde el *Histoplasma* presenta un tropismo por la presencia del cortisol y desde la perspectiva de patología se observa peri-

vasculitis, inflamación granulomatosa y destrucción directa, esta última uno de los principales motivos de la insuficiencia adrenal bilateral (58,59).

Los pacientes en este escenario usualmente presentan fatiga, pérdida de peso, náuseas, vómitos y ortostatismo (60). En la exploración ultrasonográfica, se observan masas bilaterales con un patrón hipoecogénico y los hallazgos de laboratorio muestran hiponatremia, hiperkalemia, hipoglicemia e hipocalcemia (59,61).

La histoplasmosis del SNC ocurre en un 5 a 10% de los casos de HDP siendo frecuentemente presentado como meningitis, lesiones focales o de los cordones espinales (17,62). Es común que los pacientes se presenten con cefalea, confusión, crisis epilépticas, déficit cognitivo y un líquido cefalorraquídeo de predominio linfocítico(12,62).

La cefalea, constituye el principal síntoma y suele presentar una evolución subaguda a crónica. Al momento de la evaluación del paciente pueden observarse distintos patrones tomográficos, entre los que se incluyen histoplasma, meningitis, hidrocefalia y vasculitis (63,64). Es importante destacar que un escenario de compromiso neurológico representa un signo de mal pronóstico para el paciente (12,17).

En la minoría de los casos reportados se han documentado escenarios de muy alta severidad con una mortalidad del 50% siendo el síndrome de linfocitosis hemofagocítica el principal ejemplo y que puede desarrollar shock séptico, hipotensión, síndrome de distrés respiratorio agudo, así como daño hepático, lesión renal y coagulación intravascular diseminada (12,17).

A pesar de que la histoplasmosis diseminada es frecuente en la infección avanzada de VIH, es muy común el retraso diagnóstico y tiende a ser confundido erróneamente con tuberculosis por lo que es lógico observar mayor mortalidad asociada a la ausencia de un tratamiento farmacológico adecuado (50).

Métodos diagnósticos

Cultivo y microscopía

La identificación de *Histoplasma capsulatum* a través de la inoculación de fluidos corporales en medios de cultivos apropiados o por la observación de tinción por microscopía directa a

la fecha representa el estándar de oro en términos diagnósticos (20). No obstante, este método cuenta con inconvenientes como la sensibilidad limitada, el tiempo de obtención de resultado y la dificultad de identificación microscópica (65).

A diferencia de otros hongos, el *Histoplasma* no se observa en la tinción de Gram, pero si en el blanco de calcoflúor(20). El uso de tinciones como el método de Gomori y el ácido peryódico de Schiff permiten visualizar al microorganismo en tejidos, a diferencia de la tinción de hematoxilina-eosina que tiene mucha menor sensibilidad (65). La incubación en medios como el agar Sabouraud a temperaturas entre los 25 a 30° C permite el crecimiento dentro de las primeras 2 a 3 semanas, pero podría requerir hasta 8 semanas (20,65).

La sensibilidad de los cultivos depende de la manifestación clínica, el estado inmunitario del hospedero y la carga de la enfermedad (20). Los pacientes con histoplasmosis diseminada presentan un mayor porcentaje de cultivos positivos en comparación a aquellos que se presentan con histoplasmosis pulmonar aguda (65). Además, el diagnóstico basado únicamente en cultivo para la presentación diseminada cuenta con una sensibilidad general de 77% y una especificidad desconocida (21). Es importante mencionar, que la sensibilidad puede aumentar utilizando métodos de lisis centrifugación, sin embargo, en este momento no se encuentra disponible (66).

Es importante mencionar que, en el contexto de una persona con diagnóstico de VIH, específicamente las muestras respiratorias presentan un mejor desempeño que los hemocultivos, no obstante, si se compara la sensibilidad de estos últimos, esta será mayor en pacientes con VIH en contraposición a los que no cuentan con dicho diagnóstico (20,67).

Detección de antígeno

La detección de antígenos a través de los enzimoimmunoensayos de muestras de orina presenta una mayor sensibilidad en los escenarios de histoplasmosis diseminada y el rendimiento es superior en aquellos con diagnóstico de VIH con esta presentación de la enfermedad (20).

A nivel nacional, en la CCSS se dispone del EIA *IMMY ALPHA* (uno de los métodos recomendados por las directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis

diseminada en las personas con infección por el VIH) y en donde se ha observado que ofrecen el rendimiento analítico más alto en el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada en este grupo específico con una sensibilidad general de 95% y especificidad de 97% (21).

El uso de estas pruebas comerciales mejora el control de calidad, reproducibilidad, facilidad y tiempo de obtención de resultado, además de brindar la posibilidad de realizarla en laboratorios con menor nivel de bioseguridad y especialización, en comparación a otros métodos, permitiendo un diagnóstico más temprano y un impacto positivo en la mortalidad (20,21).

La combinación de las pruebas séricas y urinarias aumenta la probabilidad de detección de los antígenos, del mismo modo, este tipo de prueba se ha utilizado en muestras de LCR y BAL, pero con una menor utilidad diagnóstica y requiriendo de la detección en orina (20,65). Asimismo, las pruebas de detección de antígenos permiten monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes con diagnóstico de infección avanzada por VIH, considerándose un nivel menor a 2 ng/mL como adecuado para una cura (20).

Dentro de las limitaciones del uso de pruebas de detección de antígenos se encuentra principalmente la posibilidad de reactividad cruzada con otras especies fúngicas (20). De igual manera, se debe tener presente que, para casos de infecciones mucocutáneas, del sistema nervioso central y pulmonares es recomendable utilizar en conjunto otros métodos diagnósticos (21).

Detección de anticuerpos

Se requieren de al menos 4 a 8 semanas para la detección de anticuerpos en sangre periférica por lo que este método diagnóstico no es aconsejable en infecciones tempranas, pero ha obtenido un rol fundamental en el abordaje de la histoplasmosis pulmonar subaguda y crónica (20,65).

Los principales métodos de ensayos serológicos en *Histoplasma* son: la prueba de inmunodifusión, la prueba de fijación de complemento y el enzimoimmunoensayo (20). La técnica de inmunodifusión es la que presenta mayor uso en la práctica clínica, sin embargo, cuenta con una amplia variedad en su sensibilidad (67). En general, presentan una alta

especificidad, pero con una sensibilidad menor, que en el contexto de una infección por VIH puede estar relacionada a la inmunodepresión (21).

En casos con diseminación a SNC, la detección de anticuerpos en LCR por medio de pruebas de fijación de complemento e inmunodifusión, son suficientes para el diagnóstico de meningitis por este microorganismo (20,65).

Pruebas moleculares

Los métodos moleculares ofrecen una especificidad analítica elevada además de brindar un resultado en menor tiempo en comparación con otros métodos diagnósticos (20). Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa han demostrado una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de histoplasmosis, mientras que las pruebas basadas en la detección de ADN (sensibilidad de 95% y especificidad de 99%) (21) no han sido validadas como herramienta diagnóstica por lo que su implementación ha sido difícil, sin embargo, la estandarización de estas supondrá un avance en términos diagnósticos de esta patología (65,68).

Otros métodos y estudios de laboratorio

Existen otras pruebas de laboratorio complementarias en el abordaje diagnóstico de la histoplasmosis que, aunque no son diagnósticas de la infección, permiten al clínico sospechar de la misma como diagnóstico diferencial.

El BDG es un componente polisacárido de la pared celular de diferentes hongos y puede ser detectado en muestras séricas en escenarios de infecciones fúngicas invasivas por lo que ha ejercido un papel como biomarcador en el paciente (69). Al ser un estudio en muestra sanguínea, permite que su método de obtención no invasivo sea llamativo, sin embargo, cuenta con una baja sensibilidad por lo que no es recomendable como una prueba de tamizaje y un resultado negativo no puede excluir un diagnóstico de infección fúngica invasiva (70). La sensibilidad de este estudio es del 27 al 100% y su especificidad del 0 al 100% por lo que la heterogeneidad entre estudios impide determinar lo exacto de esta prueba en contextos específicos (71).

El galactomanano, por su parte, pese a que no se considera un estudio diagnóstico específico para histoplasmosis ha sido una opción en países en donde no se encuentra disponible la cuantificación de antígeno, teniendo en cuenta que *Histoplasma capsulatum* puede generar una reactividad cruzada en esta prueba (72).

Por último, en los últimos años se han estudiado pruebas de liberación de interferón gamma como métodos complementarios en el diagnóstico de histoplasmosis principalmente en una presentación latente, pero también como forma de estratificación de riesgo, esto basado en la inmunoreactividad y la disminución de sesgo de falsos positivos en casos de reactividad cruzada de otras pruebas (73).

Tratamiento de la histoplasmosis en personas con VIH

Como se ha estudiado, la presentación de histoplasmosis en las personas con una infección avanzada por VIH puede progresar rápidamente hasta concluir en el fallecimiento del paciente por lo que el inicio de tratamiento a la mayor brevedad posible aumenta la sobrevivencia (10,21).

El uso de anfotericina B desoxicolato ha presentado adecuadas tasas de éxito terapéutico en los pacientes con infección por VIH e histoplasmosis, sin embargo, genera preocupación por el alto porcentaje de efectos adversos como el daño renal, los trastornos electrolíticos y la anemia en relación con la infusión del antimicótico para lo cual se cuentan con alternativas como la anfotericina B liposomal (21).

En esta sección se aborda el tratamiento específicamente para los casos de histoplasmosis diseminada, lo cual se resume en la Figura 10.

Tratamiento de inducción

Según las directrices actuales para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH emitidas por la Organización Panamericana de la Salud, es recomendable iniciar el tratamiento de la histoplasmosis moderada a grave con anfotericina B liposomal en dosis de 3.0 mg/kg durante dos semanas (21).

Asimismo, en el contexto de histoplasmosis leve a moderada, la inducción terapéutica recomendada consiste en la prescripción de itraconazol 200 mg tres veces al día durante tres días y luego 200 mg dos veces al día por al menos doce meses (21,44).

Es importante destacar que el itraconazol es dependiente del pH y puede variar en cada paciente, aún más si se encuentra con TARV ante su posible interacción, por lo que se recomienda monitorizar los niveles de este azol, así como evitar fármacos que aumenten los niveles de pH gástrico (44,74).

En estudios comparativos de las presentaciones de anfotericina B, aquellos pacientes que fueron tratados con la forma liposomal obtuvieron mejores resultados en comparación con aquellos que recibieron anfotericina B desoxicolato (Tabla 7) (21).

Tabla 6: Comparación entre el uso de Anfotericina B desoxicolato y liposomal

Anfotericina B	Éxito terapéutico	Mortalidad	Nefrotoxicidad
<i>Liposomal</i>	82%	2%	9%
<i>Desoxicolato</i>	56%	13%	37%

Fuente: Organización Panamericana de la Salud; 2020

Ante la toxicidad desarrollada por la anfotericina B, principalmente a nivel renal, se podría plantear la reducción en la duración del tratamiento de inducción basándose en la respuesta clínica del paciente a excepción del escenario de afectación de SNC ya que este puede requerir una extensión o aumento de la dosis (5 mg/kg/día para un total de 175 mg/kg en un periodo de 4 a 6 semanas)(21,75).

Por otra parte, ha surgido evidencia que respalda el uso efectivo de una dosis única elevada de anfotericina B como terapia de inducción en histoplasmosis diseminada en personas que viven con VIH con un menor riesgo de efectos adversos graves en comparación a los esquemas propuestos por la Organización Mundial de la Salud (76).

Tratamiento de mantenimiento

La continuación del tratamiento en histoplasmosis se basa en la prescripción de itraconazol en dosis de 200 mg tres veces al día durante tres días, seguido de 200 mg dos veces al día durante al menos un año (21,75).

El éxito terapéutico es mayor con el uso de itraconazol (75%) en comparación con fluconazol (40%) (21). Además, la disminución de la extensión de este tratamiento podría ser factible en función de la estabilidad clínica, el uso activo y adherente al TARV, la supresión de la carga viral y la adecuada reconstitución inmune (44,46).

Se han documentado casos de recaída hasta en el 90% de los pacientes que no recibieron tratamiento de mantenimiento con mayor frecuencia 6 a 18 meses posterior a haber finalizado el tratamiento de inducción, por lo que el tratamiento de mantenimiento es vital para suprimir de forma eficaz la infección residual y prevenir recurrencias (21).

Inicio de TARV

El TARV debe iniciarse a la mayor brevedad posible principalmente en casos de histoplasmosis diseminada siempre y cuando no se presente un compromiso del SNC ya que la mortalidad secundaria a infecciones oportunistas es mayor cada día que se retrasa el inicio del antirretroviral (24,46).

La presentación de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria es poco frecuente en el caso de histoplasmosis y VIH, pero en caso de que se desarrolle, el mismo suele hacerlo en una mediana de 60 días posterior al inicio de TARV y su manejo se resume en garantizar la accesibilidad y continuidad del tratamiento de ambas infecciones (21). Las guías recomiendan la administración de corticoesteroides orales de corta duración en casos de complicaciones potencialmente mortales.

Profilaxis

La profilaxis primaria contra *Histoplasma* no se recomienda de forma rutinaria a menos que se presente un caso de brote o en países cuya incidencia sea de más de 10 casos por 100 pacientes/año en conjunto con un recuento de LTCD4 <150 cel/mm³ (46,75).

Por otra parte, las guías internacionales recomiendan una profilaxis secundaria con itraconazol a dosis de 200 mg diarios en pacientes con bajos conteos de LTCD4 (<150 cel/mm³) (75). Esta puede ser suspendida una vez que el paciente cuente con un recuento de LTCD4 mayor a 150 cel/mm³, se encuentre indetectable durante mínimo seis meses, cuente con hemocultivos negativos, obtenga un antígeno sérico < 2 ng/mL o reacción de cadena polimerasa negativa y haya completado al menos un año de tratamiento contra *Histoplasma* (44).

Actualmente, no se cuenta con la posibilidad de inmunización como método preventivo, sin embargo, se encuentran en desarrollo estudios basados en la actividad de proteínas como posibles dianas para la formulación de una posible vacuna (77).

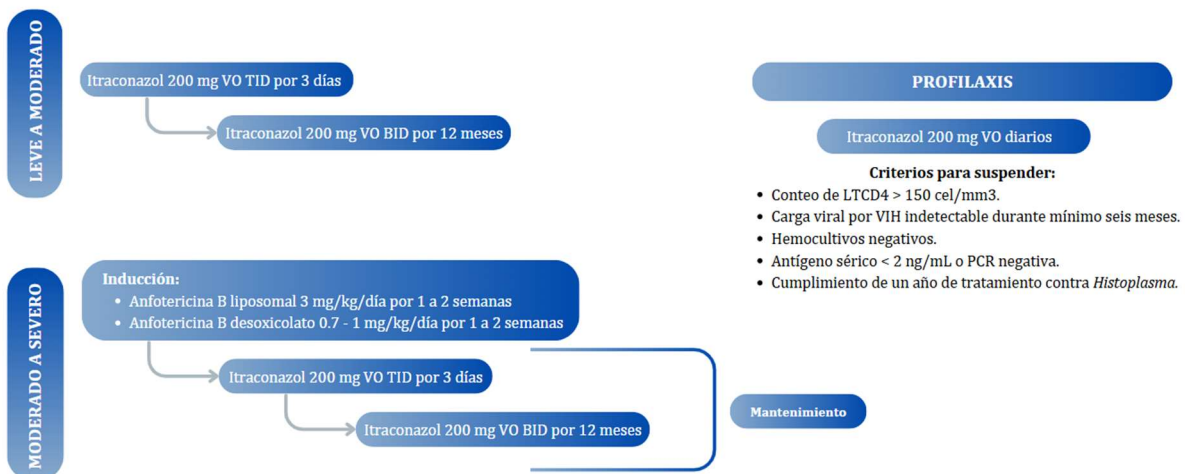


Figura 10: Abordaje terapéutico de la histoplasmosis.

BID: dos veces al día, TID: tres veces al día

Fuente: Elaboración propia adaptado de Organización Panamericana de la Salud; 2020 y CID 2007; 45:807-25

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

Diseño del estudio

El siguiente consiste en un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo con una población definida por pacientes diagnosticados con histoplasmosis al momento o posterior a su diagnóstico de infección por VIH atendidos en el Hospital México, Hospital San Juan de Dios y Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2020 al 30 de junio de 2024.

Criterios de inclusión

1. Persona mayor de 18 años.
2. Persona con diagnóstico positivo para una infección por VIH por medio de cualquier metodología diagnóstica disponible.
3. Diagnóstico de histoplasmosis por medio de cultivo positivo en cualquier tipo de muestra clínica o detección de una concentración $\geq 0,20$ ng/mL de antígeno urinario de la empresa IMMY entre el 1 de enero de 2020 y el 30 de junio de 2024.

Criterios de exclusión

1. Imposibilidad de acceso al expediente clínico físico o virtual del paciente.
2. Pacientes en quien se sospechó el diagnóstico de histoplasmosis, pero que no fue confirmado por medio de cultivo de cualquier secreción o detección de antígeno urinario.
3. Pacientes que recibieron la atención médica por histoplasmosis en algún centro hospitalario distinto al HCG, HSJD u HM.

Recursos de información y estrategia de búsqueda

Se formuló un listado de los pacientes con diagnóstico de VIH e histoplasmosis tomando en cuenta:

- Las actas oficiales tomadas en las sesiones clínicas del servicio de Infectología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

- La base de datos obtenida a través del sistema Labcore en el Hospital San Juan de Dios.
- La base de datos del laboratorio de micología del Hospital México.
- La base de datos del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA).

Los listados de laboratorio y de actas se concatenaron y se depuraron por identificador nacional y fecha de nacimiento para eliminar registros duplicados y vincular episodios entre hospitales.

Proceso de selección de participantes

A partir de los listados anteriores, se obtuvo una cohorte de 265 casos, que posteriormente fueron filtrados bajo los criterios de inclusión y exclusión, obteniendo una muestra final de 113 participantes.

Los casos excluidos por imposibilidad de acceso al expediente digital fueron principalmente por el ciberataque que generó la pérdida de conexión del sistema EDUS durante el año 2022.

Variables del estudio

Se definieron veintitrés variables de estudio y que fueron clasificadas según los objetivos específicos de la investigación (Anexo 1).

Para mayor claridad, en cuanto a la variable de prescripción de TARV, se define como adecuada adherencia la administración del fármaco de forma diaria, sin ningún olvido involuntario ni privación voluntaria. Por su parte, la adherencia intermedia se define como el cumplimiento parcial del régimen farmacológico prescrito cuantificando un cumplimiento entre el 50 – 79% del número de dosis prescritas, lo que se representa como el consumo de 15 a 23 dosis en un periodo de 30 días.

Con respecto a los métodos diagnósticos se tomó en cuenta: cultivo de cualquier muestra, antígeno urinario, examen directo al microscopio y biopsia. Mientras que en métodos microbiológicos indirectos se consideraron el BDG y el galactomanano.

Definición de variables temporales

Para el análisis de la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico concomitante de VIH e histoplasmosis, se incluyeron diversas variables temporales derivadas de las fechas registradas en la historia clínica. Estas permitieron estimar los intervalos entre los diferentes eventos relevantes del proceso diagnóstico y terapéutico.

Definiciones operativas

- **Fecha de diagnóstico de VIH:** corresponde a la fecha en la que se documenta el diagnóstico confirmado de infección por el virus de inmunodeficiencia humana por cualquiera de las metodologías disponibles en Costa Rica.
- **Fecha de inicio de síntomas:** indica el día en que el paciente refiere el inicio de los síntomas atribuibles a la histoplasmosis.
- **Ingreso:** fecha en la que el paciente es admitido al hospital para atención médica.
- **Egreso:** fecha en la que el paciente es dado de alta o egresa del hospital, ya sea por mejoría o por fallecimiento.
- **Confirmación de histoplasmosis:** fecha en la que se obtiene la confirmación diagnóstica mediante pruebas de laboratorio (micología, antígeno o histopatología).

Variables derivadas del análisis temporal

- **Tiempo hasta el evento:** expresado como el número de días transcurridos entre la fecha de diagnóstico del VIH y la confirmación de histoplasmosis, representando la latencia entre ambas enfermedades.
- **Retraso de paciente:** establecido como el tiempo entre la fecha de inicio de los síntomas de histoplasmosis y su ingreso hospitalario, evaluando de esta forma el tiempo que transcurre desde el inicio de la clínica hasta la búsqueda de atención médica.
- **Intervalo Ingreso–Diagnóstico:** definido como el tiempo transcurrido entre la fecha de ingreso hospitalario y la confirmación de histoplasmosis reflejando la oportunidad diagnóstica durante la hospitalización.

Estas variables se calcularon automáticamente en el conjunto de datos mediante operaciones aritméticas sobre las fechas respectivas, expresando los resultados en días

transcurridos. Los valores negativos corresponden a posibles inconsistencias en el registro cronológico o a abordajes desarrollados de forma temprana y fueron verificados de forma individual para su correcta interpretación.

Recolección de datos

La recolección de datos se realizó mediante la revisión del expediente digital de la plataforma EDUS de la CCSS. La información se recopiló por medio del instrumento recolector de datos (Anexo 2) y posteriormente se creó la base de datos en el sistema de Microsoft Excel asignándole un número consecutivo a cada paciente y su respectiva asociación a los datos obtenidos.

Análisis de datos

Se utilizó el software libre R 4.4.2, el análisis descriptivo de todas las variables se realizó según el tipo, presentando un predominio de continuas y un conjunto de categóricas y dicotómicas. Teniendo en cuenta que varias variables continuas mostraron asimetría y valores atípicos, la descripción primaria se realizó usando la mediana y RIC complementando con media \pm DE únicamente cuando aportaba contexto. En el caso de las variables categóricas, se reportaron las frecuencias y porcentajes. Es importante tener presente, como punto crítico de calidad, la presencia de faltantes en algunos biomarcadores, por lo que para cada análisis se reportó el n válido.

Se realizaron histogramas, boxplots y gráficas como parte de la inspección gráfica a fin de caracterizar a la población. Por otro lado, se aplicó la prueba de Shapiro – Wilk en variables continuas con n moderado para contrastar normalidad y que en presencia de $p < 0.05$ se privilegió una síntesis robusta y, en comparaciones, métodos no paramétricos. Ante la asimetría evidente y valores atípicos, no se forzó normalidad con transformaciones para el reporte descriptivo principal.

A fin de comparar las características entre pacientes fallecidos y con vida, se utilizaron las pruebas chi-cuadrado o Fisher para variables cualitativas y t-test de Student y Mann-Whitney U para variables cuantitativas, según el caso.

Para el cálculo de letalidad en la cohorte se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Letalidad (\%)} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ muertes entre los casos}}{\text{n}^{\circ} \text{ casos diagnosticados}} \times 100$$

Por otra parte, se generó un análisis de supervivencia por medio de curvas de Kaplan–Meier para determinar la probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo desde el diagnóstico de VIH a la muerte por histoplasmosis y, posteriormente, un cálculo de supuesto de riesgos proporcionales. En este aspecto, se excluyeron de este análisis los pacientes en los cuales no se pudo obtener la fecha de diagnóstico de VIH.

Para la comparación entre el abordaje terapéutico registrado en los hospitales y el recomendado por las guías internacionales se estudiaron las frecuencias de los diferentes esquemas antifúngicos y la adherencia a protocolos mediante pruebas R crudo y p de Fisher para la comparación de proporciones (Tabla 7). La relación entre el tipo de tratamiento recibido y la mortalidad fue evaluada mediante regresión logística, informando OR con IC95% correspondientes.

Tabla 7: Letalidad por antifúngico (Si vs No)

Tratamiento	n total	n tratados	Fallecidos tratados	Letalidad tratados (%)	n no tratados	Fallecidos no tratados	Letalidad no tratados (%)	OR muerte tratados vs no	LCI95	UCI95	p Fisher
AmB-D	113	93	15	16.1	20	8	40.0	0.29	0.09	0.97	0.0286
AmB-L	113	12	4	33.3	101	19	18.8	2.14	0.43	9.06	0.2600
Fluconazol	113	20	7	35.0	93	16	17.2	2.57	0.75	8.33	0.1210
Itraconazol	113	80	5	6.2	33	18	54.5	0.06	0.01	0.19	0.0000
Ninguno	113	5	3	60.0	108	20	18.5	6.45	0.69	81.75	0.0564

Fuente: Elaboración propia

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2020 y el 30 de junio de 2024, se identificaron 265 registros preliminares que posterior a una revisión inicial se excluyeron los casos duplicados (n=70). Posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se excluyó 49 participantes al no presentar diagnóstico de VIH, 22 que recibieron atención médica en otros centros de salud y 11 en los que no fue posible el acceso al expediente electrónico, obteniendo una cohorte final de 113 participantes (figura 11).

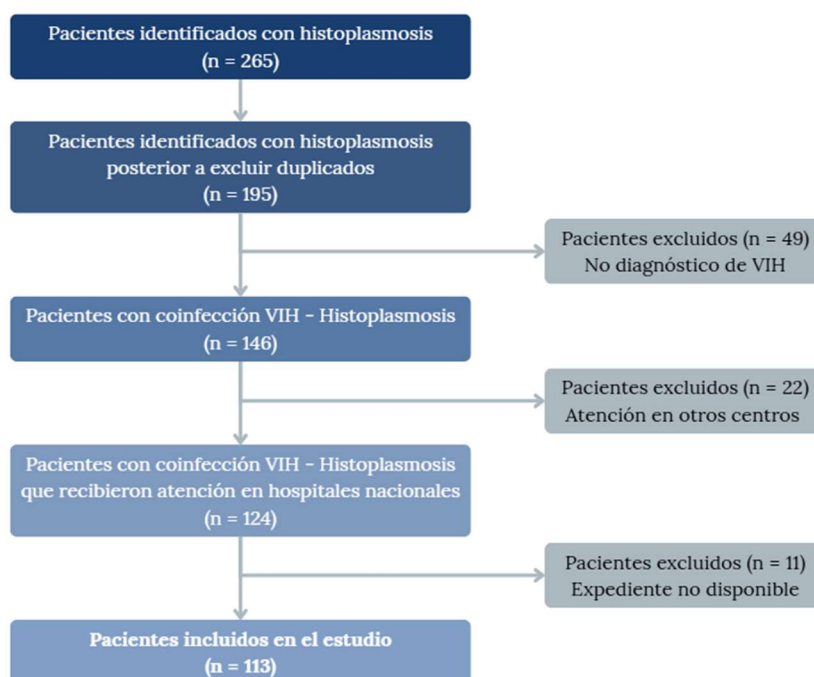


Figura 11: Diagrama de flujo para la selección de pacientes.

Fuente: Elaboración propia

Descripción de la muestra e incidencia de histoplasmosis

La mediana de edad entre los 113 casos reportados fue de 39 años (IQR 30 – 44) con un predominio del sexo masculino (n= 99; 87.6%) (Gráfico 1 – 2). Asimismo, la mayoría de los casos (n=67; 59,3%) no se encontraban en terapia antirretroviral al momento del diagnóstico. Este subgrupo se encontró compuesto principalmente de sujetos con diagnóstico reciente de VIH, seguido por aquellos que habían presentado abandono terapéutico (Gráfico 3).

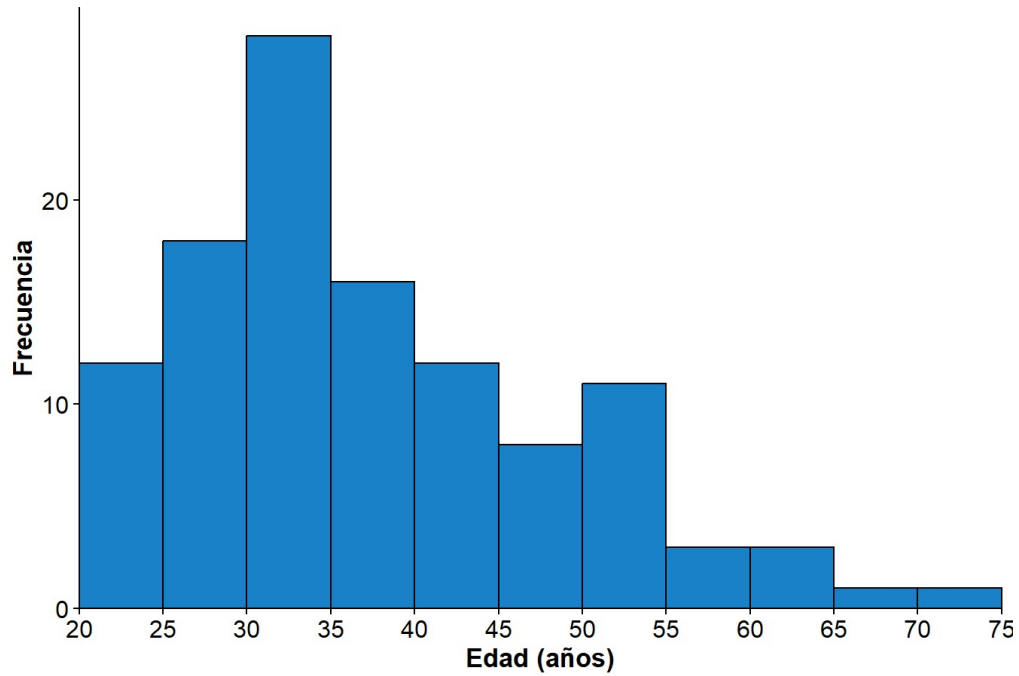


Gráfico 1: Distribución de edad en coinfección VIH - Histoplasmosis

Fuente: Elaboración propia

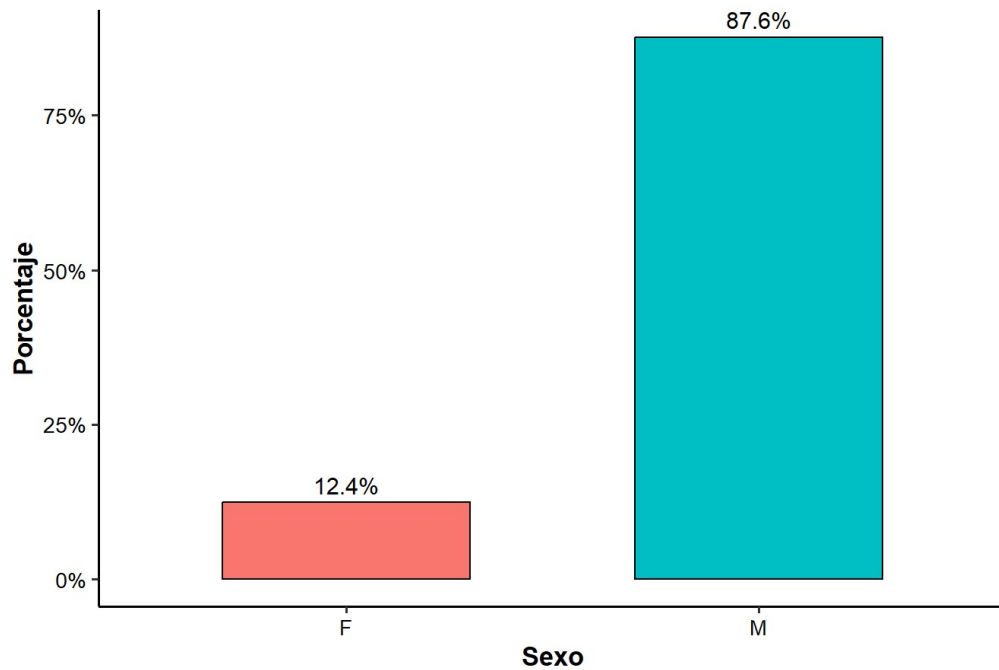


Gráfico 2: Distribución por sexo en coinfección VIH - Histoplasmosis

Fuente: Elaboración propia

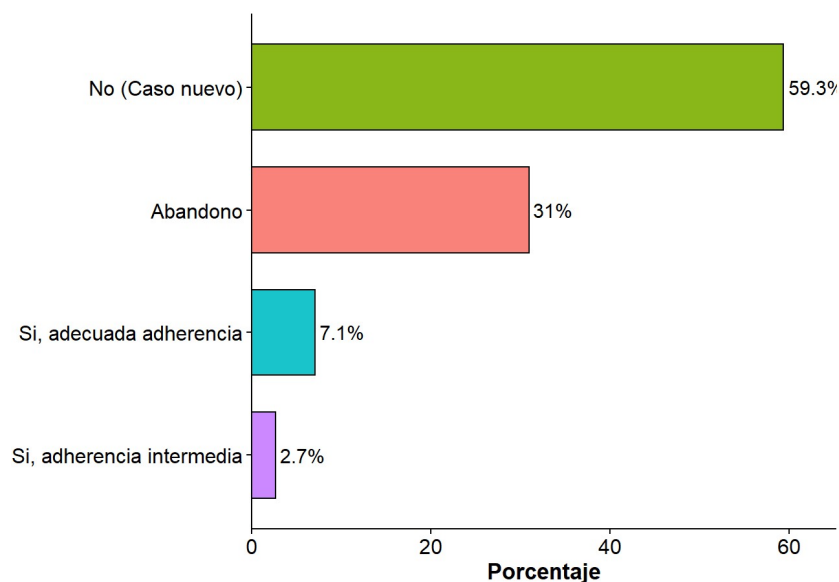


Gráfico 3: Estado de terapia antirretroviral al momento del diagnóstico de histoplasmosis

Fuente: Elaboración propia

De los centros incluidos en el estudio, la mayor parte de los casos ($n = 51$; 45.1%) fueron atendidos en el Hospital San Juan de Dios (Gráfico 4). Del mismo modo, más de la mitad de los casos reportados habitaba en la provincia de San José en el momento de su diagnóstico de histoplasmosis ($n = 77$; 68.1%) (Tabla 8). Los cantones con mayor número de casos documentados se detallan en el Gráfico 5 y en el Anexo 3 se muestra la distribución completa por cantones.

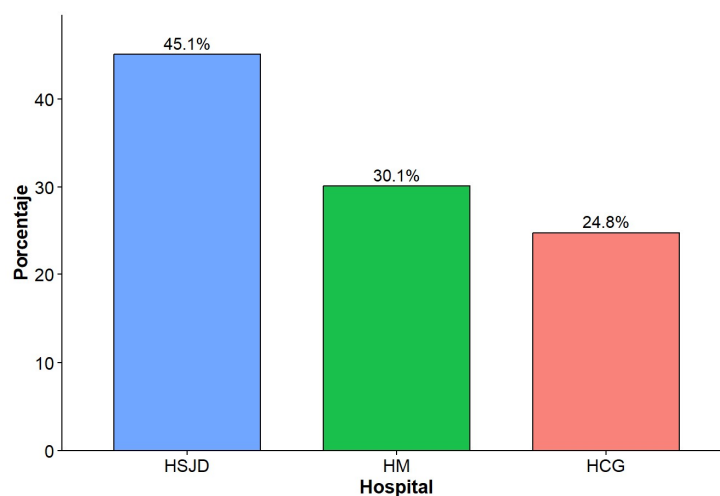


Gráfico 4: Distribución por hospital de la coinfección VIH - Histoplasmosis

Fuente: Elaboración propia

Tabla 8: Distribución de pacientes por provincia

Provincia	n	%
San José	77	68.1
Alajuela	9	8.0
Limón	9	8.0
Guanacaste	7	6.2
Heredia	7	6.2
Puntarenas	3	2.7
Cartago	1	0.9

Fuente: Elaboración propia

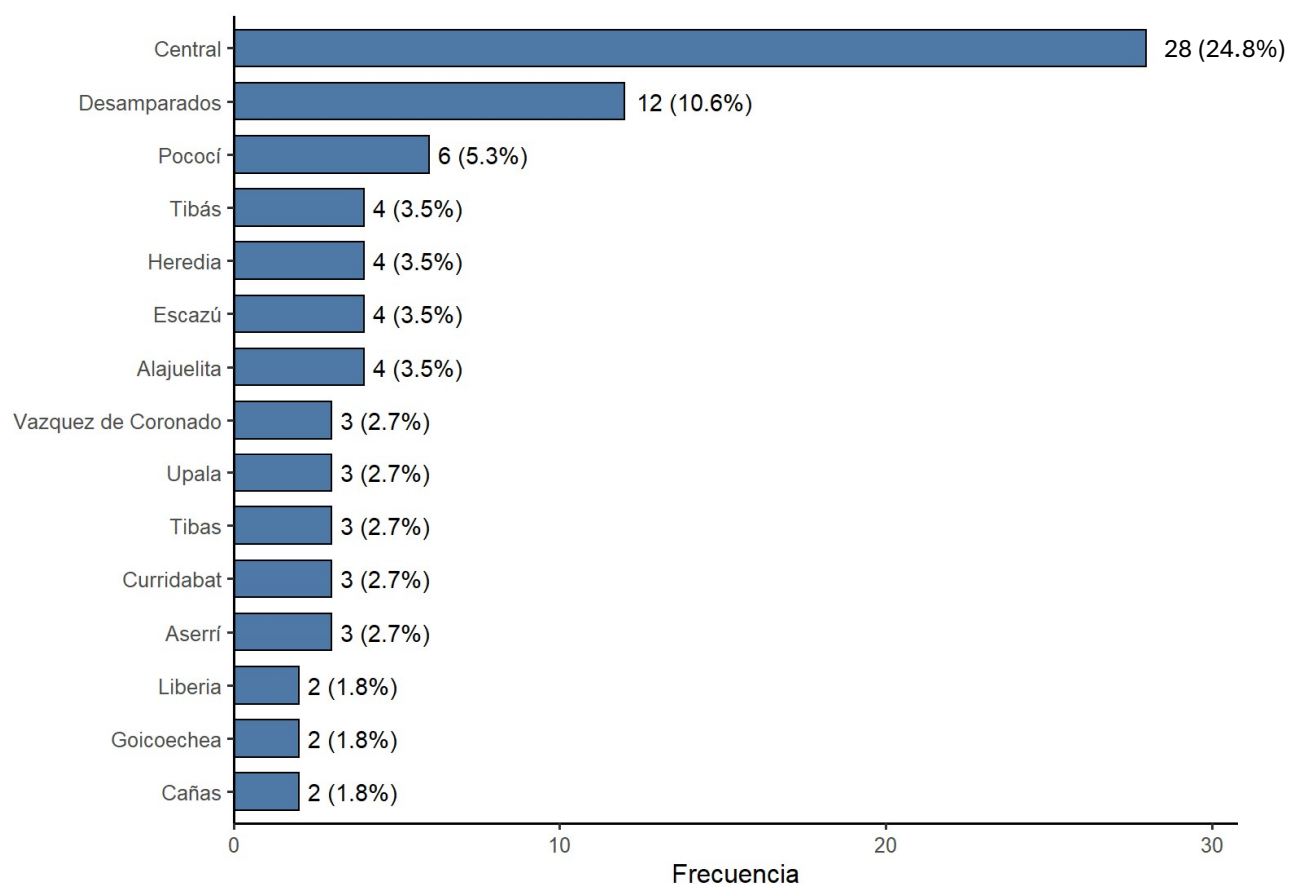


Gráfico 5: Cantones con mayor número de casos de coinfección VIH - Histoplasmosis

Por "Central" entiéndase el cantón central de la provincia de San José

Fuente: Elaboración propia

En cuanto al momento del diagnóstico de histoplasmosis, el año que presentó más casos fue el 2021 (n=29; 25.6%), mientras que el mes de febrero presentó más diagnósticos a lo largo del período de estudio (n=17; 15.0%). La distribución de diagnósticos por año y la serie mensual (mes – año) se detallan en la Tabla 9 y el Gráfico 6, respectivamente.

Tabla 9: Confirmación de histoplasmosis (Vivo/Fallecido + Total)

Año	Fallecido	Vivo	Total	%
2020	5	19	24	21.2
2021	7	22	29	25.7
2022	4	18	22	19.5
2023	5	20	25	22.1
2024	2	11	13	11.5

Fuente: Elaboración propia

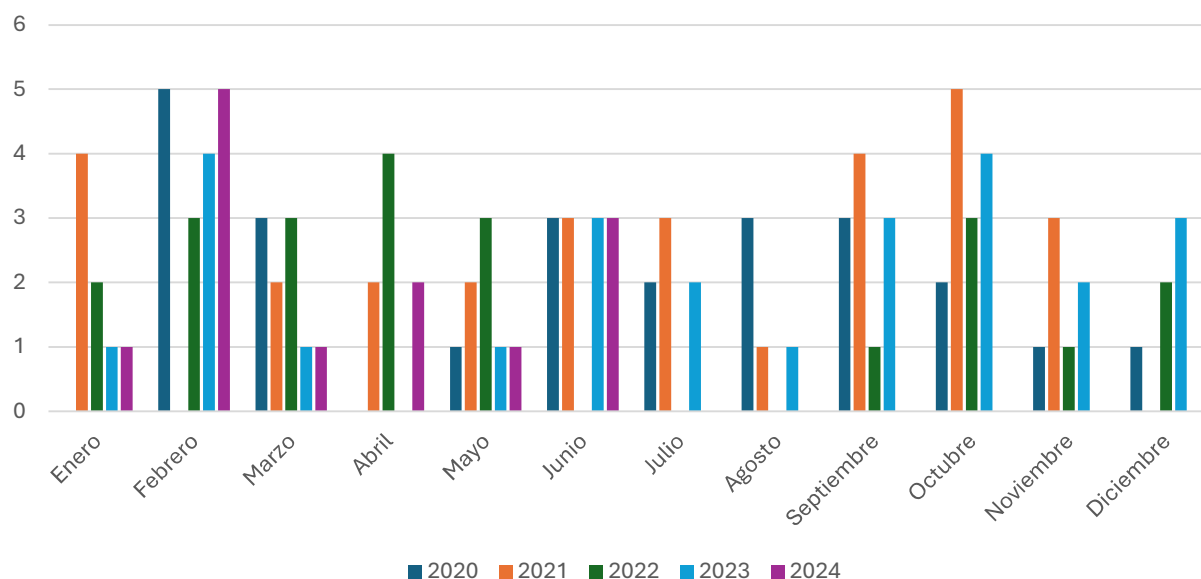


Gráfico 6: Casos de histoplasmosis por mes-año

Fuente: Elaboración propia

Características clínicas de la coinfección VIH e histoplasmosis

Sobre la presentación clínica, la mayoría de los pacientes presentaron histoplasmosis diseminada progresiva (n=108; 95.6%) (Gráfico 7), con un tiempo hasta el evento que

mostró una mediana de 30 días (IQR 11–806), distribuyéndose con una asimetría positiva y múltiples valores atípicos (Gráfico 8).

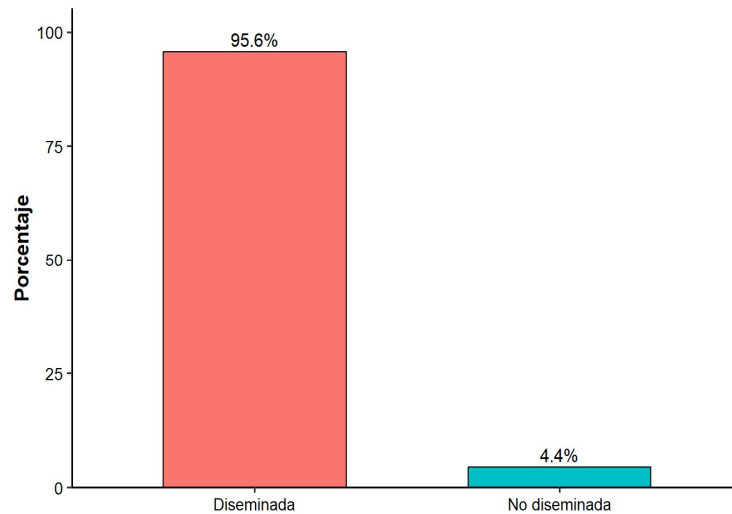


Gráfico 7: Distribución de histoplasmosis diseminada progresiva

Fuente: Elaboración propia

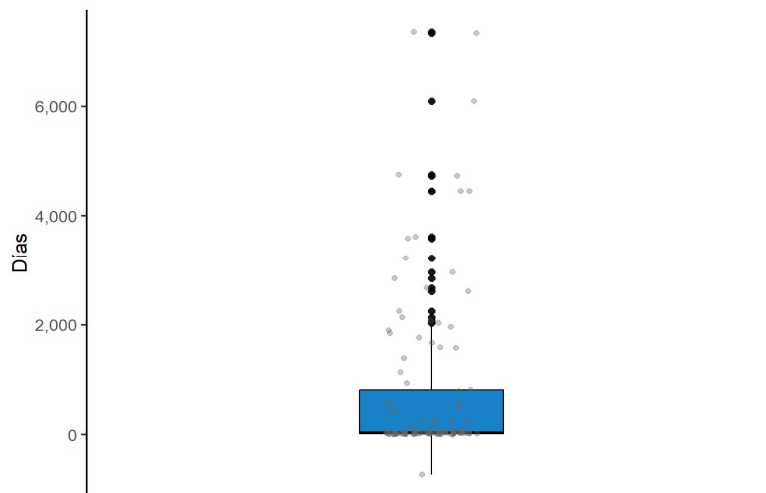


Gráfico 8: Tiempo hasta el evento

Fuente: Elaboración propia

Por su parte, el retraso del paciente mostró una mediana de 34 días (IQR 21–91) y el intervalo ingreso–diagnóstico fue relativamente corto y concentrado (mediana 5 días; IQR 1–9), lo que refleja una menor variabilidad en el tiempo asistencial hasta la confirmación diagnóstica (Gráficos 9-10). El resumen descriptivo de tiempos se muestra en la tabla 10.

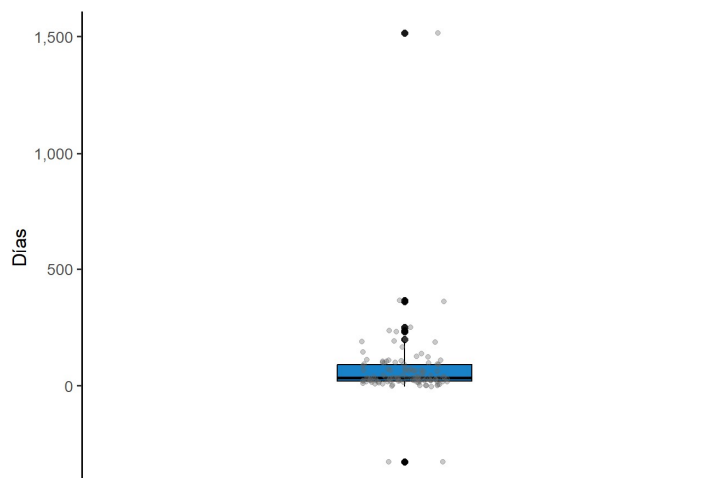


Gráfico 9: Retraso de paciente

Fuente: Elaboración propia

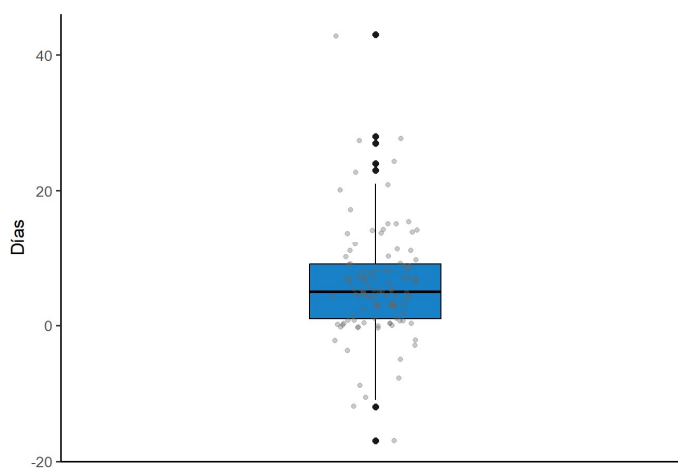


Gráfico 10: Intervalo Ingreso - Diagnóstico

Fuente: Elaboración propia

Tabla 10: Resumen descriptivo de tiempos (en días)

Variable	n	Media	Mediana	IQR	Min	Max
Tiempo hasta el evento (días)	113	809.7	30.0	11.0 – 806.0	-739.0	7351.0
Retraso de paciente (días)	113	67.9	34.0	21.0 – 91.0	-327.0	1514.0
Intervalo Ingreso-Diagnóstico	113	5.9	5.0	1.0 – 9.0	-17.0	43.0

Fuente: Elaboración propia

La Tabla 11 expresa la prevalencia de síntomas al momento del ingreso hospitalario. El síntoma más frecuente fue pérdida de peso (70.8%), seguido de fiebre y malestar general. Asimismo, al momento de la admisión hospitalaria, los pacientes presentaron varios síntomas simultáneamente, donde un 26.5% presentó cinco síntomas (Gráfico 11). La distribución de coocurrencia de síntomas en la cohorte se ilustra como un mapa de calor (Figura 12).

Tabla 11: Prevalencia de síntomas al ingreso

Síntoma	n	Prevalencia
Pérdida de peso	80	70.8
Fiebre	79	69.9
Malestar general	72	63.7
Diarrea	53	46.9
Tos	46	40.7
Hepatomegalia	34	30.1
Dificultad respiratoria	33	29.2
Linfadenopatías	29	25.7
Sudoración nocturna	29	25.7
Esplenomegalia	28	24.8
Manifestación mucocutánea	23	20.4
Dolor abdominal	20	17.7
Cefalea	14	12.4
Alteración del estado mental	9	8.0
Mialgias	9	8.0
Artralgias	5	4.4
Fatiga	1	0.9
Dolor subesternal	1	0.9

Fuente: Elaboración propia

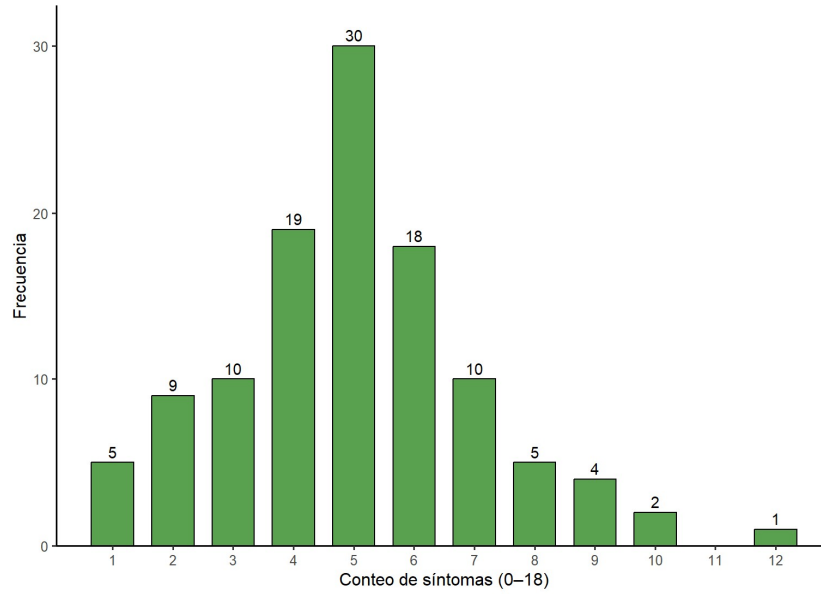


Gráfico 11: Número de síntomas por paciente

Fuente: Elaboración propia

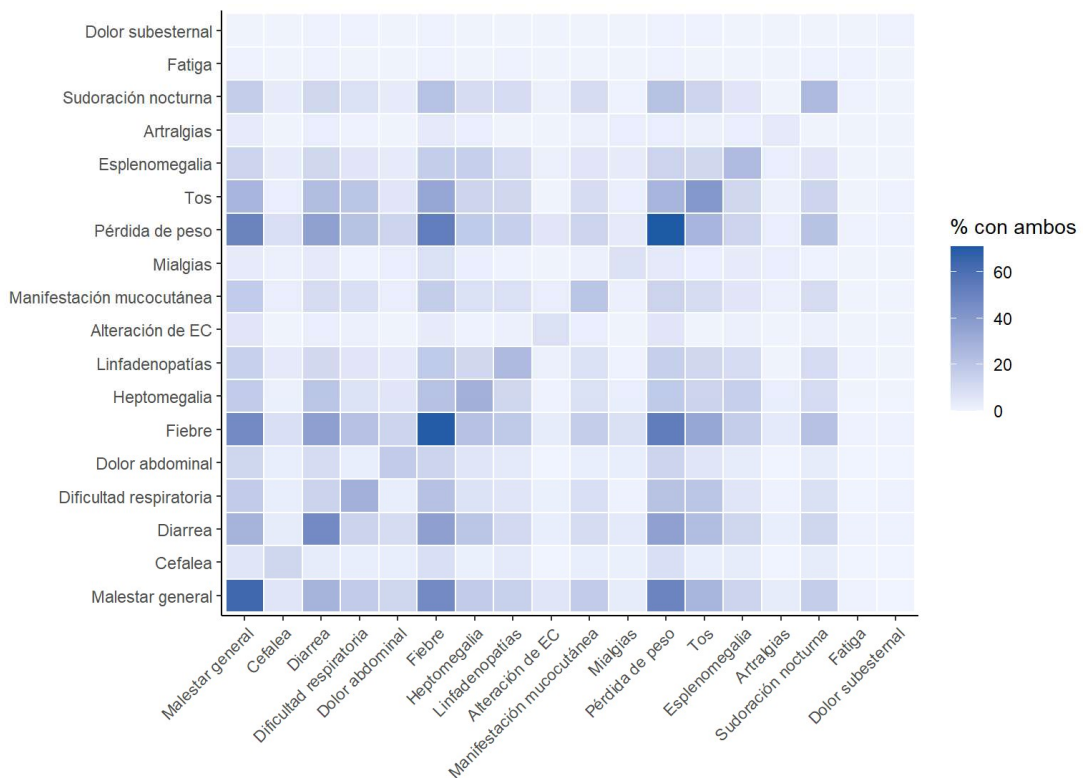


Figura 12: Mapa de calor de coocurrencia de síntomas en la cohorte

Cada celda indica el porcentaje de pacientes que presentaron simultáneamente ambos síntomas (fila × columna); la intensidad del color aumenta con el porcentaje. La diagonal indica la prevalencia individual de cada síntoma. | Fuente: Elaboración propia

La presencia de otras enfermedades oportunistas fue frecuente, siendo la enfermedad por citomegalovirus la más común (34.5%), seguida por candidiasis y sífilis, estos resultados se resumen en el Gráfico 12.

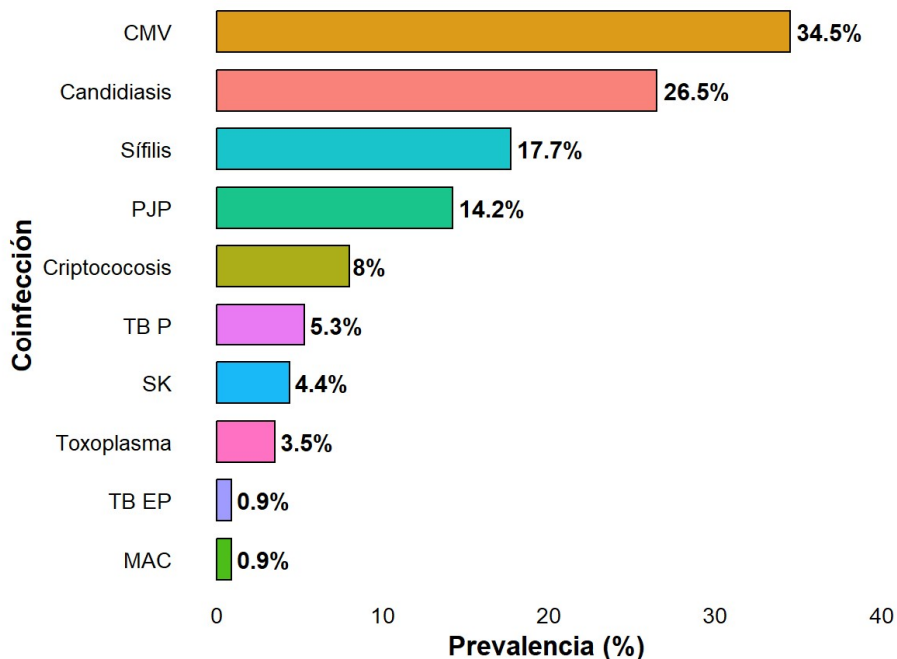


Gráfico 12: Prevalencia de coinfecciones oportunistas en pacientes con VIH e Histoplasmosis

Fuente: Elaboración propia

Abordaje diagnóstico y características analíticas

En la Figura 13 se muestra la distribución de las principales variables analíticas de la cohorte, donde varias presentaron asimetría positiva marcada y una amplia dispersión. Por el contrario, variables como la hemoglobina y el sodio presentan distribuciones más concentradas alrededor de la mediana, con menor variabilidad relativa. La concentración de puntos y la extensión de las cajas ilustran la heterogeneidad de la presentación analítica en la cohorte. Estas variables se resumen en la Tabla 12.

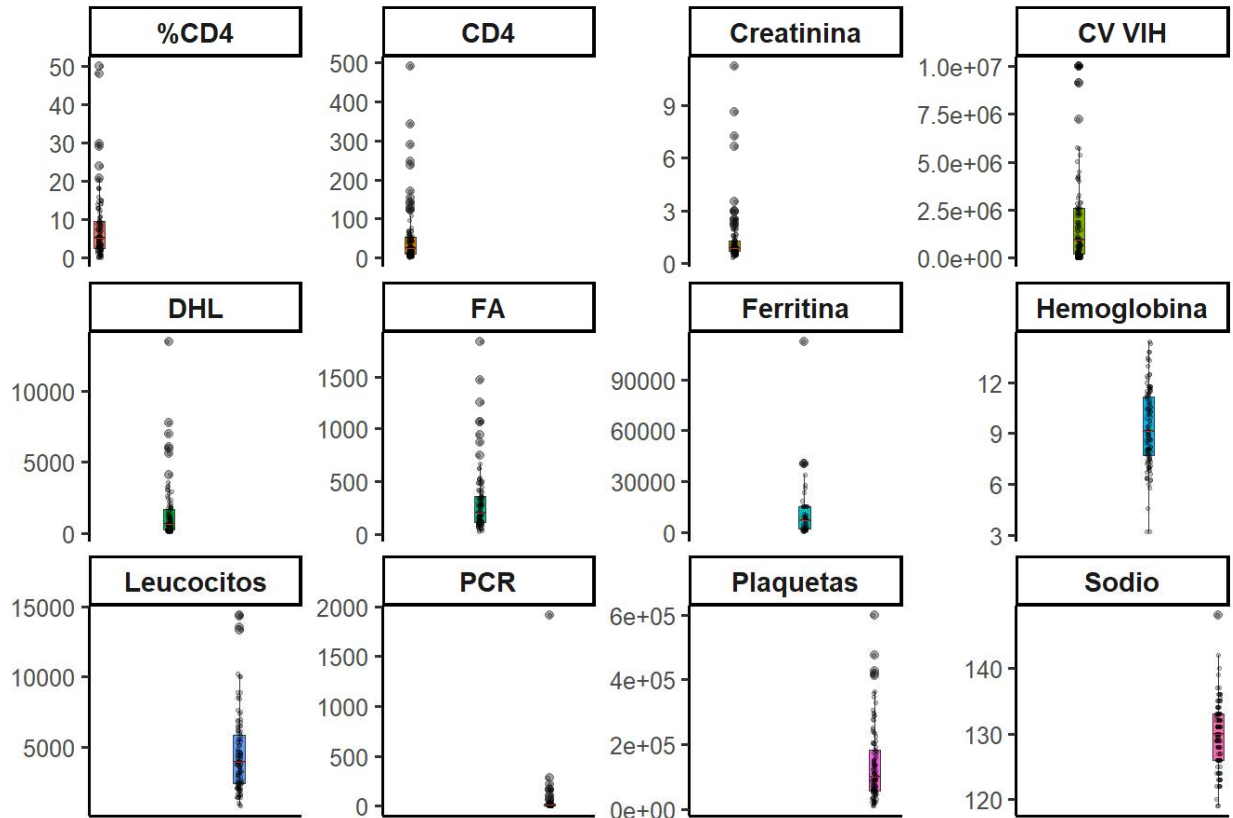


Figura 13: Distribución de variables analíticas en la cohorte

CD4 (cel/mm³), Creatinina (mg/dL), Carga Viral VIH (copias/mL), DHL (UI/L), Fosfatasa Alcalina (FA; UI/L), Ferritina (ng/mL), Hemoglobina (g/dL), Leucocitos (uds/μL), PCR (mg/L), Plaquetas (uds/μL) y Sodio (mmol/L).

Fuente: Elaboración propia

Tabla 12: Resumen descriptivo de variables analíticas

Variable	n	Faltantes	Media	Error típico	Mediana	Moda	Desv. estándar	Varianza (muestral)	Rango	Mínimo	Máximo	Suma
CD4	111	2	48.84	6.86	25.00	23.00	72.28	5225.05	491.00	0.00	491.00	5421.44
%CD4	111	2	7.71	0.79	5.06	3.00	8.35	69.77	50.00	0.00	50.00	855.33
CV VIH	110	3	2159312.00	273329.36	935500.00	10000000.00	2866702.48	8217983135808.05	9999980.00	20.00	10000000.00	237524320.00
Hemoglobina	113	0	9.35	0.22	9.10	11.80	2.32	5.36	11.20	3.20	14.40	1057.10
Plaquetas	113	0	138353.98	10567.39	100000.00	91000.00	112332.89	12618677149.18	587000.00	11000.00	598000.00	15634000.00
Leucocitos	113	0	4477.26	265.72	3900.00	3900.00	2824.64	7978564.73	13560.00	800.00	14360.00	505930.00
Creatinina	113	0	1.33	0.15	0.87	0.83	1.55	2.39	10.95	0.30	11.25	150.09
Sodio	111	2	129.83	0.47	130.00	131.00	4.95	24.49	29.00	119.00	148.00	14411.20
DHL	101	12	1348.32	193.14	643.00	206.00	1941.04	3767650.66	13320.00	106.00	13426.00	136180.00
Ferritina	53	60	11742.92	2424.34	6978.00	15000.00	17649.47	311503662.05	111878.29	121.71	112000.00	622374.72
FA	112	1	299.38	27.92	201.00	87.00	295.43	87280.38	1812.00	20.00	1832.00	33531.00
PCR	110	3	42.73	17.67	10.85	15.70	185.31	34338.44	1909.95	0.05	1910.00	4700.47

Fuente: Elaboración propia

Con respecto a los métodos de diagnóstico directo, el antígeno urinario presentó una positividad en 91 de las 94 muestras procesadas (96.8%) y el cultivo fue positivo en 61 de los 85 realizados (71.8%). Por su lado, el BDG y GM, como estudios de diagnóstico indirecto, mostraron positividad en 90,0 % y 60,0 %, respectivamente, aunque se solicitaron en una pequeña proporción de casos (Gráfico 13).

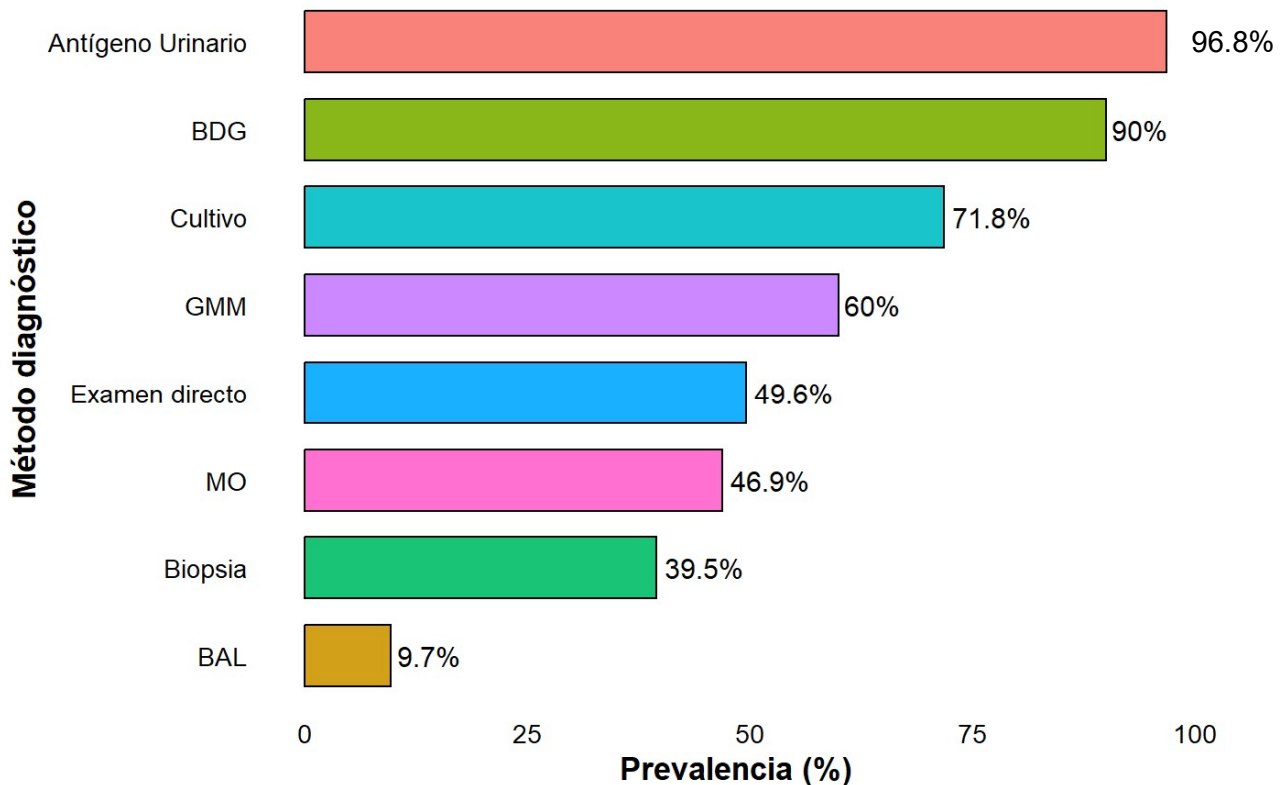


Gráfico 13: Frecuencia de métodos diagnósticos utilizados en histoplasmosis

Fuente: Elaboración propia

Abordaje terapéutico

El 95.6% de la cohorte recibió tratamiento antifúngico dirigido contra *Histoplasma capsulatum*. El esquema inicial más frecuente fue la inducción con anfotericina B desoxicolato y un mantenimiento con itraconazol, usada en el 60.1% de los casos seguido de AmB-D - fluconazol en el 12% de la cohorte. El esquema considerado a nivel internacional como primera línea (anfotericina B liposomal – itraconazol) se utilizó como prescripción inicial en 6 pacientes (5.6%). Las frecuencias absolutas y proporciones de cada antifúngico y esquema se ilustran en el Gráfico 14.

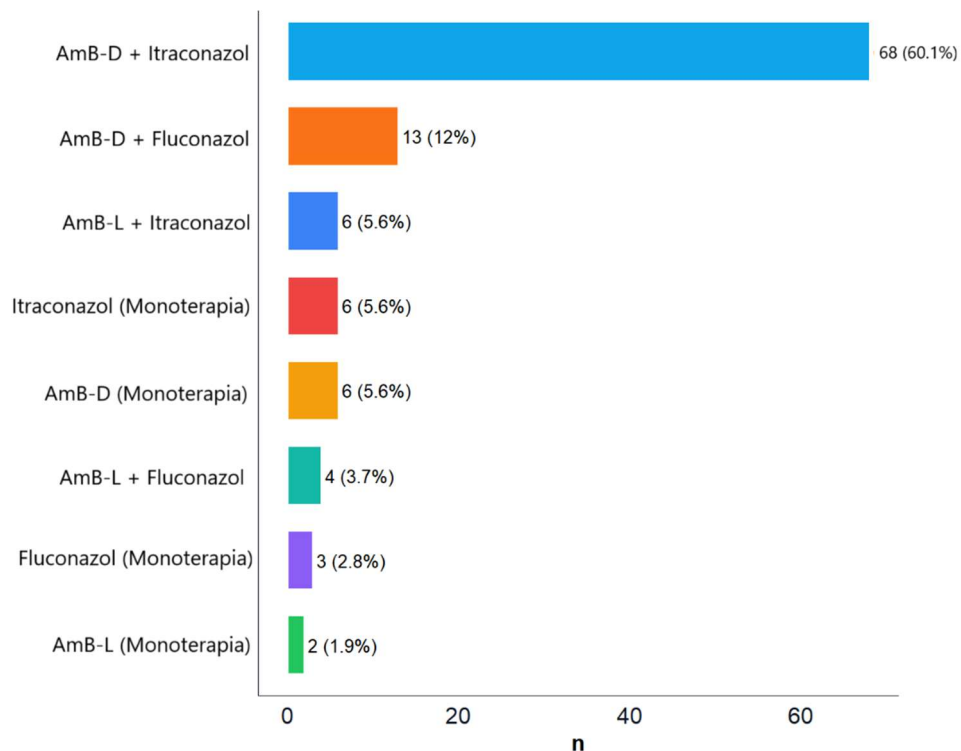


Gráfico 14: Distribución de esquema terapéuticos en pacientes tratados

Fuente: Elaboración propia

En su momento de abordaje terapéutico, 108 pacientes de la cohorte recibieron algún tratamiento antifúngico, sin embargo, de los pacientes fallecidos ($n = 23$), se observó una letalidad del 60% en aquellos que no recibieron ningún tipo de terapia (Gráfico 15).

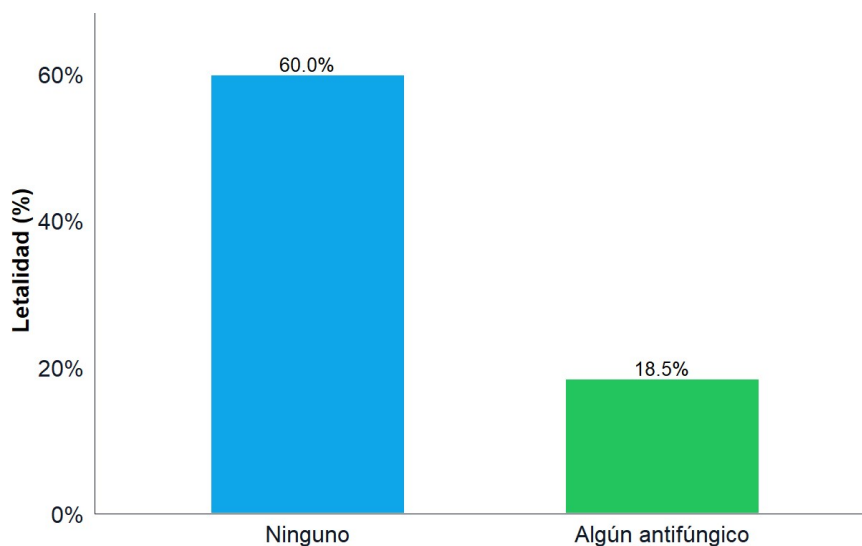


Gráfico 15: Letalidad según la prescripción de terapia antifúngica

Fuente: Elaboración propia

En cuanto a la proporción entre pacientes vivos y fallecidos, según el esquema antifúngico inicial prescrito, en el Gráfico 16 se observa como los mayores porcentajes de supervivencia correspondieron a la combinación de anfotericina B liposomal – itraconazol e itraconazol sin la inducción de anfotericina, ambos con 100% de pacientes vivos en sus respectivos grupos. En tercer lugar, se ubicó la anfotericina B desoxicolato con itraconazol subsecuente, con 92.6% de supervivientes y 7.4% de fallecidos. Por otro lado, se observó una mortalidad elevada en grupos pequeños como los pacientes sin tratamiento y en algunos donde no se indicó tratamiento de mantenimiento.

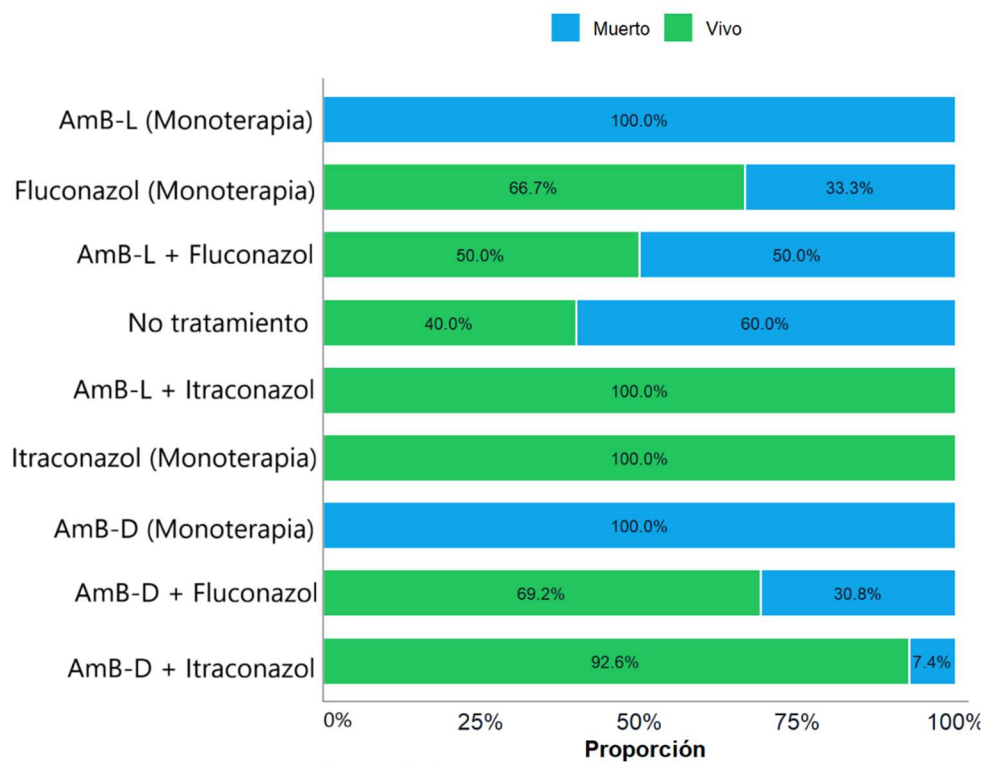


Gráfico 16: Proporción de pacientes vivos-fallecidos por esquema antifúngico

Fuente: Elaboración propia

El tiempo de inicio de tratamiento por lo general fue corto (Gráfico 17), con la mayoría de los individuos de la cohorte iniciando un tratamiento empírico. Haciendo una diferencia entre un paciente fallecido de uno vivo, el 42% de aquellos pacientes que sobrevivieron iniciaron tratamiento previo a la confirmación diagnóstica, mientras que, de los fallecidos, el 40% inició tratamiento el mismo día en que se identificó la presencia de *Histoplasma* o posterior a la misma (Gráfico 18).

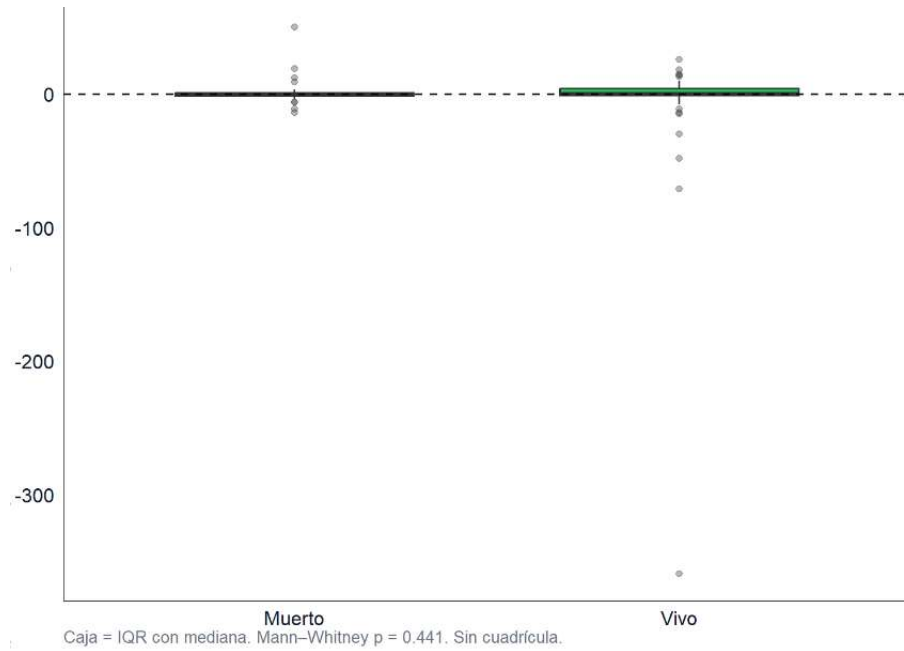


Gráfico 17: Tiempo entre inicio del tratamiento y la confirmación de histoplasmosis

Fuente: Elaboración propia

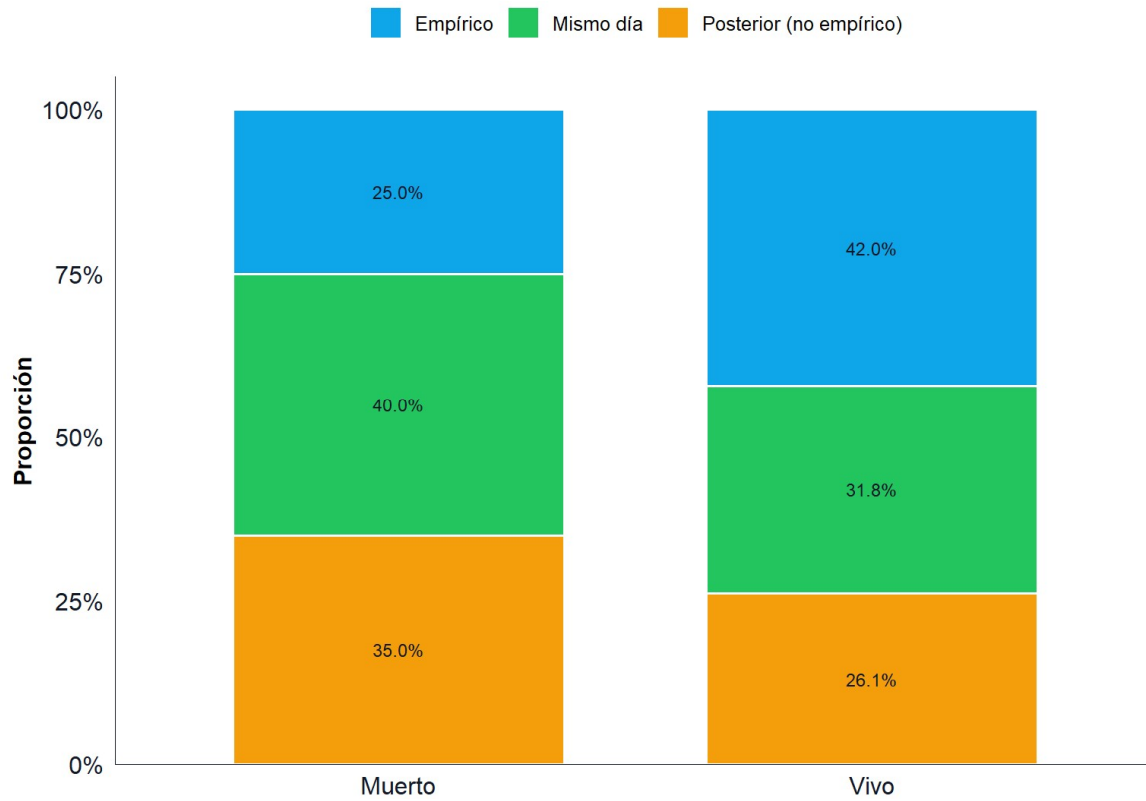


Gráfico 18: Clasificación del intervalo de inicio de tratamiento

Fuente: Elaboración propia

Letalidad de la infección

La letalidad global observada fue de 20,4% (23/113; IC95% \approx 14,0%–28,7%), lo que equivale a que aproximadamente uno de cada cinco pacientes falleció durante el periodo evaluado. En estos, la principal causa directa de muerte se atribuyó al shock séptico (43.5%). La prevalencia de las causas inmediatas de fallecimiento de la cohorte evaluada se representa en el Gráfico 19. En otras causas se incluye al síndrome de distrés respiratorio agudo.

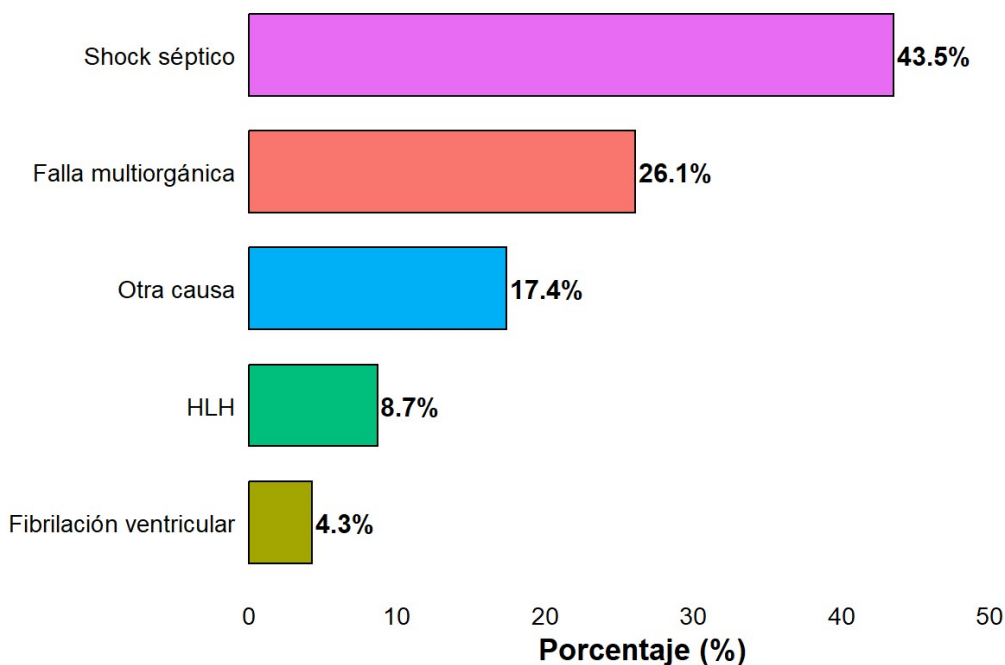


Gráfico 19: Causas directas de muerte en pacientes con VIH e histoplasmosis

Fuente: Elaboración propia

En los pacientes con coinfección de VIH e histoplasmosis, la letalidad fue precoz con el fallecimiento de la mayoría en las primeras dos semanas, sin embargo, cabe destacar que se evidenció heterogeneidad en la cohorte ya que algunos pacientes fallecieron muy pronto y otros, en cambio, semanas después. Esta descripción del intervalo entre el diagnóstico de *Histoplasma capsulatum* y el fallecimiento se muestra de forma estadística en la Tabla 13.

Tabla 13: Descripción estadística del intervalo entre el diagnóstico y fallecimiento

n	Media	Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango
23	13.6	9	12.1	2	42	2 – 42

Fuente: Elaboración propia

De forma adicional, la mortalidad relativa según el tipo de infección oportunista presentada paralelamente muestra una marcada variabilidad mostrando escenarios en donde se desarrollaron una infección por *Mycobacterium avium complex*, así como por tuberculosis extrapulmonar como las más prevalentes, ambas con el fallecimiento de los pacientes que las presentaron (Tabla 14).

Tabla 14: Mortalidad relativa entre pacientes coinfectados por tipo de infección oportunista

Coinfección	Fallecidos	Vivos	Mortalidad relativa (%)
CMV	32	7	82.1
Candidiasis	25	5	83.3
SK	4	1	80.0
PJP	14	2	87.5
Sífilis	19	1	95.0
Criptococosis	6	3	66.7
Toxoplasma	2	2	50.0
TB Pulmonar	4	2	66.7
MAC	1	0	100.0
TB Extrapulmonar	1	0	100.0

Fuente: Elaboración propia

Como parte del estudio, se realizó un análisis de supervivencia empleando curvas de Kaplan - Meier tomando en cuenta el tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el fallecimiento producido por complicaciones de la histoplasmosis. En esta sección del análisis se consideraron 74 casos (mediana del seguimiento observado 17.5 días; IQR 8.25 – 30),

excluyendo a aquellos en los que no se logró documentar la fecha de diagnóstico de la infección viral. En este subgrupo, se documentaron 16 eventos fatales (21.6%) y se obtuvo una media de supervivencia de 136 días con intervalos de confianza amplios a partir de los 100 - 150 días (Figura 14).

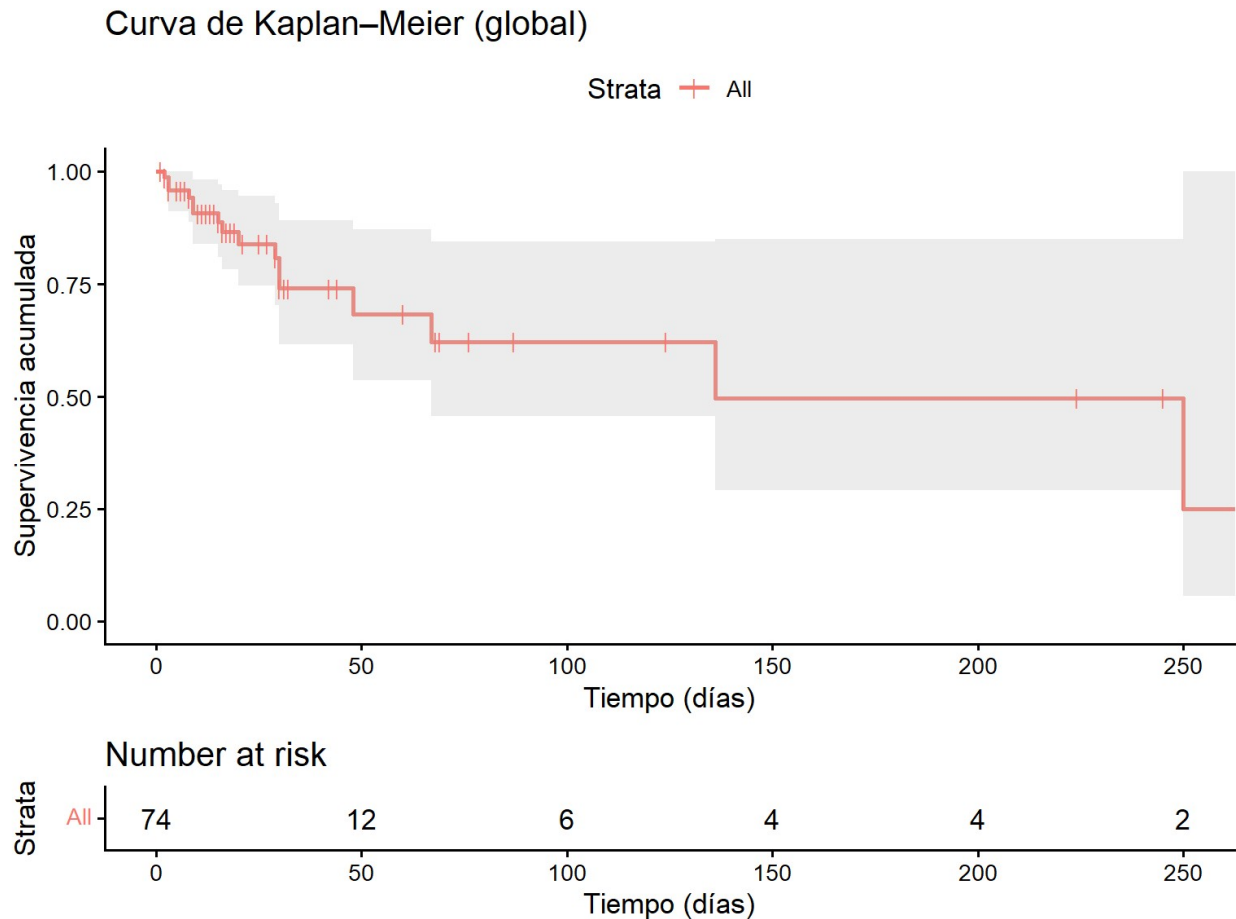


Figura 14: Curva de Kaplan–Meier de supervivencia

Fuente: Elaboración propia

La mortalidad se concentró en las primeras semanas, con una supervivencia estimada del 74% a los 30 días y conforme transcurrió el tiempo, se observó que la supervivencia descendió hacia aproximadamente un 50%, aunque con amplia incertidumbre asociada al reducido número en riesgo en este momento (Tabla 15).

Tabla 15: Supervivencia global a 30, 90 y 180 días

Tiempo (días)	S	LCI	UCI
30	0.741	0.616	0.891
90	0.622	0.458	0.844
180	0.497	0.292	0.849

$S(t)$ = Probabilidad de estar vivo a t días; IC95% por método de Greenwood.

Fuente: Elaboración propia

Finalmente, se realizó un análisis univariado bajo un criterio parsimonioso destacando a la creatinina sérica ($p \approx 0,109$) como la variable con mayor asociación a un peor pronóstico, seguido del porcentaje de LTCD4 ($p \approx 0,244$) y del conteo absoluto de los mismos ($p \approx 0,457$). La edad, la hemoglobina y el sexo mostraron asociaciones débiles ($p > 0,5$). Posterior a las pruebas de Schoenfeld, se demostró que no existió violación del supuesto de riesgos proporcionales (modelo A: global $p=0.210$; modelo B: global $p=0.446$) y que las probabilidades de supervivencia predichas por los modelos de Cox presentaron una concordancia con las estimaciones de Kaplan–Meier (Tabla 16-17).

La inclusión de la edad (por 10 años) no modificó de forma apreciable los estimadores ni mejoró el ajuste del modelo, por lo que se mantuvo un enfoque parsimonioso con la creatinina sérica como única covariable en la especificación final.

Tabla 16: Modelo A — $S(t)$ promedio predicho (30/90/180 días)

T (días)	S promedio predicho
30	0.744
90	0.625
180	0.515

Fuente: Elaboración propia

Tabla 17: Modelo B — $S(t)$ promedio predicho (30/90/180 días)

T (días)	S promedio predicho
30	0.746
90	0.627
180	0.517

Fuente: Elaboración propia

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

La infección por VIH continúa siendo un desafío a nivel mundial debido a su impacto en la respuesta inmunológica y a su papel como factor predisponente para infecciones oportunistas. La histoplasmosis, por su parte, es una infección fúngica que representa una causa potencial de mortalidad cuando no se dispone de un abordaje diagnóstico y terapéutico adecuado.

En la cohorte multicéntrica analizada, la letalidad global fue del 20.4% y se asoció con una mortalidad precoz, siendo la supervivencia estimada de un 74% a 30 días. En esta población, la mayoría de las personas no se encontraban en terapia antirretroviral al momento del diagnóstico de histoplasmosis (Gráfico 3). Además, la creatinina sérica (como único factor independiente), el conteo absoluto de LTCD4 y el porcentaje de LTCD4 mostraron una asociación con la mortalidad. En conjunto, estos resultados sugieren que la inmunosupresión severa, la ausencia de TARV y los retrasos en la atención médica probablemente contribuyen a la alta letalidad precoz observada en la cohorte.

Los datos epidemiológicos sobre histoplasmosis están frecuentemente condicionados por un subdiagnóstico. Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes puede cursar con una infección asintomática o una enfermedad leve que genera pocos motivos para consultar a los centros de salud, y a una subnotificación ya que, a la fecha, en Costa Rica y varios países de la región, este no es un diagnóstico de reporte obligatorio en los sistemas de vigilancia de salud.

En este estudio, se observó que los casos se concentraron en la provincia de San José, principalmente en el cantón central y en Desamparados (Tabla 8; Gráfico 5). Esta distribución geográfica refleja, en parte, la metodología del estudio ya que los tres centros incluidos se ubican en la capital y otros casos abordados en hospitales periféricos no se encuentran representados en la cohorte (véase Metodología – selección de participantes).

Al evaluar los datos disponibles, en el aspecto relacionado con el lugar de atención médica, la mayoría de los casos se presentaron en el Hospital San Juan de Dios, mientras que el Hospital Dr. Rafael Ángel Caderón Guardia registró una proporción mucho menor (Gráfico 4). Aunque se desconoce de manera precisa las razones, se pueden considerar al menos dos

factores que podrían explicar este hecho. Primero, el área de atracción del HSJD abarca la mayor población adscrita directa entre los hospitales incluidos en este estudio (78), lo que incrementa el número absoluto de casos detectados. Segundo, limitaciones locales en el HCG (como la ausencia de una plaza oficial para un microbiólogo especialista en micología y la no disponibilidad de la prueba de antígeno urinario) podrían haber condicionado a una menor capacidad diagnóstica y, por ende, menos casos documentados.

Por otra parte, la mediana de edad observada en la cohorte fue diez años menor en comparación a lo reportado a nivel global (79) (Gráfico 1). Esta diferencia es representativa ya que podría significar que en Costa Rica la epidemia de VIH afecta a grupos más jóvenes o, como otro posible escenario, que la edad de desarrollo de la infección pudo haber descendido durante los últimos años.

En esta misma línea de pensamiento, la diferencia etaria en comparación con series internacionales es relevante ya que la población económicamente activa en Costa Rica cuenta con una representación notable en los rangos de 25 – 34 y 45 – 59 años (80) (Tabla 18) y podría generar implicaciones desfavorables como una mayor carga socioeconómica asociada a la enfermedad y, al mismo tiempo, una pérdida de productividad laboral.

Tabla 18: Población adscrita directa total y económicamente activa en hospitales del tercer nivel de atención en Costa Rica

	HSJD	HCG	HM
<i>Total</i>	675.385	445.286	139.251
<i>PEA</i>	396.157	275.227	86.853

PEA: Población Económicamente activa; en Costa Rica a partir de los 15 años. | Los datos se brindan en cifras absolutas.

Fuente: elaboración propia, basado en el reporte de indicadores sociodemográficos por áreas de salud, CCSS, 2025.

Asimismo, se observó un predominio del sexo masculino (Gráfico 2) al igual que en las series a nivel global que, considerando lo mencionado anteriormente, podría impactar también en

la productividad laboral, tomando en cuenta que la mayoría de la PEA nacional se compone por hombres.

En cuanto a la evolución temporal, los datos sugieren una circulación sostenida de histoplasmosis en personas con VIH entre el 2020 y 2023 sin mostrar aumentos destacados (Tabla 9), no obstante, se debe considerar que los casos de 2024 corresponden a un período parcial y, por tanto, no son directamente comparable con los años anteriores.

También, aunque se observaron aumentos intermitentes con mayor frecuencia en febrero y octubre (Gráfico 6), no se puede asegurar la existencia de un patrón estacional evidente con los datos disponibles. Por lo que, este tipo de fluctuaciones mensuales deben ser atribuidas a variables distintas de la estacionalidad biológica como podrían ser la variación en la búsqueda de atención, la capacidad diagnóstica entre los hospitales y eventos puntuales que afectaron la accesibilidad a los sistemas electrónicos (p. ej. la pérdida temporal de conexión al expediente digital en 2022).

Presentación de la coinfección VIH e histoplasmosis

El 95.6% de la cohorte desarrolló histoplasmosis diseminada progresiva (Gráfico 7), lo que concuerda con la literatura disponible. Este hecho subraya que la infección por VIH es el factor de riesgo predominante para esta presentación de la enfermedad fúngica en la medida que existe un riesgo diez veces mayor en comparación con otros pacientes (17,50).

Al evaluar los tiempos iniciales relacionados con la coinfección, se observó hallazgos de interés. En el 50% de la cohorte, la histoplasmosis fue identificada en el primer mes luego del diagnóstico de VIH, sin embargo, dado a la alta heterogeneidad, existe un subgrupo con diagnósticos mucho más tardíos (Gráfico 8). Esto probablemente refleja dos escenarios en donde se encuentran pacientes con diagnóstico concomitante o casi concomitante y, por otra parte, pacientes en quienes se documentó el patógeno fúngico durante fases posteriores, en probable relación con el deterioro inmunológico secundario al abandono de tratamiento antirretroviral, destacando la necesidad de mejorar la detección temprana y el seguimiento inmuno-virológico.

Del mismo modo, los datos indican que el paciente tarda alrededor de un mes desde el inicio de los síntomas hasta ser hospitalizado (Gráfico 9). Dado a su amplio espectro clínico (Figura 7) y síntomas inespecíficos, es posible que en varios casos los pacientes hayan consultado repetidamente sin que se considerara el diagnóstico de histoplasmosis. Independientemente de la causa, esta demora en la búsqueda de atención y confirmación diagnóstica puede contribuir a la progresión de la enfermedad y, en consecuencia, a una mayor mortalidad.

Por el contrario, el intervalo ingreso-diagnóstico fue relativamente corto (Gráfico 10). La respuesta de diagnóstico es relevante porque la identificación temprana, una vez que el paciente es hospitalizado, permite un inicio temprano del tratamiento, reduce la mortalidad del paciente y facilita la consideración de complicaciones.

En cuanto a los síntomas asociados, los hallazgos más consistentes fueron la pérdida de peso, la fiebre y el malestar general, aunque también fueron frecuentes la diarrea y la tos (Tabla 11), y que concuerda en parte con series publicadas a nivel nacional (24). No obstante, solo un 30.1% mostró dificultad respiratoria, hallazgo que se ha documentado de forma significativa a nivel mundial. Este hecho sugiere que la histoplasmosis en personas con VIH en esta cohorte se manifiesta más como un síndrome multisistémico, que con una clínica exclusivamente respiratoria. Por lo tanto, es esencial sospechar de la enfermedad ante la combinación de síntomas constitucionales y una afectación del sistema inmunitario.

Aunado a lo anterior, los datos indican que la presentación típica es polisintomática, por lo que no es infrecuente que el paciente consulte con múltiples signos y síntomas concurrentes (Gráfico 11), lo que complica la identificación rápida de la infección. La Figura 12, muestra de forma clara que las combinaciones como pérdida de peso, fiebre y malestar general, fiebre y diarrea o fiebre y tos son frecuentes en la cohorte, mostrando patrones clínicos reproducibles que podrían servir para priorizar pruebas diagnósticas en contextos de recursos limitados.

Asimismo, se evidenció la presencia de otras enfermedades oportunistas siendo las más prevalentes la enfermedad por CMV, la candidiasis y la sífilis, lo que contrasta con algunas series publicadas donde predominan tuberculosis, enfermedad por HSV y toxoplasmosis (18). Entre las infecciones identificadas, aquellas que contabilizaron una mayor tasa de

letalidad relativa fueron *Mycobacterium avium* complex y tuberculosis extrapulmonar (Tabla 14). Este hecho, aunado a un patrón clínico de patología multisistémica, sugiere un posible efecto sinérgico entre la histoplasmosis diseminada y otras infecciones oportunistas en pacientes con inmunosupresión profunda, sin embargo, para validar esta hipótesis se requieren estudios descriptivos adicionales, además, la atribución de la causa directa de muerte puede ser compleja en individuos con diversos procesos infecciosos concurrentes. En conjunto, los hallazgos enfatizan el rol clave de un diagnóstico precoz, así como un abordaje integral de las coinfecciones en entornos hospitalarios de alta complejidad con el fin de disminuir la mortalidad considerable en estos pacientes.

En cuanto a las variables analíticas, existe una heterogeneidad destacada en la cohorte y se identificaron episodios de enfermedad muy grave en un subconjunto de pacientes (Figura 13). Los hallazgos más relevantes fueron:

Inmunosupresión severa: la cohorte se caracterizó por una disminución significativa en el recuento absoluto de LTCD4, así como en su porcentaje, lo que refleja que la mayoría de los pacientes se presentaron con una inmunosupresión avanzada. Este fenómeno coincide con la alta prevalencia de infecciones oportunistas y con la mayor letalidad observada.

Actividad inflamatoria y daño tisular elevado: los resultados de la DHL, la PCR y la ferritina (cuando se encontró disponible) respaldan la presencia de una inflamación sistémica significativa y activación fagocítica en la cohorte. Estos mecanismos se han descrito en histoplasmosis diseminada, así como en síndromes de hiperinflamación que pueden agravar el pronóstico. Conviene señalar la necesidad de análisis adicionales, como la comparación entre fallecidos y sobrevivientes, para establecer la relación directa entre estos marcadores y el desenlace clínico del paciente.

Infiltración hepática: clínicamente, el aumento de la fosfatasa alcalina se puede atribuir a la infiltración granulomatosa del *Histoplasma*, a colestasis intrahepática secundaria a infección o hiperinflamación y, en menor medida, a origen extrahepático siendo necesario cuantificar la GGT y bilirrubinas, además de realizar una ecografía abdominal, sin embargo, estos estudios no formaron parte de la investigación, lo que constituye una limitación de la misma.

Citopenias: la cohorte mostró un grado variable de anemia, leucopenia y trombocitopenia. Este patrón puede deberse a infiltración medular por *Histoplasma*, consumo esplénico, hemofagocitosis o a un efecto de las otras coinfecciones. Las citopenias explican, en parte, la severidad clínica y podrían funcionar como marcadores pronósticos que convendría evaluar en un futuro.

Disfunción renal: algunos pacientes mostraron picos en los niveles de creatinina sérica, indicativos de insuficiencia renal aguda, permitiendo identificarla como un predictor de peor pronóstico posterior a los modelos de supervivencia (ver más adelante), reforzando la importancia de monitorizar la función renal desde el ingreso y durante la hospitalización.

Heterogeneidad de la carga viral de VIH: este patrón corrobora la hipótesis clínica de que un control virológico subóptimo favorece la aparición de histoplasmosis diseminada y debe considerarse como factor de riesgo en los modelos de predicción, sin embargo, en la cohorte no se obtuvieron datos significativos que demostraran un impacto en la sobrevida de los pacientes.

Trastornos del sodio: en el contexto de histoplasmosis diseminada y personas con VIH, tanto la hiponatremia como la hipernatremia conducen a complicaciones tales como SIADH, hipovolemia o insuficiencia renal y se han asociado con peor pronóstico en pacientes graves. Sin embargo, la variabilidad en sus mediciones destaca las implicaciones clínicas del momento en que se obtuvo la muestra, la presencia de comorbilidades previamente conocidas y tratamientos concomitantes al momento de interpretar su significado clínico. Sería útil investigar su importancia pronóstica tras el ajuste de los parámetros clínicos y, de ser posible, analizar los resultados en función de la severidad del trastorno hidroelectrolítico en modelos multivariados.

Estos hallazgos subrayan implicaciones significativas, ya que los pacientes con un pronóstico desfavorable se caracterizan por recuentos absolutos y porcentajes de LTCD4 notablemente reducidos, inflamación severa y disfunción orgánica. Estos estudios de laboratorio (especialmente la creatinina sérica y los marcadores de inflamación) deberían ser valiosos en la práctica clínica para estratificar el riesgo y priorizar las intervenciones tempranas entre los pacientes coinfectados con VIH e *Histoplasma capsulatum*.

Abordaje diagnóstico en la coinfección VIH e histoplasmosis

En la cohorte, el rendimiento aparente de las pruebas diagnósticas refleja tanto las características clínicas de la población como las limitaciones operativas de los hospitales incluidos en este estudio (Gráfico 13).

En Costa Rica, se dispone del inmunoensayo enzimático desarrollado por la empresa IMMY para la detección del antígeno urinario de *Histoplasma*. Esta técnica ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad permitiendo un diagnóstico confiable incluso en etapas tempranas de la infección. Además, no solo permite el diagnóstico sino la estimación de la carga antigénica, lo que resulta útil para establecer una progresión de la enfermedad, así como respuesta al tratamiento (81). En esta serie, el antígeno urinario presentó la mayor proporción de positividad entre las pruebas realizadas, lo que coincide con su excelente rendimiento en casos de histoplasmosis diseminada y justificando su papel como una herramienta útil para el diagnóstico precoz en pacientes con VIH y alta sospecha clínica.

Por su parte, el cultivo, que es considerado el estándar microbiológico, refleja un rendimiento adecuado cuando se dispone de muestras representativas y de un procesamiento adecuado. No obstante, su uso está limitado por la demora en el crecimiento y la necesidad de un laboratorio especializado, así como de personal calificado para su interpretación. Además, en este escenario sería importante contar con los reactivos necesarios para pruebas de lisis – centrifugación.

El examen microscópico directo realizado por un microbiólogo y la evaluación del aspirado de médula ósea por un especialista en hematología obtuvieron rendimientos intermedios (49.6% y 46.9% respectivamente), lo que refleja su dependencia de la carga micótica. Por su lado, las muestras obtenidas por BAL presentaron bajas tasas de positividad (9.7%), posiblemente por razones de selección de casos, variabilidad en indicación de la broncoscopia o porque la afectación pulmonar no fue la manifestación predominante en todos los pacientes. Asimismo, se debe considerar que el procesar estas muestras por medio de métodos moleculares como la reacción en cadena de polimerasa aumentarían el rendimiento en sus resultados.

Las técnicas histopatológicas en biopsia aportaron la confirmación en el 39.5% de las muestras evaluadas, mostrando su papel diagnóstico en casos con compromiso focal o cuando se requiere de evidencia histológica, pese a ser frecuentemente menos utilizadas por su carácter invasivo.

Por último, el BDG y el GM mostraron positivities altas, pese a que no son específicos para *Histoplasma* y su interpretación debe hacerse tomando en cuenta el contexto clínico, así como la posibilidad de reacciones cruzadas en su procesamiento, por lo que se consideran pruebas complementarias en el abordaje de las micosis sistémicas.

Estos resultados deben interpretarse junto con los criterios de confirmación definidos en la metodología. Además, la disponibilidad local de pruebas como el antígeno urinario y la capacidad del laboratorio condicionaron qué exámenes se practicaron en la cohorte, así como su respectivo momento de solicitud en el curso de la enfermedad.

Tratamiento administrado y su relación con la mortalidad

La histoplasmosis presenta una alta mortalidad en caso de no recibir tratamiento antifúngico adecuado y su abordaje terapéutico dependerá del grado de severidad de su presentación clínica (10). La literatura y guías de abordaje disponibles establecen que para el escenario de la histoplasmosis diseminada se debe iniciar la terapia antifúngica en dos fases: inducción y mantenimiento (Figura 10) (21,44,45,75).

Actualmente, como primera línea terapéutica, para la fase de inducción se insta al personal de salud a brindar terapia con anfotericina B liposomal por su mayor efectividad y menores efectos secundarios en comparación con la presentación desoxicolato y, posterior a dos semanas, continuar con el tratamiento de mantenimiento con itraconazol (21,46,82).

Los datos obtenidos en este estudio mostraron que un 4.4% no recibió terapia antifúngica, con resultados variables en cuanto a su sobrevivencia. Por su parte, en aquellos individuos tratados se presentó un predominio del uso de anfotericina B desoxicolato – itraconazol y, en segundo lugar, la indicación de anfotericina B – fluconazol (Gráfico 14). Este hecho indica que, actualmente, en los centros médicos contemplados para esta investigación, no se indica

el esquema de primera línea recomendado por la literatura y que en el contexto nacional se deben tener en cuenta dos factores.

En primer lugar, considerando el catálogo de medicamentos disponibles en la CCSS, la AmB – Desoxicolato (producto 3170), presenta un costo de ₡ 4.015, 760 por unidad, mientras que la AmB – Liposomal (producto 0048) cuenta con un precio unitario de ₡ 243.870, 570. El costo elevado del antifúngico de primera línea es coherente con lo reportado en otros países latinoamericanos, lo que implica un factor limitante para su uso constante y más aún en contextos de recursos limitados. Segundo, existen presentaciones de anfotericina B liposomal que requieren de un baño ultrasónico, como la opción principal disponible en la CCSS, pudiendo limitar la administración expedita del antifúngico.

Adicionalmente, en la cohorte se pudieron detallar diferencias que relacionan el tratamiento brindado al paciente con la letalidad. Específicamente, de aquellos que no recibieron tratamiento (n=5) el 60% falleció, mientras que de los que recibieron algún antifúngico, indistintamente cual, se presentó una letalidad del 18.5% (Gráfico 15). Teniendo en cuenta que en esta cohorte se observó en su mayoría una presentación diseminada, el tratamiento antifúngico era mandatorio para reducir la mortalidad de los individuos.

En esta misma línea, de los pacientes en los que se prescribió alguna terapia, se puede observar que aquellos que recibieron el definido como de primera línea o únicamente itraconazol presentaron la mejor sobrevida (aunque representan grupos con pocos individuos), lo cual es reproducible tomando en cuenta series internacionales. Asimismo, el uso de AmB-D y posteriormente itraconazol, como esquema más empleado, presentó una respuesta favorable con un bajo porcentaje de fallecidos justificando que el uso de tratamiento antifúngico en estos pacientes permite un adecuado control de la infección y una consecuente reducción en la mortalidad. Otras terapias brindadas, como las que involucran el uso de fluconazol en la fase de mantenimiento, generaron resultados variables (Gráfico 16).

Es importante tomar en consideración al subgrupo en el que únicamente se realizó la fase de inducción con anfotericina que, indistintamente de la presentación prescrita, se documentó una mortalidad total. Esto se encuentra en relación con que estos fallecimientos se

observaron durante la primera etapa de tratamiento, sin tener la oportunidad de continuar la terapia con el azol y remarca lo expuesto anteriormente en la presentación clínica, pacientes con una respuesta inflamatoria severa y con una importante inmunosupresión.

Por otra parte, la respuesta en términos de abordaje terapéutico fue relativamente corta (Gráfico 17). Tomando en cuenta que la mayoría recibieron tratamiento en una modalidad empírica, lo cual favoreció su supervivencia. Sin embargo, en gran parte de los pacientes fallecidos, se prescribió el tratamiento inicial el mismo día de la identificación del *Histoplasma* o en etapas posteriores, lo que reafirma que un inicio más tardío de tratamiento favorece la evolución de la enfermedad y aumento en la mortalidad de los pacientes (Gráfico 18).

Letalidad en histoplasmosis y su asociación con VIH

En la cohorte, la letalidad general atribuible a la histoplasmosis entre personas con VIH fue del 20.4% esto es equivalente a que uno de cada cinco pacientes falleció por este diagnóstico. Este porcentaje es similar al que se ha reportado en distintas series en entornos endémicos, reflejando una carga clínica importante y también sugiere que un subgrupo no despreciable presentó enfermedad avanzada. Adicionalmente, en conjunto con un bajo recuento de LTCD4, una respuesta inflamatoria severa y disfunción orgánica, se apoya la hipótesis de que un diagnóstico tardío y mayor severidad influyen en un aumento del riesgo de muerte. Estos hallazgos, recalcan la importancia de implementar estrategias para reducir la mortalidad como pueden ser el ampliar el acceso de pruebas diagnósticas rápidas y sensibles no solo para *Histoplasma* sino también para VIH, garantizar la disponibilidad de terapias antifúngicas efectivas y priorizar el inicio temprano de TARV.

Dentro de las causas directas de muerte, se reportaron principalmente shock séptico, en probable relación con la inmunosupresión severa, falla multiorgánica, como factor de riesgo para severidad y el síndrome de distrés respiratorio agudo (Gráfico 19). Es interesante como en la cohorte, un bajo porcentaje falleció por linfocitosis hemofagocítica, sin embargo, este dato podría encontrarse sesgado ya que no en todos los pacientes se confirmó este diagnóstico bajo los criterios establecidos (por ausencia de solicitud de ferritina,

fibrinógeno, triglicéridos y otros), aun cuando si se observó un componente inflamatorio importante en general.

Asimismo, se pudo evidenciar que, en las personas con coinfección por VIH e histoplasmosis, la letalidad fue precoz, con la mayoría de los fallecimientos en las primeras dos semanas, pese a la heterogeneidad de la cohorte (Tabla 13), lo que respalda el hecho previamente documentado de una enfermedad avanzada.

Al analizar la supervivencia de la cohorte, tomando en cuenta el tiempo desde el diagnóstico de VIH hasta el fallecimiento por histoplasmosis o sus complicaciones, la curva de Kaplan – Meier (Figura 14) permite observar como la mortalidad se concentró en las primeras semanas, con una sobrevida estimada del 74% a los 30 días (Tabla 15). Del mismo modo, en conjunto con el análisis univariado, se concluye que en la cohorte la edad, el grado de anemia y el sexo no influyeron en la mortalidad, pero destacó el nivel de creatinina sérica como un factor de riesgo independiente para un peor pronóstico. En relación con la presencia de daño orgánico e inflamación severa, siendo importante documentar este hallazgo al inicio, así como brindar seguimiento del mismo (tomando en cuenta los efectos secundarios de la terapia antifúngica como la lesión renal y los trastornos hidroelectrolíticos).

Por último, con los resultados de este estudio, se fundamenta la importancia de un diagnóstico precoz pudiendo implementar estrategias para mejorar el abordaje y recalcan que el inicio de tratamiento con anfotericina B liposomal a la mayor brevedad posible, seguido de una fase de mantenimiento con itraconazol, reduce la progresión de la histoplasmosis grave y, por ende, la mortalidad de los pacientes, teniendo en cuenta que ante la sospecha de esta patología el inicio empírico de estos fármacos genera un impacto positivo en la población. Además, con los datos obtenidos y, pudiendo complementar con estudios adicionales, se podría implementar una escala de severidad para estratificar el riesgo de los pacientes con histoplasmosis en Costa Rica, bajo una línea de trabajo similar a la realizada en series publicadas en América del Sur (8).

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. De los casos reportados de histoplasmosis en personas con VIH durante el periodo de enero 2020 a junio de 2024, la mayoría fueron hombres en edad económicamente activa y con un diagnóstico reciente de VIH.
2. La incidencia fue mayor en el HSJD lo que podría explicarse en virtud de que este centro médico se compone de una mayor población adscrita directa.
3. La histoplasmosis en personas con VIH se encuentra sujeta a un subdiagnóstico en el que podrían influir factores locales de algunos centros. También, se muestra un subregistro de casos que limita la vigilancia epidemiológica por lo que se insta a las autoridades nacionales, como el Ministerio de Salud, a la modificación de la lista de enfermedades de denuncia obligatoria para que, de este modo, se reincorporen las micosis sistémicas como parte de esta.
4. La provincia de San José contabilizó la mayoría de los casos, sin embargo, esto se relaciona con la metodología de la investigación, por lo que se recomienda el planteamiento de un estudio a escala nacional para poder determinar de forma más certera la incidencia de histoplasmosis en personas que viven con VIH.
5. Con los datos obtenidos no es posible confirmar la existencia de una estacionalidad de la enfermedad, por lo que es necesario realizar estudios complementarios ajustados por el esfuerzo diagnóstico (no. de pruebas realizadas por mes/año) que correlacionen los casos con variables ambientales u ocupacionales. Además, desde una visión práctica, se debe mantener una disponibilidad continua de pruebas diagnósticas sensibles y fortalecer la vigilancia clínica durante todo el año.
6. La presentación de histoplasmosis diseminada es la forma más usual en personas con VIH en un estadio avanzado, siendo una causa importante de mortalidad en estos pacientes.

7. Los tiempos medidos al inicio de la infección por *Histoplasma* indican que la etapa crítica en estos pacientes no recae tanto en el abordaje intrahospitalario sino en los retrasos relacionados con la identificación temprana del patógeno posterior al diagnóstico de VIH y a la hospitalización del paciente, resaltando la necesidad de estrategias que promuevan la consulta temprana, la sospecha diagnóstica en personas con síntomas compatibles y la accesibilidad a pruebas diagnósticas sensibles para contribuir, de este modo, a un diagnóstico más precoz y una menor mortalidad.
8. Los síntomas más frecuentes al momento del ingreso hospitalario fueron la pérdida de peso (70.8%), la fiebre (69.9%) y el malestar general (63.7%).
9. La mayoría de los pacientes presentó un cuadro polisintomático más que síntomas aislados, siendo las combinaciones de pérdida de peso, fiebre y malestar general, fiebre y diarrea o fiebre y tos las más frecuentes en la cohorte por lo que, desde una perspectiva clínica, ante un eventual planteamiento de guías locales, es necesario incluir algoritmos que consideren estos conjuntos de síntomas como criterios para tamizaje.
10. La presencia de otras infecciones oportunistas fue frecuente mostrando un mayor predominio la enfermedad por CMV (34.5%), la candidiasis (26.5%) y la sífilis (17.7%) con una mortalidad relativa variada y contrastando con lo publicado en series internacionales.
11. Los pacientes mostraron una importante inmunosupresión, una respuesta inflamatoria sistémica severa y datos que indican una probable infiltración granulomatosa, así como grados variables de anemia, leucopenia y trombocitopenia en probable relación con la infiltración medular por *Histoplasma*, el consumo esplénico y la hemofagocitosis.

12. El inmunoensayo enzimático para la detección del antígeno urinario de *Histoplasma* mostró un excelente rendimiento diagnóstico con un resultado positivo en el 96.8% de las muestras procesadas, por lo que se debe priorizar el acceso a esta prueba para un diagnóstico rápido.
13. Existe una elevada letalidad de las personas con VIH en estadio avanzado que presentan histoplasmosis siendo la creatinina sérica un factor de riesgo independiente para un peor pronóstico en la evolución de la enfermedad.
14. El 95.6% de los pacientes recibió terapia antifúngica, y fue más frecuente el uso de AmB – D como inducción seguido de itraconazol para la fase de mantenimiento, sin embargo, esto se aleja de la recomendación internacional y podría estar relacionado con factores económicos, administrativos y operacionales.
15. En la mayoría de los pacientes que sobrevivieron se dio inicio al tratamiento con anfotericina B de forma empírica, lo que podría haber influido en la evolución de la enfermedad y un mejor pronóstico.
16. Uno de cada cinco pacientes falleció, siendo la letalidad global de un 20,4% (23/113; IC95% \approx 14,0%–28,7%) con la mayoría de los fallecimientos presentados durante las primeras dos semanas del diagnóstico de histoplasmosis siendo una prioridad el desarrollo de una escala de estratificación por severidad y, permitiendo un abordaje individualizado en cada paciente.

CAPÍTULO VII: LIMITACIONES Y SESGOS

1. Los datos epidemiológicos se encuentran sesgados tomando en cuenta que la histoplasmosis dejó de ser una enfermedad de notificación obligatoria a partir de la publicación del decreto ejecutivo N° 30945-S aprobado el 18 de noviembre de 2002, limitando la vigilancia epidemiológica y potenciales esfuerzos en su abordaje.
2. Al tratarse de un estudio retrospectivo, los datos corresponden a fuentes indirectas provenientes del expediente digital, lo que representa un sesgo de información por la presencia de datos erróneos o faltantes. También, la presencia y el número de síntomas dependen de la calidad y exhaustividad del registro en los expedientes, por lo que puede existir un subregistro o variabilidad entre centros y personal de salud.
3. El mapa de coocurrencia de manifestaciones refleja porcentajes absolutos dentro de la cohorte y no ajustados por covariables, por lo que las asociaciones observadas podrían ser confundidas por la severidad de la enfermedad o el tiempo de evolución antes de la consulta.
4. Con respecto a las pruebas de laboratorio, los datos faltantes en algunos estudios pueden representar prácticas clínicas selectivas manifestándose como un sesgo por indicación. Además, en algunos pacientes no se realizó la toma de la muestra en el momento de ingreso pudiendo afectar su interpretación pronóstica.
5. La identificación de *Histoplasma capsulatum* requiere de personal capacitado, sin embargo, en la CCSS no todos los centros de salud disponen de un microbiólogo especialista en micología y tampoco se encuentra el antígeno urinario ampliamente distribuido, lo que influye de forma negativa en el tiempo diagnóstico del paciente.
6. El acceso a la anfotericina B liposomal se encuentra influenciado por factores económicos, administrativos y operacionales, teniendo en cuenta que la presentación de esta formulación posee un costo unitario de ₡ 243.870,570, lo que ha producido

desabastecimientos anuales además de que requiere de un baño ultrasónico previo a su aplicación, limitando la administración expedita en el paciente.

7. Para el análisis de supervivencia, no se incluyeron a los pacientes en los cuales no se logró documentar la fecha exacta de diagnóstico de la infección por VIH, representando otro sesgo de información.

ANEXOS

Anexo 1: Definición de variables del estudio

Definición conceptual	Tipo	Indicador
Objetivo específico 1: Describir los hallazgos clínicos y analíticos de los pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana al momento del diagnóstico de histoplasmosis.		
Sexo: características biológicas determinadas por factores genéticos, hormonales y anatómicos desde el nacimiento.	Cualitativa	1. Masculino. 2. Femenino.
Edad: Tiempo que ha vivido una persona.	Cuantitativa	En años
Domicilio: Lugar de residencia habitual.	Cualitativa	Provincia y cantón
Hospital de atención: centro médico de la CCSS en donde se realizó el abordaje del paciente.	Cualitativa	1. HSJD 2. HM 3. HCG
Detección de la infección por VIH: año en el que se diagnostica la infección por VIH.	Cuantitativa	Año
Carga viral de VIH: Carga viral en el momento del diagnóstico de histoplasmosis.	Cuantitativa	En copias/mL
Conteo de LTCD4: cantidad absoluta y porcentual de los LTCD4 al momento del diagnóstico de histoplasmosis.	Cuantitativa	Reportado en células/mm ³ y valor porcentual.

Infecciones relacionadas: infecciones oportunistas presentadas concomitantemente al VIH e histoplasmosis.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tuberculosis Pulmonar 2. Tuberculosis extrapulmonar 3. MAC 4. Citomegalovirus 5. Candidiasis 6. Toxoplasmosis 7. Neumocistosis 8. Sarcoma de Kaposi 9. Sífilis 10. Criptococosis
Prescripción de TARV: el consumo o no del tratamiento antirretroviral por parte del paciente.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si, adecuada adherencia. 2. Si, adherencia intermedia. 3. No (caso nuevo). 4. Abandono de tratamiento.
Fecha de identificación de histoplasmosis: fecha en la que se documenta la infección fúngica.	Cualitativa	Mes y año
Tiempo hasta el evento: periodo transcurrido desde el momento de la infección de VIH y el diagnóstico de histoplasmosis.	Cuantitativa	En días
Retraso de paciente: tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas de histoplasmosis y el diagnóstico de histoplasmosis.	Cuantitativa	En días.

Intervalo ingreso-diagnóstico: tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario y el diagnóstico de histoplasmosis.	Cuantitativa	En días.
Presentación diseminada de la enfermedad: el paciente presentó histoplasmosis diseminada progresiva.	Cualitativa	1. Si 2. No
Signos y síntomas en el ingreso hospitalario: conjunto de signos y síntomas como manifestación de la histoplasmosis.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Malestar general 2. Fiebre 3. Cefalea 4. Pérdida de peso 5. Dificultad respiratoria 6. Tos 7. Dolor subesternal 8. Linfadenopatías 9. Alteración del estado mental 10. Manifestación mucocutánea 11. Sudoración nocturna 12. Artralgias 13. Mialgias 14. Eritema nodoso 15. Eritema multiforme 16. Hepatomegalia 17. Esplenomegalia 18. Dolor abdominal 19. Diarrea

Datos analíticos en el ingreso hospitalario: resultados de estudios de laboratorio obtenidos en el ingreso hospitalario del paciente.	Cuantitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemoglobina. 2. Leucocitos. 3. Plaquetas. 4. Creatinina sérica. 5. Sodio sérico. 6. DHL. 7. Ferritina 8. Fosfatasa alcalina 9. PCR.
Método de diagnóstico: estudios microbiológicos para la detección de histoplasmosis.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Positivo 2. Negativo 3. No solicitado
Métodos microbiológicos indirectos: estudios que aumenten la sospecha de histoplasmosis.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Positivo 2. Negativo 3. No solicitado
Objetivo específico 2: Calcular la incidencia y letalidad de los pacientes con diagnóstico de infección por el VIH e Histoplasma capsulatum.		
Condición de egreso hospitalario: estado clínico del paciente en el momento de su egreso.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vivo 2. Fallecido
Causa directa de muerte: lesión que produjo la muerte de manera inmediata.	Cualitativa	Causa directa documentada en el expediente clínico.
Intervalo diagnóstico - fallecimiento: tiempo transcurrido entre el diagnóstico de histoplasmosis y el fallecimiento.	Cuantitativa	En días.

Objetivo específico 3: Comparar el abordaje terapéutico brindado a nivel nacional con el estandarizado a través de las guías internacionales.

Esquema de tratamiento: fármaco(s) prescrito(s) al paciente como parte del abordaje de la histoplasmosis.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. AmB – D + Itraconazol 3. AmB – L + Itraconazol 4. AmB – D + Fluconazol 5. AmB – L + Fluconazol
Retraso terapéutico: tiempo transcurrido entre el diagnóstico de histoplasmosis y el inicio de la terapia específica.	Cuantitativa	En días.

Anexo 2: Instrumentos de recolección de información

Nombre de la investigación: Caracterización de la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes con diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en el Hospital México, Hospital San Juan de Dios y Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el periodo de enero de 2020 a junio de 2024.

Objetivo General: Analizar las características de la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en el Hospital México, Hospital San Juan de Dios y Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el periodo de enero 2020 a junio 2024.

Versión: 1.0	Fecha:
DATOS DEMOGRÁFICOS	
<i>Sexo</i>	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino
<i>Edad</i>	_____ (años)
<i>Provincia de residencia</i>	
<input type="checkbox"/> San José <input type="checkbox"/> Alajuela <input type="checkbox"/> Cartago	<input type="checkbox"/> Heredia <input type="checkbox"/> Guanacaste <input type="checkbox"/> Puntarenas <input type="checkbox"/> Limón

<i>Cantón de residencia:</i> _____	
<i>Hospital de atención</i>	<input type="checkbox"/> Hospital San Juan de Dios <input type="checkbox"/> Hospital México <input type="checkbox"/> Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia
DATOS RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN POR VIH	
<i>Año de diagnóstico:</i> _____	
<i>TARV</i>	<input type="checkbox"/> Si, adecuada adherencia. <input type="checkbox"/> Si, adherencia intermedia. <input type="checkbox"/> No (caso nuevo). <input type="checkbox"/> Abandono de tratamiento.
Conteo de linfocitos CD4 al diagnosticar histoplasmosis: _____	
Porcentaje de linfocitos CD4 al diagnosticar histoplasmosis: _____	
Carga viral de VIH al diagnosticar histoplasmosis: _____	
Otras infecciones relacionadas	
<input type="checkbox"/> Tuberculosis Pulmonar <input type="checkbox"/> Tuberculosis extrapulmonar <input type="checkbox"/> Micobacterias no tuberculosas <input type="checkbox"/> Citomegalovirus <input type="checkbox"/> Candidiasis	<input type="checkbox"/> Toxoplasmosis <input type="checkbox"/> Neumocistosis <input type="checkbox"/> Sarcoma de Kaposi <input type="checkbox"/> No aplica
DATOS RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN POR <i>HISTOPLASMA CAPSULATUM</i>	
<i>Año de diagnóstico de histoplasmosis:</i> _____	
<i>Mes de diagnóstico de histoplasmosis:</i> _____	
<i>Tiempo entre el diagnóstico de VIH e histoplasmosis:</i> _____ (días)	
<i>Tiempo entre el inicio de síntomas y el ingreso hospitalario:</i> _____ (días)	
<i>Tiempo entre el ingreso hospitalario y el diagnóstico de histoplasmosis:</i> _____ (días)	
<i>Presentación diseminada de la enfermedad</i>	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No

<i>Signos y síntomas documentados</i>		
<input type="checkbox"/> Malestar general <input type="checkbox"/> Fiebre <input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Pérdida de peso <input type="checkbox"/> Dificultad respiratoria <input type="checkbox"/> Tos <input type="checkbox"/> Dolor subesternal <input type="checkbox"/> Linfadenopatías <input type="checkbox"/> Alteración del estado mental <input type="checkbox"/> Manifestaciones mucocutáneas	<input type="checkbox"/> Sudoración nocturna <input type="checkbox"/> Artralgias <input type="checkbox"/> Mialgias <input type="checkbox"/> Eritema nodoso <input type="checkbox"/> Eritema multiforme <input type="checkbox"/> Hepatomegalia <input type="checkbox"/> Esplenomegalia <input type="checkbox"/> Dolor abdominal <input type="checkbox"/> Diarrea	
<i>Datos analíticos documentados en el ingreso hospitalario</i>		
Hemoglobina: _____ Creatinina: _____ Sodio: _____ Plaquetas: _____ Fosfatasa alcalina: _____	DHL: _____ Leucocitos: _____ PCR: _____ Ferritina: _____	
<i>Esquema de tratamiento</i>	<input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> Anfotericina desoxicolato <input type="checkbox"/> Anfotericina liposomal <input type="checkbox"/> Anfotericina desoxicolato + Itraconazol <input type="checkbox"/> Anfotericina liposomal + Itraconazol	
<i>Tiempo entre la sospecha diagnóstica y el inicio de tratamiento: _____ (días)</i>		
MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DIRECTO O INDIRECTO		
<i>Cultivo</i>	<input type="checkbox"/> Médula ósea positiva. <input type="checkbox"/> Hemocultivo positivo. <input type="checkbox"/> BAL positivo.	<input type="checkbox"/> Piel positivo. <input type="checkbox"/> Negativo. <input type="checkbox"/> No solicitado.
<i>Examen directo al microscopio</i>	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
<i>Antígeno Urinario</i>	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No solicitado	
<i>BDG</i>	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No solicitado	
<i>Galactomanano</i>	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No solicitado	

<i>Biopsia</i>	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> No solicitado
MORTALIDAD RELACIONADA A LA COINFECCIÓN	
<i>Fallecido</i>	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
<i>Causa directa de fallecimiento:</i> _____	
<i>Tiempo entre la sospecha diagnóstica y el fallecimiento:</i> _____ (días)	

Anexo 3: Distribución de pacientes por cantón

Cantón	n	%
Central	28	24.8
Desamparados	12	10.6
Pococí	6	5.3
Alajuelita	4	3.5
Escazú	4	3.5
Heredia	4	3.5
Tibás	4	3.5
Aserri	3	2.7
Curridabat	3	2.7
Tibás	3	2.7
Upala	3	2.7
Vázquez de Coronado	3	2.7
Cañas	2	1.8
Goicoechea	2	1.8
Liberia	2	1.8
Moravia	2	1.8
Pérez Zeledón	2	1.8
Puriscal	2	1.8
Acosta	1	0.9

Alajuela	1	0.9
Coto Brus	1	0.9
Golfito	1	0.9
Grecia	1	0.9
Guácimo	1	0.9
Guápiles	1	0.9
Hojancha	1	0.9
Jiménez	1	0.9
La Cruz	1	0.9
Limón	1	0.9
Mora	1	0.9
Osa	1	0.9
Palmares	1	0.9
Poás	1	0.9
San Carlos	1	0.9
San Pedro	1	0.9
San Rafael	1	0.9
Santa Ana	1	0.9
Santa Cruz	1	0.9
Santo Domingo	1	0.9
Sarapiquí	1	0.9
Sarchí	1	0.9
Zapote	1	0.9

REFERENCIAS

1. Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, Hammer SM. The Challenge of HIV-1 Subtype Diversity. *New England Journal of Medicine*. el 10 de abril de 2008;358(15):1590–602.
2. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. En: *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2014. p. 258–71.
3. Raymund Li A, Duffee D, Gbadosi-Akindele Affiliations MF. CD4 Count [Internet]. *Treasure Island*; 2023 may [citado el 23 de octubre de 2024]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470231/
4. UNAIDS. Global HIV & AIDS. UNAIDS GLOBAL AIDS UPDATE 2025 [Internet]. Geneva; 2025. Disponible en: <http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules>
5. Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman RL, et al. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. octubre de 1993;17(4):802–10. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/17/4/802/549283>
6. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics. HIV and AIDS Estimates Country factsheets Costa Rica 2024. Geneva; 2025.
7. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 9a ed. Vol. 2. Amsterdam: Elsevier; 2020.
8. Françoise U, Nacher M, Bourne-watrin M, Epelboin L, Thorey C, Demar M, et al. Development of a case fatality prognostic score for HIV-associated histoplasmosis. *International Journal of Infectious Diseases*. el 1 de julio de 2023;132:26–33.
9. Hoyos Pulgarin JA, Alzate Piedrahita JA, Moreno Gómez GA, Sierra Palacio JF, Ordoñez KM, Arias Ramos D. Closing gaps in histoplasmosis: clinical characteristics and factors associated with probable/histoplasmosis in HIV/AIDS hospitalized patients, a retrospective cross-sectional study in two tertiary centers in Pereira, Colombia. *AIDS Res Ther*. el 1 de diciembre de 2021;18(1).
10. Myint T, Leedy N, Cari EV, Wheat LJ. Hiv-associated histoplasmosis: Current perspectives. Vol. 12, *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*. Dove Medical Press Ltd.; 2020. p. 113–25.
11. Nacher M, Couppie P, Epelboin L, Djossou F, Demar M, Adenis A. Disseminated Histoplasmosis: Fighting a neglected killer of patients with advanced HIV disease in Latin America. *PLoS Pathog*. el 1 de mayo de 2020;16(5).

12. Araúz AB, Papineni P. Histoplasmosis. Vol. 35, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2021. p. 471–91.
13. Rodrigues AM, Beale MA, Hagen F, Fisher MC, Terra PPD, de Hoog S, et al. The global epidemiology of emerging *Histoplasma* species in recent years. *Stud Mycol.* el 1 de septiembre de 2020;97.
14. Taylor ML, del Rocío Reyes-Montes M, Estrada-Bárcenas DA, Zancopé-Oliveira RM, Rodríguez-Arellanes G, Ramírez JA. Considerations about the Geographic Distribution of *Histoplasma* Species. Vol. 88, Applied and Environmental Microbiology. American Society for Microbiology; 2022.
15. Sepúlveda VE, Márquez R, Turissini DA, Goldman WE, Matute DR. Genome sequences reveal cryptic speciation in the human pathogen *Histoplasma capsulatum*. *mBio.* el 1 de noviembre de 2017;8(6).
16. Couppié P, Herceg K, Bourne-Watrin M, Thomas V, Blanchet D, Alsibai KD, et al. The broad clinical spectrum of disseminated histoplasmosis in hiv-infected patients: A 30 years' experience in French guiana. Vol. 5, Journal of Fungi. MDPI AG; 2019.
17. Adamian CMC, de Lima Mota MA, Martins AAF, Aragão MC, Carvalho MS, Meneses GC, et al. Progressive disseminated histoplasmosis in HIV-positive patients. Vol. 33, International Journal of STD and AIDS. SAGE Publications Ltd; 2022. p. 544–53.
18. Nacher M, Valdes A, Adenis A, Blaizot R, Abboud P, Demar M, et al. Disseminated histoplasmosis in hiv-infected patients: A description of 34 years of clinical and therapeutic practice. *Journal of Fungi.* el 1 de septiembre de 2020;6(3):1–11.
19. Falci DiR, Monteiro AA, Braz Caurio CF, Magalhães TCO, Xavier MO, Basso RP, et al. Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living with HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and *Histoplasma* Urine Antigen Detection. *Open Forum Infect Dis.* el 13 de abril de 2019;6(4).
20. Azar MM, Hage Chadi A. Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. *J Clin Microbiol.* junio de 2017;55(6):1612–20.
21. Pan American Health Organization and World Health Organization. Guidelines for Diagnosing and Managing Disseminated Histoplasmosis among People Living with HIV. 2020 abr.
22. Basso RP, Poester VR, Benelli JL, Stevens DA, Xavier MO. Disseminated Histoplasmosis in Persons with HIV/AIDS, Southern Brazil, 2010-2019. *Emerg Infect Dis.* el 1 de marzo de 2022;28(3):721–4.

23. Damasceno LS, Teixeira M de M, Barker BM, Almeida MA, Muniz M de M, Pizzini CV, et al. Novel clinical and dual infection by *Histoplasma capsulatum* genotypes in HIV patients from Northeastern, Brazil. *Sci Rep.* el 1 de diciembre de 2019;9(1).
24. Villalobos-Zúñiga MA, Rodríguez-Sánchez SM. Histoplasmosis diseminada, reporte de casos desde el año 2008 al 2012 en el Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. *Médicas UIS* [Internet]. el 4 de noviembre de 2014 [citado el 25 de junio de 2025];27(3):19–26. Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/4876>
25. Centeno-Victor L, Delgado-Jiménez S, Torres-Moreno A, Moya-García M, Chavarría-Herrera M, Obando-Rodríguez A, et al. Protocolo Nacional de Vigilancia de la infección por VIH y las infecciones de transmisión sexual. San José; 2022 nov.
26. Linder KA, Kauffman CA. Histoplasmosis: Epidemiology, Diagnosis, and Clinical Manifestations. Vol. 13, *Current Fungal Infection Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019. p. 120–8.
27. Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS.* el 13 de marzo de 2011;25(5):679–89.
28. Mu W, Patankar V, Kitchen S, Zhen A. Examining Chronic Inflammation, Immune Metabolism, and T Cell Dysfunction in HIV Infection. Vol. 16, *Viruses*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
29. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9a ed. Vol. 2. Amsterdam: Elsevier; 2019.
30. Board NL, Moskovljevic M, Wu F, Siliciano RF, Siliciano JD. Engaging innate immunity in HIV-1 cure strategies. Vol. 22, *Nature Reviews Immunology*. Nature Research; 2022. p. 499–512.
31. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers.* el 1 de octubre de 2015;1.
32. Lv T, Cao W, Li T. HIV-Related Immune Activation and Inflammation: Current Understanding and Strategies. Vol. 2021, *Journal of Immunology Research*. Hindawi Limited; 2021.
33. Spach D. Epidemiology of HIV - Core Concepts [Internet]. Washington; 2023. Disponible en: <https://www.hiv.uw.edu/go/screening-diagnosis/epidemiology/core-concept/all>.
34. Bbosa N, Kaleebu P, Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. Vol. 14, *Current Opinion in HIV and AIDS*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 153–60.

35. Gonzalez SM, Aguilar-Jimenez W, Su RC, Rugeles MT. Mucosa: Key interactions determining sexual transmission of the HIV infection. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
36. McCall H, Adams N, Mason D, Willis J. What is chemsex and why does it matter? Vol. 351, *BMJ (Online)*. BMJ Publishing Group; 2015.
37. UNAIDS. Global HIV & AIDS. Orientaciones terminológicas de ONUSIDA. Geneva; 2011 oct.
38. UNAIDS. Global HIV & AIDS. 2024 global AIDS report — The Urgency of Now: AIDS at a Crossroads [Internet]. Geneva; 2024. Disponible en: <http://www.wipo.int/>
39. Mody A, Sohn AH, Iwuji C, Tan RKJ, Venter F, Geng EH. HIV epidemiology, prevention, treatment, and implementation strategies for public health. Vol. 403, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2024. p. 471–92.
40. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics. HIV and AIDS Estimates Country factsheets Costa Rica 2023. 2023.
41. Kouanfack OSD, Kouanfack C, Billong SC, Cumber SN, Nkfusai CN, Bede F, et al. Epidemiology of Opportunistic Infections in HIV Infected Patients on Treatment in Accredited HIV Treatment Centers in Cameroon. *International Journal of Maternal and Child Health and AIDS (IJMA)*. el 18 de diciembre de 2019;8(2):163–72.
42. Justiz Vaillant AA, Naik R. HIV-1-Associated Opportunistic Infections. Treasure Island; 2023 ene.
43. Jayani I, Susmiati, Winarti E, Sulistyawati W. The Correlation between CD4 Count Cell and Opportunistic Infection among HIV/AIDS Patients. En: *Journal of Physics: Conference Series*. Institute of Physics Publishing; 2020.
44. European AIDS Clinical Society. EACS European AIDS Clinical Society 1 EACS Guidelines 12.0. City of Brussels; 2023 oct.
45. Summers NA, Armstrong WS. Management of Advanced HIV Disease. Vol. 33, *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 743–67.
46. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV [Internet]. 2025 abr [citado el 25 de junio de 2025]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>.

47. Mittal J, Ponce MG, Gendlina I, Nosanchuk JD. Histoplasma capsulatum: Mechanisms for pathogenesis. En: Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer Verlag; 2019. p. 157–91.
48. Valdez AF, Miranda DZ, Guimarães AJ, Nimrichter L, Nosanchuk JD. Pathogenicity & virulence of Histoplasma capsulatum - A multifaceted organism adapted to intracellular environments. Virulence. 2022;13(1):1900–19.
49. Tobón AM, Gómez BL. Pulmonary Histoplasmosis. Vol. 186, Mycopathologia. Springer Science and Business Media B.V.; 2021. p. 697–705.
50. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. Semin Respir Crit Care Med. 2020;41(1):13–30.
51. Akram SM, Koirala J. Histoplasmosis [Internet]. . Treasure Island; 2023 ago [citado el 25 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448185/>
52. Mohseni Afshar Z, Goodarzi A, Emadi SN, Miladi R, Shakoei S, Janbakhsh A, et al. A Comprehensive Review on HIV-Associated Dermatologic Manifestations: From Epidemiology to Clinical Management. Int J Microbiol. 2023;2023.
53. Lin MJ, Mazzoni D, Gin D. Disseminated cutaneous-only histoplasmosis in a patient with AIDS. Australasian Journal of Dermatology. el 1 de noviembre de 2019;60(4):e330–2.
54. Escalante L, Granizo-Rubio J, Pinos-León V, Tello S, Maldonado A, Cherrez-Ojeda I. Nasal cartilage destruction associated to cutaneous histoplasmosis in AIDS. BMC Infect Dis. el 1 de diciembre de 2022;22(1).
55. Nacher M, Valdes A, Adenis A, Blaizot R, Abboud P, Demar M, et al. Gastrointestinal disseminated histoplasmosis in hiv-infected patients: A descriptive and comparative study. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(1):1–11.
56. Ekeng BE, Itam-Eyo AE, Osaigbovo II, Warris A, Oladele RO, Bongomin F, et al. Gastrointestinal Histoplasmosis: A Descriptive Review, 2001–2021. Vol. 13, Life. MDPI; 2023.
57. Sayeed M, Benzamin M, Nahar L, Rana M, Aishy AS. Hepatic Histoplasmosis: An Update. Vol. 10, Journal of Clinical and Translational Hepatology. Xia and He Publishing Inc.; 2022. p. 726–9.

58. Nacher M, Alsibai KD, Valdes A, Abboud P, Adenis A, Blaizot R, et al. HIV-Associated Disseminated Histoplasmosis and Rare Adrenal Involvement: Evidence of Absence or Absence of Evidence. *Front Cell Infect Microbiol.* el 15 de marzo de 2021;11.
59. Madhavan P, Nallu R, Luthra P. Histoplasmosis: An Unusual Cause of Adrenal Insufficiency. *AACE Clin Case Rep.* el 1 de enero de 2021;7(1):29–31.
60. Jagadish I, Chen WJ, Agarwal R, Shoela R. Case Report of Disseminated Adrenal Histoplasmosis and Secondary Adrenal Insufficiency. *Cureus.* el 23 de octubre de 2022;
61. Vyas S, Kalra N, Das PJ, Lal A, Radhika S, Bhansali A, et al. Adrenal histoplasmosis: An unusual cause of adrenomegaly. *Indian J Nephrol.* octubre de 2011;21(4):283–5.
62. Nathan CL, Emmert BE, Nelson E, Berger JR. CNS fungal infections: A review. *J Neurol Sci.* el 15 de marzo de 2021;422.
63. de Oliveira VF, Kruschewsky WLL, Sekiguchi WK, Costa SF, Levin AS, Magri MMC, et al. Clinical, radiological and laboratory characteristics of central nervous system histoplasmosis: A systematic review of a severe disease. Vol. 66, *Mycoses.* John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 659–70.
64. Ramírez JA, Reyes-Montes M del R, Rodríguez-Arellanes G, Pérez-Torres A, Taylor ML. Central Nervous System Histoplasmosis: An Updated Insight. *Pathogens.* el 1 de mayo de 2023;12(5).
65. Toscanini MA, David Nusblat A, Cuestas ML. Diagnosis of histoplasmosis: current status and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. febrero de 2021;105:1837–59. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11170-9>
66. Valencia-Shelton F, Palavecino E, Navas M, Zhang S, Larkin P, Filkins L, et al. Clinical Laboratory Considerations After Discontinuation of the Wampole Isolator Lysis-Centrifugation System for Fungal and Mycobacterial Blood Cultures. *American Society for Microbiology.* el 31 de mayo de 2024;
67. Cooper JL, Spring AM, Low DJ. Disseminated intravascular coagulation from disseminated histoplasmosis in uncontrolled HIV – Case report. *IDCases.* el 1 de enero de 2021;26.
68. Dantas KC, De Freitas RS, da Silva MV, Criado PR, Luiz O do C, Vicentini AP. Comparison of diagnostic methods to detect *Histoplasma capsulatum* in serum and blood samples from AIDS patients. *PLoS One.* el 1 de enero de 2018;13(1).

69. Lamoth F, Akan H, Andes D, Cruciani M, Marchetti O, Ostrosky-Zeichner L, et al. Assessment of the Role of 1,3- β -D-Glucan Testing for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. el 15 de marzo de 2021;72:S102–8.
70. Theel ES, Doern CD. β -D-Glucan testing is important for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol*. noviembre de 2013;51(11):3478–83.
71. White SK, Schmidt RL, Walker BS, Hanson KE. (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan testing for the detection of invasive fungal infections in immunocompromised or critically ill people. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
72. Iriart X, Blanchet D, Menard S, Lavergne RA, Chauvin P, Adenis A, et al. A complementary tool for management of disseminated *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infections in AIDS patients. *International Journal of Medical Microbiology*. el 1 de noviembre de 2014;304(8):1062–5.
73. Datta K, LaRue R, Permpalung N, Das S, Zhang S, Steinke SM, et al. Development of an Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) to Aid Diagnosis of Histoplasmosis. *J Clin Microbiol*. el 1 de octubre de 2022;60(10).
74. McKinsey DS. Treatment and prevention of histoplasmosis in adults living with hiv. Vol. 7, *Journal of Fungi*. MDPI AG; 2021.
75. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. Vol. 45, *Clinical Infectious Diseases*. 2007. p. 807–25.
76. Kang H, Uy JP, Ho CC, Blunt HB, Riblet NB, Pasqualotto AC, et al. Safety of Single High-Dose Liposomal Amphotericin B for Induction Treatment of Cryptococcal Meningitis and Histoplasmosis in People with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 10, *Open Forum Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2023.
77. Almeida PCS, Roque BS, Felice AG, Jaiswal AK, Tiwari S, Azevedo V, et al. Comparative Genomics of *Histoplasma capsulatum* and Prediction of New Vaccines and Drug Targets. *Journal of Fungi*. el 1 de febrero de 2023;9(2).
78. CCSS. INDICADORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS POR ÁREAS DE SALUD. COSTA RICA 2024 [Internet]. San José; 2025 [citado el 22 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/estadisticas-actuariales>
79. Armstrong PA, Jackson BR, Haselow D, Fields V, Ireland M, Austin C, et al. Multistate epidemiology of histoplasmosis, united states, 2011–2014. *Emerg Infect Dis*. el 1 de marzo de 2018;24(3):425–31.

80. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Encuesta Continua de Empleo al segundo trimestre 2025 RESULTADOS GENERALES. San José; 2025 ago.
81. IMMY. CLARUS HISTOPLASMA GALACTOMANNAN EIA REF N.º: HGM201 USO PREVISTO [Internet]. [citado el 22 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.immy.com/resources?product=histoplasma-gm-enzyme-immunoassay-fungal-test>
82. Perez F, Caceres DH, Ford N, Ravasi G, Gomez BL, Pasqualotto AC, et al. Summary of guidelines for managing histoplasmosis among people living with HIV. *Journal of Fungi*. el 1 de febrero de 2021;7(2):1–8.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Jose Alvaro Cambonero Rodriguez, con cédula de identidad 1-1617-0711, en mi condición de autor del TFG titulado Caracterización de la infección por Histoplasma capsulatum en pacientes con diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en el Hospital México, Hospital San Juan de Dios y Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia durante el periodo de enero de 2020 a junio de 2024

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: N/A año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.