

Infeción por el Virus de Inmunodeficiencia Humana: modelo de predicción clínica en pacientes con histoplasmosis diseminada progresiva.

Dimas E Hernandez*, Milka Diaz, María W León, Rafael Borges.

Escuela de Medicina José María Vargas, Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

(*) Autor de correspondencia: Apartado Postal 75196, El Marqués, Caracas 1070-A, Venezuela. Telefax: (0212) 562.9928. E-mail: dimas78@hotmail.com

Resumen

El objetivo general de este estudio es comparar las características clínicas y los exámenes complementarios de pacientes con SIDA que tengan asociado una histoplasmosis diseminada progresiva (HDP) o una tuberculosis (TBC); y además, comparar estos grupos con un grupo de pacientes con SIDA y otras afecciones diferentes a HDP y TBC, con el propósito de definir una escala de predicción clínica para los casos de HDP. Se realizó un estudio clínico, retrospectivo y comparativo en 150 pacientes con la infección por el VIH pertenecientes a la categoría C. Grupo I, 50 pacientes con HDP; grupo II, 50 pacientes con TBC; grupo III, 50 pacientes con enfermedades asociadas diferentes a HDP y TBC. Nosotros concluimos que en los pacientes con SIDA fue posible predecir el diagnóstico de HDP, diferenciándola de TBC y otras patologías, a través de la aplicación de una escala altamente sensible y específica, basada en la presencia de un síndrome febril prolongado, diarrea, máculas hipercrómicas o pápulas, hepatomegalia, esplenomegalia, leucopenia, trombocitopenia, y niveles elevados de SGOT y LDH.

Palabras Clave: HIV, histoplasmosis, modelo de predicción clínica.

Human Immunodeficiency Virus infection: Clinical prediction model in patients with progressive disseminated histoplasmosis.

Abstract

The general objective of this study is to compare the clinical and laboratory characteristics of progressive disseminated histoplasmosis (PDH) and tuberculosis (TBC) in AIDS patients, as well as to compare them with a group of AIDS patients with other pathologies, with the purpose of defining a clinical prediction scale for PDH cases. A retrospective comparative clinical study was done in 150 patients diagnosed of having HIV infection belonging to C category. Group I, 50 patients with PDH; group II, 50 patients with TBC; group III, 50 patients with different diseases from PDH or TBC. We conclude that in AIDS patients it was possible to predict a PDH diagnosis, differentiating it from TBC and other pathologies, through the application of a highly sensitive and specific scale, based on the presence of a prolonged fever syndrome, diarrhea, hyperchromic macules or papules, hepatomegaly, splenomegaly, leukopenia, thrombocytopenia, high SGOT and LDH levels.

Key words: HIV, histoplasmosis, clinical prediction model.

Introducción

La histoplasmosis es endémica en USA y Latinoamérica, incluyendo Argentina, Brasil, Uruguay y Venezuela^{1,2}. Cuando la epidemia de SIDA llegó a estas áreas endémicas, se comenzó a observar un incremento en el número de casos de histoplasmosis diseminada progresiva (HDP) en este grupo

de enfermos², esto condujo al Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta en 1985 a incluir la HDP en un paciente con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), como caso-SIDA³. En Venezuela, han sido reportadas dos series de pacientes con SIDA y coinfección con HDP, la realizada por García Tamayo y col.⁴ que recogió los

hallazgos de autopsia de 26 pacientes y la publicada por Redondo¹ que reunió las características clínicas y de laboratorio de 43 pacientes con SIDA ingresados en el Hospital Universitario de Caracas hasta 1990. En pacientes con SIDA, la histoplasmosis se presenta en forma diseminada. Puede aparecer en el curso de una infección aguda o por la reactivación de una infección previa latente. La diseminación ocurre con mayor frecuencia hacia la mucosa orofaríngea o gastrointestinal, piel, hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea; la mortalidad es alta si no se instaura un tratamiento adecuado². Hernández y col.⁵ han reportado, en una serie de 177 pacientes con SIDA y compromiso pulmonar, el 32% de ellos tenía tuberculosis (TBC) y en 55 pacientes con SIDA y compromiso del SNC, el 5% tuvo meningitis tuberculosa.

En Venezuela, como país en vías de desarrollo y ubicado en la zona tropical, la HDP y la TBC constituyen problemas de salud pública en los pacientes con SIDA; por lo tanto, el objetivo general del presente trabajo es comparar las características clínicas y de laboratorio de estas dos infecciones asociadas al SIDA y además, compararlas con un grupo de pacientes con SIDA y otras patologías, con el fin de definir una escala de predicción clínica para los casos de HDP.

Pacientes y métodos

Pacientes: esta investigación fue aprobada previamente por el Comité de ética del Hospital Vargas de Caracas. Se realizó un estudio clínico retrospectivo, comparativo en 150 pacientes con diagnóstico de la infección por el VIH realizada por ELISA y confirmada por Western-blot, todos pertenecientes a la categoría C³, quienes fueron hospitalizados en el Hospital Vargas de Caracas entre enero de 1992 y febrero de 2002. Los pacientes se dividieron en tres grupos. Grupo I: 50 pacientes con HDP diagnosticada por uno de los siguientes procedimientos:

- a. identificación del *Histoplasma capsulatum* en material de biopsia (74%), o
- b. por aislamiento en cultivo proveniente del tejido afectado (50%).

En doce pacientes (24%) el diagnóstico se realizó por ambos procedimientos. Grupo II: 50 pacientes con TBC diagnosticada por el hallazgo de bacilos ácido-alcohol resistentes en el esputo o biopsia del órgano comprometido. El cultivo no se realizó en todos los pacientes por falta de recursos, si no solamente en dieciocho (36%) de ellos. De los cultivos realizados, el 61% resultó positivo para *Mycobacterium* spp. Todos los

pacientes presentaron una respuesta favorable al tratamiento antituberculoso, lo cual ayuda a corroborar el diagnóstico. Grupo III: 50 pacientes con enfermedades oportunistas diferentes a HDP y TBC (Neumonía por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis cerebral, criptococosis meníngea, sarcoma de Kaposi, criptosporidiasis, linfoma no Hodgkin de intermedio y alto grado de malignidad, *Herpes simplex*, candidiasis esofágica e isosporidiasis), que se utilizó como control. En todos los pacientes se aplicó un instrumento diseñado por los autores para registrar datos de filiación, aspectos clínicos y de laboratorio generales del ingreso a la sala de hospitalización, e información acerca de la infección por el VIH, TBC y otras patologías (Anexo 1). Dentro de los parámetros clínicos debemos definir el «síndrome febril prolongado (SFP)» como temperatura mayor o igual a 38.3°C en un período mayor de 4 semanas en pacientes con la infección por el VIH y «fiebre» con temperatura mayor o igual a 38.3°C con menos de 4 semanas de duración.

Análisis Estadístico: se utilizó el programa GraphPad InStat para el análisis de los datos, los cuales fueron expresados en forma de porcentaje, media aritmética, desviación estándar intervalos de confianza del 95%. Las variables estadísticamente significativas fueron incluidas en un modelo de análisis de múltiples variables. Para las variables cualitativas los porcentajes fueron comparados usando la prueba de Chi cuadrado o el test de Fisher, consideradas significativas con una $p < 0.05$. Las variables cuantitativas fueron comparadas usando métodos paramétricos o no paramétricos dependiendo de las características de las mismas, se realizó ANOVA, el test de comparación múltiple de Kruskal-Wallis, y el test de Dunn para variables sin distribución normal. Se realizó un análisis de regresión logística univariable y de múltiples variables usando el programa XLSTAT-Pro versión 5.2.

Tabla 1.
Comparación de los hallazgos clínicos entre pacientes con HDP y el grupo control.

Hallazgo clínico	HDP (n=50)		Control (n=50)		p	OR	IC
	n	%	n	%			
Fiebre	5	10	18	36	<0.0001	0.19	0.06-0.58
SFP	36	72	11	22	<0.0037	9.55	3.66-22.65
Pérdida de peso	42	84	28	56	<0.0041	4.12	1.61-10.55
Diarrea	26	52	12	24	<0.007	3.43	1.86-8.05
Lesiones en piel	21	42	18	36	>0.68	1.28	0.57-2.88
Pápulas*	8	38	0	0	<0.004	23.29	1.23-439.45
Adenopatías	29	58	11	22	<0.0004	4.89	2.04-11.73
Hepatomegalia	40	80	10	20	<0.0001	16.0	6.0-42.63
Esplenomegalia	33	66	7	14	<0.0001	11.9	4.43-22.09
Hepatoesplenomegalia	32	64	5	10	<0.0001	16.0	5.38-47.56

HDP= Histoplasmosis diseminada progresiva. n= número de pacientes. %= porcentaje. p= significancia estadística. OR= Odds ratio (razón de riesgo relativo). IC= Intervalo de confianza del 95%. SFP= Síndrome febril prolongado. * es tomado del total de lesiones cutáneas.

Resultados

Comparación del grupo I (HDP) con el grupo III (control):

los pacientes con HDP presentaron características clínicas como síndrome febril prolongado, pérdida de peso, diarrea, lesiones de piel tipo pápulas y hallazgos en el examen físico como adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia que mostraron significancia estadística, permitiendo su diferenciación del grupo control (Tabla 1). Con respecto a los exámenes complementarios el grupo HDP presentó niveles significativamente menores de hemoglobina, leucocitos y plaquetas; sin diferencias en glicemia, función renal, electrolitos y proteínas totales. La función hepática mostró alteraciones con aumento de transaminasas con respecto al grupo control, siendo esta diferencia significativa. Así mismo, el nivel de LDH fue también significativamente mayor en los pacientes con HDP (Tabla 2).

Comparación del grupo II (TBC) con el grupo III (control):

desde el punto de vista clínico el grupo TBC presentó con mayor frecuencia tos, síndrome febril prolongado, disnea, expectoración y hemoptisis respecto al control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Así mismo, en el examen físico del grupo TBC, hubo predominio de adenopatías, hepatomegalia y auscultación de estertores crepitantes. La radiología de tórax fue anormal en el 98% del grupo TBC en comparación al 73% del grupo control ($p < 0.005$), siendo el hallazgo más frecuente en ambos casos los infiltrados intersticiales (65% vs 69%, $p > 0.05$). Los pacientes con TBC se caracterizaron también por tener más alteraciones en los exámenes complementarios, tales como niveles de hemoglobina y hematocrito más bajos, aumento de la SGOT, bilirrubina directa y LDH (Tabla 3 y 4).

Comparación del grupo I (HDP) con el grupo II (TBC):

clínicamente, los pacientes con HDP refirieron menos tos que aquellos con TBC; por el contrario, fue más frecuente la presencia de diarrea, lesiones cutáneas, hepatomegalia, esplenomegalia, hepatoesplenomegalia en los pacientes con HDP; no hubo diferencias en cuanto a la presentación como síndrome febril prolongado (72% vs 68%, $p \geq 0.827$). La auscultación pulmonar anormal fue encontrada en el 28% del grupo HDP y en el 64% del grupo TBC ($p < 0.0006$) y la radiología del tórax también fue anormal, con menos frecuencia en el grupo HDP (50% vs 98%, $p < 0.0001$), siendo el hallazgo más frecuente en ambos grupos los infiltrados intersticiales (78% vs 65%, $p > 0.05$). En referencia a los exámenes de laboratorio, el grupo HDP se caracterizó por leucopenia y trombocitopenia así como valores más altos de SGOT y LDH (Tabla 5 y 6).

Tabla 2. Comparación de los datos de laboratorio provenientes de pacientes con HDP y el grupo control.

Datos de laboratorio	HDP (n=50) (Media ± DE)	Control (n=50) (Media ± DE)	p
Hemoglobina (g/dL)	9.2 ± 2.1	10.3 ± 2.2	<0.05
Hematocrito (%)	29 ± 6.6	33.3 ± 8.8	<0.05
Leucocitos (10 ³ /μL)	3.7 ± 1.9	5.6 ± 3.9	<0.05
Plaquetas (10 ³ /μL)	146.8 ± 100.4	238.7 ± 143	<0.05
SGOT (UI/L)	167.8 ± 181.9	41.7 ± 34	<0.0001
SGPT (UI/L)	69.9 ± 61	31.9 ± 23	<0.0001
LDH (UI/L)	922.3 ± 1044.8	203.6 ± 75	<0.0001

HDP= Histoplasmosis diseminada progresiva. n= número de pacientes. DE= Desviación estándar. p= significancia estadística.

Tabla 3. Comparación de los hallazgos clínicos entre pacientes con TBC y el grupo control.

Hallazgos clínicos	TBC (n=50)		Control (n=50)		p	OR	IC
	n	%	n	%			
SFP	34	68	11	22	<0.0001	7.53	3.07-18.44
Tos	39	78	14	28	<0.0001	9.11	3.66-22.66
Disnea	20	40	9	18	<0.026	3.03	0.21-7.59
Expectoración	20	40	7	14	<0.0063	4.09	1.53-10.9
Hemoptisis	5	10	0	0	<0.056	12.2	0.65-227.1
Adenopatías	29	58	11	22	<0.0004	4.89	2.04-11.73
Hepatomegalia	20	40	10	20	<0.048	2.66	1.9-6.52
Estertores pulmonares	32	64	12	24	<0.0001	5.63	2.36-13.42

TBC= Tuberculosis. n= número de pacientes. %= porcentaje. P= significancia estadística. OR= Odds ratio (razón de riesgo relativo). IC= Intervalo de confianza del 95%. SFP= Síndrome febril prolongado.

Tabla 4. Comparación de los datos de laboratorio provenientes de los pacientes con TBC y el grupo control.

Datos de laboratorio	TBC (n=50) (Media ± DE)	Control (n=50) (Media ± DE)	p
Hemoglobina (gr/dL)	8.8 ± 2.1	10.3 ± 2.2	<0.01
Hematocrito (%)	28.6 ± 6	33.3 ± 8.8	<0.05
Leucocitos (10 ³ /μL)	8.18 ± 4.9	5.6 ± 3.9	<0.01
Plaquetas (10 ³ /μL)	280.4 ± 136	238.7 ± 143	>0.05
SGOT (UI/L)	79 ± 93	41.7 ± 34	<0.05
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.51 ± 0.96	0.20 ± 0.20	<0.05
LDH (UI/L)	302.6 ± 160	203.6 ± 75	<0.05

TBC= Tuberculosis. n= número de pacientes. DE= Desviación estándar. p= significancia estadística.

Escala de Predicción Clínica: se realizó el análisis de regresión logística univariable comparando el grupo HDP con el grupo compuesto por TBC y controles, encontrándose los siguientes predictores positivos para histoplasmosis: síndrome febril prolongado, diarrea, hepatomegalia, esplenomegalia, hepatoesplenomegalia, lesiones en piel (máculas hipercrómicas y pápulas), nivel de SGOT, nivel de

SGPT, nivel de LDH. En el análisis multivariable fue significativa la presencia de diarrea, pápulas y esplenomegalia. Al comparar el grupo HDP con el grupo TBC, el análisis univariable a favor de HDP fue significativo para diarrea, hepatomegalia, esplenomegalia, hepatoesplenomegalia, lesiones de piel tipo pápulas, nivel de LDH y niveles de SGOT > 200 UI. Los predictores positivos para TBC fueron examen pulmonar anormal, conteo de leucocitos > 4.500 μL , conteo plaquetario > 180.000 μL . En el análisis multivariable a favor de histoplasmosis se encontró la presencia de diarrea, pápulas y nivel de LDH; en tanto para TBC fueron el conteo de leucocitos y de plaquetas dentro de la normalidad. Se diseñó un modelo de predicción clínica para el diagnóstico diferencial de histoplasmosis en relación a TBC o al grupo TBC y control. Para tal fin se consideraron las variables significativas en el análisis de regresión logística univariable y multivariable, así como la probabilidad establecida con el cálculo de la razón de riesgo relativo (Odds ratio, OR), a saber: síndrome febril prolongado, diarrea, lesiones en piel tipo mácula hipercrómica y/o pápula, esplenomegalia, hepatomegalia, conteo de leucocitos $\leq 4.000 \mu\text{L}$, conteo plaquetario $\leq 180.000 \mu\text{L}$, valor de LDH entre 500 y 999 UI, valor de LDH ≥ 1.000 UI y valor de SGOT ≥ 200 UI (Tabla 7). Para establecer el puntaje se le dió inicialmente a cada variable un valor dependiendo del rango en el que se ubicó su OR, siendo el mismo mayor en aquellos con OR alto. Posteriormente se ajustó el puntaje con base a su significancia estadística y a su frecuencia de aparición para obtener un segundo modelo, siendo 30 puntos el valor máximo y 12 el punto de corte a partir del cual se consideró el diagnóstico de histoplasmosis. El modelo que mostró el mejor perfil, en cuanto a sensibilidad y especificidad, fue aquel donde el peso de las variables como predictores se estableció combinando el OR, la significancia estadística y la frecuencia de los grupos estudiados. Se aplicó la escala diseñada a todos los pacientes con HDP y a la sumatoria del grupo TBC y control. El 75% de los pacientes con HDP tuvieron un puntaje igual o mayor a 12, en cambio solo el 7% de los pacientes sin HDP alcanzaron este puntaje ($p < 0.0001$). La escala mostró una alta sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Se aplicó de igual manera la escala al grupo HDP y al grupo TBC, encontrándose resultados similares en cuanto a sensibilidad y especificidad (Tabla 8 y 9).

Tabla 5.
Comparación de los datos clínicos y de laboratorio entre pacientes con HDP y TBC.

Datos	HDP		TBC		p	OR	IC	Se	Es
	n	%	n	%					
SFP	36	72	34	68	>0.82	1.21	0.51-2.85	0.72	0.32
Tos	24	48	39	78	<0.00035	0.26	0.1- 0.62	0.48	0.22
Diarrea	26	52	9	18	<0.0007	4.93	1.98-12.26	0.52	0.82
Lesiones de piel	21	42	8	16	<0.0076	3.8	1.48-9.75	0.42	0.84
Hepatomegalia	40	80	20	40	<0.0001	6.0	2.45-14.68	0.80	0.60
Esplenomegalia	33	66	12	24	<0.0001	6.14	2.56-14.73	0.66	0.76
HE	32	64	12	24	<0.0001	5.63	2.36-13.42	0.64	0.76
Anemia	46	92	49	98	>0.36	0.23	0.02-2.17	0.92	0.02
Leucopenia	37	74	11	22	<0.0001	10.09	4.01-25.33	0.74	0.78
Trombocitopenia	32	62	7	14	<0.0001	24.5	8.07-74.78	0.64	0.86
Pancitopenia	26	52	2	4	<0.0001	26.0	5.68-111.85	0.52	0.96

HDP= Histoplasmosis diseminada progresiva. TBC= Tuberculosis. n= número de pacientes. %= porcentaje. p= Significancia estadística. OR= Odds ratio (razón de riesgo relativo). IC= Intervalo de confianza del 95%. Se= Sensibilidad. Es= Especificidad. HE= Hepatoesplenomegalia.

Tabla 6.
Comparación de los datos de laboratorio entre pacientes con HDP y TBC.

Datos	HDP (n=50) (Media \pm DE)	TBC(n= 50) (Media \pm DE)	p
Hemoglobina (gr/dL)	9.2 \pm 2.1	8.8 \pm 2.1	>0.05
Hematocrito (%)	29 \pm 6.6	28.6 \pm 6	>0.05
Leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$)	3.7 \pm 1.9	8.18 \pm 4.9	<0.001
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	146.8 \pm 100.4	280.4 \pm 136	<0.001
SGOT (UI/L)	167.8 \pm 181.9	79 \pm 93	<0.05
SGPT (UI/L)	69.9 \pm 61.0	47.77 \pm 42.11	>0.05
LDH (UI/L)	922.3 \pm 1044.8	302.6 \pm 160	<0.05

HDP= Histoplasmosis diseminada progresiva. TBC= Tuberculosis. n= número de pacientes. DE= Desviación estándar.

Tabla 7.
Escala de predicción clínica en pacientes con HDP.

Variable	OR	IC	p	Valor
SFP	3.440	1.590-7.444	<0.0018	1
Diarrea	4.156	1.908-9.053	<0.0004	2
Lesiones de piel	6.652	1.986-22.227	<0.0018	3
Esplenomegalia	7.647	3.424-17.078	<0.0001	3
Hepatomegalia	8.664	3.738-20.081	<0.0001	4
Leucocitos ≤ 4000	4.481	2.086-9.629	<0.0001	2
Plaquetas ≤ 180.000	6.906	3.108-15.348	<0.0001	3
LDH 500-999	4.053	1.294-12.696	<0.02	3
LDH ≥ 1000	62.746	3.627-1085.5	<0.0001	5
SGOT ≥ 200	20.00	4.346-92.36	<0.0001	4

HDP= Histoplasmosis diseminada progresiva. OR= Odds ratio (razón de riesgo relativo). IC= Intervalo de confianza del 95%. p= significancia estadística. SFP= Síndrome febril prolongado.

Tabla 8.
Aplicación de la escala de predicción clínica a pacientes con HDP y a pacientes con TBC junto al grupo control.

	Valor	IC
Sensibilidad	0.75	0.6039-0.8634
Especificidad	0.9268	0.8473-0.9727
Valor predictivo positivo	0.8571	0.7149-0.9457
Valor predictivo negativo	0.8636	0.7740-0.9276

HDP= Histoplasmosis diseminada progresiva. TBC= Tuberculosis. IC= Intervalo de confianza del 95%.

Tabla 9.
Aplicación de la escala de predicción clínica a pacientes con HDP y TBC.

	Valor	IC
Sensibilidad	0.75	0.6039-0.8634
Especificidad	0.925	0.7690-0.9843
Valor predictivo positivo	0.9231	0.7915-0.9838
Valor predictivo negativo	0.7551	0.6115-0.8666

HDP= Histoplasmosis diseminada progresiva. TBC= Tuberculosis. IC= Intervalo de confianza del 95%.

Discusión

Nuestros resultados se ajustan, en gran medida, a lo reportado en la literatura latinoamericana y mundial acerca de dos infecciones oportunistas asociadas al SIDA, de alta incidencia y prevalencia, especialmente en países del tercer mundo y en áreas endémicas. Venezuela cumple ambas condiciones, en virtud de ser un país en vías de desarrollo, con alto índice de pobreza, donde enfermedades como la TBC han experimentado un lamentable repunte y por formar parte de la franja de Latinoamérica que ofrece condiciones ambientales favorables para el desarrollo de la histoplasmosis. Estos elementos, aunados a la observación empírica de la práctica diaria, han conducido a la necesidad de conocer las características propias que permitan diferenciar dos enfermedades cuyas manifestaciones con frecuencia se solapan y hacia allí apunta la utilidad de nuestros hallazgos.

En histoplasmosis es frecuente la aparición de un síndrome febril, generalmente mayor de 7 días, acompañado de hepatomegalia y/o esplenomegalia, tal como se presentó en 74% de nuestros pacientes. Evaluando aisladamente estos parámetros, encontramos una mayor proporción de hepatomegalia (80%) y esplenomegalia (66%) respecto a algunas series que reportan 52% a 61% y 30% a 52% respectivamente, aunque el porcentaje de hepatoesplenomegalia (64%) fue similar al de otros estudios (56% a 64%). Así mismo el compromiso ganglionar, predominantemente con adenopatías múltiples, constituyó un hallazgo frecuente (58%) y similar a lo establecido en la literatura⁶⁻⁸. Las lesiones cutáneas representan un signo cardinal en la HDP asociada al SIDA, especialmente en países latinoamericanos como el caso de Brasil, donde un estudio reciente demostró la mayor frecuencia de las mismas en comparación a USA. Nuestros pacientes presentaron lesiones

de piel en el 42% de los casos, especialmente máculas y pápulas hiperocrómicas, a semejanza de otros reportes que establecen un rango de 40% a 92%⁹⁻¹¹. No es infrecuente la presencia de tos y otros síntomas respiratorios en estos pacientes; de hecho, al igual que lo encontrado en nuestra serie (48%), cerca del 50% de los casos tienen en algún momento de su evolución estas manifestaciones clínicas, y en porcentaje similar se observa compromiso radiológico dado por un infiltrado nodular o intersticial difuso, aunque se sabe que la radiología normal del tórax no descarta la enfermedad¹². Desde el punto de vista hematológico, la infiltración y alteración de la médula ósea se traduce en disminución de todas las series y en consecuencia hay leucopenia, reportada en el 30% a 80% de los casos, anemia en el 40% a 92%, trombocitopenia en el 50 a 60% o pancitopenia en el 20% a 30%, dependiendo de los trabajos revisados. Los resultados que obtuvimos se acercan a estos valores, ya que el 72%, 92%, 64% y 52% de los pacientes presentaron leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia respectivamente¹³. En cuanto a la química sanguínea, coincidimos con otros autores en la importancia del nivel de LDH como marcador de HDP, tanto en forma aislada como cuando se compara con otras patologías, de allí que sea un elemento de peso en la escala de predicción clínica para el diagnóstico diferencial de histoplasmosis con base a nuestros resultados. Las transaminasas, especialmente SGOT, han sido también reportadas en la literatura como elementos que orientan hacia la existencia de esta enfermedad e incluso Wheat¹⁴ estableció que representan un factor de riesgo para la forma grave de HDP; en este sentido, encontramos que la elevación de la SGOT es realmente un indicador útil para el diagnóstico. Los pacientes con TBC tuvieron frecuentemente un síndrome febril prolongado, acompañado de síntomas respiratorios (78%), disnea (40%), expectoración (40%) o cualquiera de ellos en el 74% de los pacientes, siendo la segunda forma clínica más frecuente un síndrome adenomegálico febril (54%); en todos los casos, asociado a anemia, que como se ha visto, es una alteración hematológica frecuente en estos pacientes. Desde el punto de vista radiológico el patrón intersticial bilateral se encontró en mayor número de enfermos, lo cual se correlaciona con una inmunosupresión marcada, diseminación hematogena y mayor compromiso extrapulmonar^{15,16}. Se utilizaron los datos provenientes de los pacientes con HDP, TBC y el grupo control para elaborar una escala de predicción de HDP, basada en las características clínicas y hallazgos básicos de laboratorio, de fácil aplicación, refrendada por el análisis univariable y multivariable, que comprende un sistema de puntaje cuya sensibilidad (75%) y especificidad (92%) es similar cuando se usa para diferenciar HDP de TBC únicamente o de la suma de TBC con el resto de las enfermedades oportunistas del grupo control. En consecuencia, puede ser útil en el diagnóstico diferencial de ambas enfermedades aunque no hemos encontrado una escala similar que apoye esta premisa, pero se sabe de la ventaja de modelos numéricos aplicados a otros aspectos de la infección por el VIH, como el establecido en el estudio de EuroSIDA que permite

predecir el pronóstico de pacientes que reciben terapia antiretroviral¹⁷. Hay trabajos que evalúan las manifestaciones particulares de la TBC o de la histoplasmosis, aisladamente y en algunos casos en relación con otras afecciones respiratorias en pacientes con SIDA; así mismo, existe un modelo que incluye LDH, fosfatasa alcalina y conteo de glóbulos blancos, diseñado para la diferenciación de histoplasmosis e infección por el *Mycobacterium avium*; sin embargo, sus predictores en el análisis univariable y multivariable coinciden en la importancia que hemos dado al nivel de LDH y a la leucopenia para el diagnóstico de HDP y la especificidad es similar a la que encontramos, aunque, a diferencia nuestra, utiliza el riesgo relativo, a pesar de tratarse de un estudio retrospectivo, y establece solo diferencias con micobacterias atípicas¹⁸. En la literatura revisada no se halló ningún estudio comparativo de las características clínicas y de exámenes complementarios de HDP y TBC en pacientes con SIDA, que permita una aproximación al diagnóstico diferencial de estas enfermedades, las cuales pueden tener formas inespecíficas de presentación que las hace inicialmente indistinguibles y son particularmente frecuentes en países en desarrollo. De allí la utilidad de estos hallazgos, que no solo ofrecen un mayor conocimiento acerca de dos enfermedades que enfrentamos diariamente al tratar personas con SIDA sino que también aportan una herramienta diagnóstica, de gran sencillez, orientada a apoyar la sospecha clínica de HDP y separarla de TBC y otras enfermedades oportunistas.

Finalmente podemos concluir:

1. La forma de presentación predominante de los pacientes con HDP asociada al SIDA fue un síndrome febril prolongado acompañado de hepatomegalia y/o esplenomegalia; en tanto, la TBC se asoció a fiebre prolongada o aguda, con síntomas respiratorios y/o adenopatías;
2. El hallazgo de hepatomegalia y/o esplenomegalia constituyó el elemento clínico de más importancia en el diagnóstico diferencial entre HDP y TBC, demostrando alta probabilidad a favor de la micosis, con sensibilidad y especificidad elevadas; las lesiones cutáneas y las evacuaciones diarreicas, en el contexto adecuado, fueron también más frecuentes en HDP;
3. La presencia de leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, niveles de SGOT > 200 UI/L y de LDH > 500 UI/L fueron hallazgos predictores de HDP y permitieron su diferenciación de TBC, así mismo la radiología de tórax anormal fue más frecuente, aunque no exclusiva de TBC;
4. En pacientes con SIDA fue posible predecir el diagnóstico de HDP, diferenciándola de TBC u otras patologías, a partir de una escala de alta sensibilidad y especificidad, basada en la presencia de síndrome febril prolongado, diarrea, máculas hipercrómicas o pápulas, hepatomegalia, esplenomegalia, leucopenia, trombocitopenia, niveles elevados de SGOT y LDH. Actualmente se está aplicando la escala a todos los pacientes nuevos con la infección por el VIH y enfermedades oportunistas con el objeto de va-

lidarla en forma prospectiva. Como información preliminar, los primeros 5 pacientes con HDP han tenido una puntuación superior a 12 al aplicarles la escala de predicción clínica.

Agradecimiento

Suhaila Carolina Dakhil, auxiliar de historias médicas del Hospital Vargas; al laboratorio de Micología y Bacteriología del Servicio de Infectología, Hospital Vargas; y al Laboratorio de Tuberculosis del Instituto de Biomedicina. Finalmente, nuestra profunda deuda con los pacientes del Hospital Vargas.

Referencias

1. Redondo M. Disseminated histoplasmosis in Venezuelan AIDS patients. *Infect Dis Clin Pract* 1992;4:300-303.
2. Wheat J, Connolly-Stringfield P, Baker R. Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine* 1990;69:361-374.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the surveillance case definitions for the acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987;36(suppl1-5):15-155.
4. García J, Merheb JC. Anatomía patológica del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en Venezuela: estudio de 50 autopsias. *Rev Soc Ven Alerg Inmunol* 1989;2:23-29.
5. Hernández DE, Hernández AE, Hernández FE, Vargas-Arenas RE, Wuani H. Organ-specific complications in Venezuelan patients with AIDS. *AIDS Pat Care and STDs* 2001;15:551-553.
6. Severo L, Oliveira F, Irion K, Porto N, Londero A. Histoplasmosis in Rio Grande Do Sul, Brazil: a 21-year experience. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2001;43:183-187.
7. Johnson PC, Hamill RJ, Sarosi GA. Clinical review: progressive disseminated histoplasmosis in the AIDS patient. *Semin Respir Infect* 1989;4:139-146.
8. Johnson PC, Khardori N, Najjar AF, Butt F, Mansell PW, Sarosi GA. Progressive disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988;85:152-158.
9. Orozco-Topete RL, Reyes E. Histoplasmosis cutánea en nueve pacientes con SIDA. *Rev Invest Clin* 1998;50:525-528.
10. Negroni R, Tabora A, Benetucci J, Macias J. Manifestaciones cutáneo mucosas de las histoplasmosis en pacientes con SIDA. *Rev Argent Dermatol* 1990;71:71-78.
11. Karimi K, Wheat J, Connolly P, Clou G, Hajjeh R, Wheat E, Alves K, da Silva C, Keath E. Differences in histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in the United States and Brazil. *J Infect Dis* 2002;186:1655-1660.
12. Conces DJ, Stockberger SM, Tarver RD, Wheat LJ. Disseminated histoplasmosis in AIDS: findings in chest radiographs. *Am J Roentgenol* 1993;160:15-19.
13. Kurtin PJ, McKinsey DS, Gupta MR, Driks M. Histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Hematologic and bone marrow manifestations. *Am J Clin Pathol* 1990;93:367-372.
14. Wheat J, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis* 2002;30:877-881.
15. Saurborn DP, Fishman JE, Boiselle PM. The imaging spectrum of pulmonary tuberculosis in AIDS. *J Thorac Imaging* 2002;17:28-33.
16. Henn L, Angel F, Dal Pizzo F. Comparison between human immunodeficiency virus positive and negative patients with tuberculosis in Southern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94:377-381.
17. Lundgren JD, Mocroft A, Gatell JM. A clinically prognostic scoring for patients receiving highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2002;185:178-187.
18. Graviss EA, Vanden EA, Lacke CE, Spindel SA, White AC, Hamill RJ. Clinical prediction model for differentiation of disseminated *Histoplasma capsulatum* and *Mycobacterium avium* complex infection in febrile patients with AIDS. *J Acquire Immune Defic Syndr* 2000;24:30-36.

Anexo 1. Modelo del contenido para una hoja de recolección de datos:

HC: Año: Nombre: Edad: Sexo: Nacionalidad: Ocupación: Procedencia: Edo Civil:
 Educación: Motivo de Consulta: Ingreso: Egreso: Días de Hospitalización:

I. Historia clínica:

Síntomas: tos: fiebre: SFP: disnea: espectoración: hemoptisis: dolor torácico: pérdida de peso:
 hiporexia: astenia: cefalea: dolor abd.: ascitis: diarrea: vómitos: lesiones en piel: sudación nocturna:
 sangrado: otro: descripción del síntoma:
 Signos: peso: talla: IMC: adenomegalias: hepatomegalia: esplenomegalia: lesiones cutáneas: tipo:
 lesiones mucosas: tipo: pulmonar: frote pleural: derrame pleural: (lado:) frote pericárdico:
 SNC: otro: descripción:
 Laboratorio: Hb: Hto: GB: PMN: Linf: Eos: Pla: VSG: Gluc: BUN: Creat: Na: K:
 Cl: SGOT: SGPT: FA: GGT: BT: Bl: BD: Prot T: Alb: Glob: LDH: VDRL: CPK:
 Sedimento urinario: piuria: bacteriuria: hematuria: Liq pleural: Liq ascítico: Otro:
 Rx tórax: normal: Infiltrado intersticial: (reticulonodular: reticular: miliar:) fibrosis: condensación: cavernas:
 derrame pleural: ganglios hiliares: localización de la lesión: unilateral: bilateral: lóbulo: otro:
 Ultrasonido abd: TAC: Bacteriología:

II. VIH:

Fecha dx: Estadio: Método: W Blott: Grupo de riesgo: Presentación inicial: Tiempo de evolución del VIH:
 CD4: CD8: Relación CD4/CD8: Carga viral:
 Profilaxis: Antiretroviral (fecha):

III. TBC:

Fecha dx: tiempo de evolución VIH: grupo de referencia: Contacto: localización: Pulmonar:
 extrapulmonar: (pleural: meníngea: miliar: ganglionar: intestinal: peritoneal: osteoarticular:
 genitourinaria: piel: otra:) ambas:
 Dx: sospecha clínica: PPD: no: si: (mm): flictena: Directo: no: si: positivo: negativo:
 cruces: muestra: Nº: tipo: esputo: LBA: LCR: Liq pleural: Liq ascítico: pus:
 (procedencia:) orina: cultivo: .Histología: no: si: tejido: resultado:
 Tto: previo: no: si: drogas: tiempo: fecha: actual: fecha: empírico: documentado:
 drogas: efecto adverso: cumplimiento: no: si: 1ª Fase: 2ª Fase: Evolución: curación: recaída:
 muerte: control post: resistencia: observaciones:

IV. Histoplasmosis:

Cultivo: no: si: resultado: Histología: no: si: tejido: resultado: Serología:
 Tto: anfotericina: dosis: mg/Kg acumulada: paciente vivo: paciente muerto: efectos adversos:
 Tto. Supresivo: no: si: Evolución: vivo: muerto: