



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
MAESTRIA Y DOCTORADO INDIVIDUALIZADO

## **HISTOPLASMOSIS: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICA.**

Tesis Doctoral que se presenta para optar al título de  
Doctor en Ciencias de la Salud.

**María Eugenia Landaeta Nezer**

Médico Infectólogo y MSc Microbiología

C.I. V-6.366.982

Profesor Titular

**Tutor: Dra. Sofía Mata Essayag**

Doctor in Philosophy

C.I. V- 3.478.391

Profesor Titular

Caracas, diciembre 2019

**CERTIFICACIÓN DEL TUTOR**  
**PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO**  
**EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL**

Yo, Sofia Mata Essayag. portador de la Cédula de identidad N° 3.478.391, tutor del trabajo: **HISTOPLASMOSIS: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO Y**

**TERAPÉUTICA**, realizado por el estudiante **María Eugenia Landaeta Nezer**

Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.

---

Firma del Profesor

En Caracas a los 17 días del mes de febrero de 2020

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
VICERRECTORADO ACADÉMICO  
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: Caracas, 17 de febrero de 2020

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE  
LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS  
DOCTORAL DE LA  
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

Yo, *Maria Eugenia Landaeta Nezer*, autor de la tesis doctoral **HISTOPLASMOSIS:  
EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICA**, Presentado para optar: al  
*Título de Doctor en Ciencias de la Salud*

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

<input type="checkbox"/>	<i>Si autorizo</i>
<input type="checkbox"/>	<i>Autorizo después de 1 año</i>
<input type="checkbox"/>	<i>No autorizo</i>
<input type="checkbox"/>	<i>Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo</i>
<i>Indique:</i>	

*Firma autor*

*Maria Eugenia Landaeta Nezer*  
C.I. N° 6.366.982  
e-mail: *mariaeugenialandaeta1@gmail.com*

*En Caracas, a los 17 días del mes de febrero de 2020*

**Nota:** En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

---

Sofia Mata Essayag

Tutor

---

Liseloth Garrido

Asesor

Comité Académico Individualizado

---

Mariano Fernandez

Asesor

Comité Académico Individualizado

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar, a Dios, por permitirme culminar mi carrera universitaria, tan importante para mí

A mi familia: Pablo, Mate, Chiqui, Guayo, Mamá, Papá, hermanos, sobrinos, y todo el resto del clan, por apoyarme en mi idealismo y mis locuras

A Sofía, mi amiga, maestra, mentora y tutora, quien ha guiado mi carrera académica hasta ahora, todavía faltan cosas por hacer

A mis compañeros de la Cátedra de Microbiología, son lo máximo

A Yolanda, mi mano derecha e izquierda

## **DEDICATORIA**

A mi país soñado

A mi UCV soñada

## INDICE GENERAL

<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Abstract</b>	<b>2</b>
<b>Introducción</b>	<b>3</b>
<b>Marco teórico</b>	<b>7</b>
<b>Objetivos</b>	<b>22</b>
<b>Métodos</b>	<b>22</b>
<b>Resultados</b>	<b>24</b>
<b>Discusión</b>	<b>65</b>
<b>Conclusiones y recomendaciones</b>	<b>104</b>
<b>Referencias</b>	<b>106</b>
<b>Anexos</b>	<b>125</b>

## HISTOPLASMOSIS: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICA

**Maria Eugenia Landaeta Nezer**, C.I. 6.366.982. Sexo: Femenino, E-mail: [mariaeugenialandaeta1@gmail.com](mailto:mariaeugenialandaeta1@gmail.com). Telf: 0412-2153149/0212-9760701. Dirección: Calle San Pedro, Quinta 33, Prados del Este, Caracas. Doctorado en Ciencias de la Salud  
Tutor: **Sofia Mata Essayag**, C.I. 3.478.391. Sexo: Femenino, E-mail: [somae50@hotmail.com](mailto:somae50@hotmail.com). Telf: 0414-2246357/0212-5511060. Dirección: Calle Manuel Felipe Tovar. Edif Las Dalias, San Bernardino, Caracas. Doctor in Philosophy

### RESUMEN

La histoplasmosis es una enfermedad granulomatosa, producida por hongos dimorfos del género *Histoplasma*. Se observa en casi todos los países del mundo. En América Latina, en Venezuela, Colombia, Brasil, Argentina, Ecuador, Perú, Paraguay y Uruguay, entre otros. Datos epidemiológicos recientes han mostrado un aumento de histoplasmosis en Venezuela y otros países. Los clínicos no están conscientes de su importancia en nuestro medio. **Objetivo:** Dar a conocer la situación actual de esta enfermedad en el Área Metropolitana de Caracas y en otras áreas endémicas, con la intención de crear la inquietud de investigar su incidencia y otras características relevantes en el resto del país. **Métodos:** Se analizaron las características de todos los pacientes con diagnóstico de certeza de histoplasmosis registrados y realizados por la Sección de Micología Médica "Dr. Dante Borelli" del Instituto de Medicina Tropical de la UCV, referidos de los diferentes hospitales del Distrito Capital y otros estados del país, con énfasis en los datos epidemiológicos, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y evolución entre 1994 y 2012. **Resultados:** se encontraron 553 pacientes. La mayoría estaban entre los 20 y 49 años, relacionado con un alto número de pacientes con VIH/SIDA. Hubo más casos en hombres que en mujeres en todos los grupos etarios, menos en los pacientes mayores de 60 años, posiblemente debido a la disminución de los estrógenos, que son protectores en la mujer. Casi todos los pacientes con VIH/SIDA mostraron la forma diseminada, solo uno presentó una forma pulmonar. De los pacientes VIH negativos, 54,62% presentaron infección diseminada y 44,47%, formas pulmonares. 93 de los de enfermedad diseminada tenían estados de inmunocompromiso. El examen directo fue el método más fácil y eficaz para diagnosticar la histoplasmosis. La anfotericina B (AMB) fue el tratamiento para la histoplasmosis en pacientes con o sin SIDA, que requirieron hospitalización, seguido por itraconazol (ITC). Esta droga se utilizó en pacientes que no se encontraban severamente enfermos o con afectación del sistema nervioso central. **Conclusiones:** histoplasmosis se encuentra en aumento en nuestro país. Se observa con más frecuencia en pacientes con SIDA, inmunosuprimidos y pacientes que han recibido un inóculo abundante. El examen directo con coloraciones especiales es el método de mayor rendimiento para el diagnóstico. Este debe ser realizado por personal con experiencia. Es conveniente utilizar diferentes técnicas para aumentar la probabilidad de obtener un diagnóstico correcto. AMB e ITC son los tratamientos de elección. Los médicos deben estar alertas de los signos y síntomas, correlacionándolos con los antecedentes epidemiológicos, para evitar el retraso del diagnóstico y mejorar la evolución de los pacientes.

Palabras clave: histoplasmosis, *Histoplasma spp*, micosis endémicas, micosis profundas, infecciones fúngicas

## ABSTRACT

Histoplasmosis is a granulomatous disease, caused by dimorphic fungi from the genus *Histoplasma*. It is described worldwide. In Latin America, Venezuela, Colombia, Brasil, Argentina, Ecuador, Perú, Paraguay and Uruguay among others are affected. Recent epidemiological data have shown an increase of histoplasmosis in Venezuela and other countries. Clinicians are not aware of the importance of this mycosis. **Objective:** analyze the current situation of this disease in the Caracas Metropolitan Area and other endemic areas, with intention to create awareness of its incidence and other relevant characteristics in our country. **Methods:** characteristics of the patients with diagnosis of histoplasmosis, performed and registered at the Sección de Micología Médica "Dr. Dante Borelli", Instituto de Medicina Tropical, UCV, referred from different hospitals at Distrito Capital and other states of the country, with emphasis on epidemiological data, clinical manifestations, diagnosis, treatment and outcome, between 1994 and 2012 are analyzed. **Results:** 553 patients were found. Most of them were between 20 and 49 years old, possibly due to a high number of HIV/AIDS patients. There were more male than female patients in all age groups, except in 60 years and older, possibly due to the lack of estrogenic hormones, which protect women from infection. All HIV/AIDS patients but one, presented with a disseminated form of the disease, and one, a pulmonary form. Of the HIV negative patients, 54,62% showed disseminated infection and 44,47%, pulmonary presentation. 93 of the disseminated infection patients had immunocompromising conditions. Direct examination was the easiest and most efficacious diagnostic method. Amphotericin B (AMB) was the drug of choice for the treatment of hospitalized patients, followed by Itraconazole (ITC). This was the preferred treatment for mild to moderate disease or non CNS infection. **Conclusions:** Histoplasmosis is rising in our country. It is more frequent in HIV/AIDS patients and immune suppression. It is also seen in patients who have inhaled a large inoculum. Direct examination with special stains is the diagnostic method with better results. It must be performed by experienced personnel in fungal diagnosis. The use of different techniques is recommended to improve early and correct diagnosis. AMB and ITC are drugs of choice for the treatment of histoplasmosis. Clinicians should be aware of suggestive symptoms and signs, correlating them with epidemiological data, to avoid diagnostic delay and improve the outcome of the patients.

Key words: histoplasmosis, *Histoplasma spp*, endemic mycosis, deep seated mycosis, fungal infection

## INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una enfermedad granulomatosa, producida por hongos dimorfos del género *Histoplasma*. Tiene una distribución cosmopolita, con grandes variaciones en su incidencia en los diferentes países. En América Latina, las áreas de mayor prevalencia se encuentran en Venezuela, Colombia, Brasil, Argentina, Ecuador, Perú, Paraguay y Uruguay. En América del Norte, los valles de los ríos Mississippi y Ohio se cuentan entre las principales áreas endémicas. En Africa, se observa en la región Sub-Sahariana. En el suroeste de Asia y en Europa se reportan cada vez más casos de esta enfermedad<sup>1-8</sup>.

Datos epidemiológicos para el año 2018 han identificado una tendencia ascendente en la incidencia de histoplasmosis en Venezuela y otros países<sup>7-10</sup>. Esta enfermedad ha emergido como problema en muchas áreas urbanas a pesar de haber sido considerada por muchos años como una micosis de las comunidades rurales<sup>9, 10</sup>.

En nuestro país, esta variación en la epidemiología pudiera ser una consecuencia de cambios climáticos y contaminación ambiental, causada por deslaves durante las épocas de lluvia, construcción de túneles del metro, sistema ferroviario y otras edificaciones en las grandes ciudades, así como las condiciones socioeconómicas deficientes de la población, entre otros factores<sup>9</sup>.

*Histoplasma capsulatum* es un microorganismo con gran capacidad de producir infección, pero de baja patogenicidad y virulencia<sup>1,11,12</sup>. El espectro de presentaciones de la enfermedad es una consecuencia de las relaciones entre diversos factores, tales como el tamaño del inóculo, el grado de exposición a las conidias del hongo y las condiciones del huésped<sup>1</sup>. La puerta de entrada en la infección natural es el tracto respiratorio, desde donde se inicia una infección primaria por lo general autolimitada y benigna. El individuo infectado porta los microorganismos durante muchos años después de esta primoinfección, sin presentar signos ni síntomas de enfermedad. Esta es usualmente subclínica, excepto en pacientes inmunocomprometidos, tales como los enfermos de

SIDA, aquellos con enfermedades hemato-oncológicas, transplantados, desnutridos, lactantes y ancianos<sup>1,13-15</sup>.

La infección por *Histoplasma spp* causa un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde una enfermedad catarral parecida a la gripe, hasta la enfermedad pulmonar cavitaria crónica y en algunos casos, formas diseminadas. Aunque estas últimas pueden comprometer la vida del paciente, la mayoría de los individuos se recuperan sin presentar complicaciones cuando son tratados oportunamente<sup>1,9,11</sup>.

Según los registros de casos del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" y los estudios realizados en la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical de la UCV, se ha observado desde finales de la década de los 90, un aumento en el número de casos de histoplasmosis, tendencia que se ha mantenido hasta el momento actual<sup>9-16</sup>.

No obstante, en la práctica médica de nuestros días, existen obstáculos que impiden saber a ciencia cierta qué está ocurriendo con la histoplasmosis en nuestro país, por ejemplo:

1. La mayoría de los médicos en nuestro medio considera que si se diagnostica a un paciente con histoplasmosis y no tiene VIH/SIDA, el diagnóstico de histoplasmosis es incorrecto.

Desafortunadamente, la creencia actual entre muchos de nuestros profesionales de la salud es que si al paciente se le diagnostica histoplasmosis, se asume que éste tiene VIH/SIDA. El enfermo con serología negativa para VIH puede ser considerado inmunocompetente y por lo tanto es imposible que el diagnóstico de la micosis sea correcto. Existen otras causas de inmunocompromiso que también predisponen a la enfermedad por *Histoplasma spp*. Los problemas de inmunodeficiencia primaria pueden presentarse por primera vez en adultos y pueden deberse a muchas causas relacionadas con el sistema inmunológico. Por otro lado, se debe considerar (debido a la situación actual en nuestro país) a la desnutrición como causa de una inmunodeficiencia adquirida, ya que afecta la diferenciación, expresión y memoria de los linfocitos T, disminuye los niveles de leptina, complemento, IgA e IgG y la activación de los macrófagos, lo cual podría predisponer a infecciones<sup>17,18</sup>.

2. Si se presenta un enfermo con clínica pulmonar y con formas cavitarias, "eso es tuberculosis". Por otro lado, si se observa en el estudio imagenológico de tórax, una imagen de aspecto tumoral. "eso es cáncer"

Es de gran importancia resaltar que la patogenia de la infección por *Histoplasma spp* es similar a la de la tuberculosis, por lo cual muchas veces son confundidas o se presentan como coinfección. Desde el siglo pasado, eminentes anatomopatólogos y neumonólogos venezolanos han descrito la formas cavitarias de la histoplasmosis<sup>19,20,21</sup>. Con respecto a las imágenes de aspecto tumoral en tórax pensamos que deben ser bien estudiadas, lo cual incluye practicar el examen micológico, observar con especial cuidado los pacientes mayores de 60 años, fumadores, con antecedentes de contacto con tierra en algún momento de su vida, aves o murciélagos y pacientes que fueron inmigrantes, procedentes de España, Italia y Portugal, entre otros. Hemos observado recientemente algunos casos con lesiones de aspecto tumoral e la radiografía de tórax, procedentes de los países antes mencionados, cuyo diagnóstico resultó histoplasmosis.

3. Si el paciente tiene manifestaciones clínicas atípicas, en donde no hay alteraciones pulmonares aparentes, "¿De donde saca ud eso?".

En medicina existen enfermedades que mimetizan otras patologías. En clínica, tradicionalmente se ha pensado que desde el punto de vista de las enfermedades inmunológicas lo hace el lupus, en las neoplásicas el linfoma, en las infecciosas la tuberculosis. En base a lo planteado anteriormente, tendríamos que colocar en esta lista también a la histoplasmosis. Se han descrito muchos tipos de síndromes producidos por el hongo, incluyendo mastitis, osteomielitis, anemia hemolítica, serositis, vasculitis, ooforitis, ganglionares, meningoencefalitis, abscesos y LOE en cerebro, sin olvidar la fiebre de origen desconocido, entre otros muchos.<sup>22,23-25</sup>.

4. Si se diagnostica histoplasmosis en un niño de meses, "no, ud esta equivocada, ¿cómo se infecto el niño?".

En Venezuela, así como en otros países, la histoplasmosis es la micosis endémica más importante en nuestros niños lactantes, preescolares y escolares, lo certifican todas las encuestas epidemiológicas ya descritas<sup>9,11,16,17,27,28</sup>. La forma de contagio puede ser transplacentaria o simplemente a través de las conidias transportadas por el aire y que el niño respira tranquilo en su cama por la costumbre de nosotros los venezolanos de permanecer en nuestras casas con las ventanas abiertas, esto es aún más importante, si en las cercanías de la vivienda existe remoción de tierra por cualquier motivo.

5. Si el cultivo o la serología están negativos, no es histoplasmosis

En la histoplasmosis, el porcentaje de positividad del cultivo es de 50 a 85% de los casos y en la serología, es de 75%. Es decir, que existe en estas dos pruebas la posibilidad de los falsos negativos. Esto depende de diversos factores. En el caso del cultivo, de la calidad de la muestra, del medio de cultivo utilizado, de la cepa que se investiga, del crecimiento de otros hongos en el cultivo que alteren el de *Histoplasma spp*, entre otras causas. Con respecto a la serología, de la inmunidad del paciente, y del momento en que se tome la muestra<sup>8</sup>. Por lo tanto, lo ideal sería que al investigar la micosis, se tomaran en cuenta los datos epidemiológicos y clínicos, además de aplicar todas las técnicas al alcance del laboratorio para realizar el diagnóstico. Cabe destacar que uno de los métodos más vilipendiados es el examen directo, el cual, en manos de un personal bien entrenado, es el que brinda mayor rendimiento. La observación microscópica requiere de una búsqueda minuciosa y del conocimiento de la morfología del hongo en el tejido. El extendido de sangre periférica, es un método excelente de diagnóstico rápido, en el 95% de las histoplasmosis diseminadas, que ocurren principalmente en lactantes, preescolares y ancianos, ayudando al inicio de un tratamiento oportuno, en la espera del resultado del cultivo<sup>29</sup>.

Para finalizar, los médicos venezolanos en la actualidad, le restan importancia a la enfermedad. *Histoplasma spp* es escasamente virulento, lo que no causa mayor mortalidad en personas con inmunidad conservada, sin embargo, debemos alertar acerca del aumento de la sobrevida de los pacientes inmunocomprometidos, el SIDA, los tratamientos con esteroides, los trasplantes de órganos, el uso de drogas inmunomoduladoras, la inmunosenescencia, los lactantes, los preescolares, el embarazo, la desnutrición y el estrés, adicionalmente la contaminación ambiental, por lo tanto, veremos incrementada la incidencia de esta micosis y por ende, su morbilidad y mortalidad en estas poblaciones.

Así mismo, nos parece conveniente resaltar las zonas de mayor endemividad en Venezuela como son el Distrito. Capital, Estados. Miranda, Vargas, Aragua, Carabobo, Zulia, Monagas, Anzoátegui, Mérida, Táchira y Sucre, sin embargo, se han reportado casos en todo el territorio nacional. Faltaría evaluar estados como Guárico, Barinas y Apure, de donde recibimos muchos casos en la Sección.

El diagnóstico de histoplasmosis no es sencillo, así como la sospecha de la enfermedad. Si con esta información hemos contribuido a elevar el nivel de búsqueda entre los médicos acerca de esta micosis, nos damos por satisfechos.

La situación descrita, nos impulsa a investigar el comportamiento de esta enfermedad. Por lo que se analizaron las características de todos los pacientes con diagnóstico de certeza de histoplasmosis registrados y realizados por la Sección de Micología Médica “Dr. Dante Borelli” del Instituto de Medicina Tropical de la UCV, referidos de los diferentes hospitales del Distrito Capital y otros estados del país, haciendo especial énfasis en los datos epidemiológicos, las manifestaciones clínicas, de diagnóstico, terapéuticas y evolución más relevantes entre 1994 y 2012. Esta caracterización nos permitió recoger evidencias sobre la historia natural de la enfermedad y las formas clínicas de infección, así como conocer las características clínicas y patrones de diagnóstico y terapéutica de la misma.

## MARCO TEORICO

El evento más importante en la historia de la histoplasmosis ocurrió en 1944 cuando Amos Christie descubrió que la enfermedad que Darling describió en 1905, no era una curiosidad médica rara sino más bien una infección pulmonar muy común, ampliamente distribuida. Desde ese entonces, los micólogos, epidemiólogos, patólogos, radiólogos y clínicos han ido descubriendo la infección en todos los sitios en los que han buscado<sup>1</sup>. Ahora pareciera que la histoplasmosis es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en el mundo. Sin embargo, muchos aspectos de ella y de su agente causal aún permanecen desconocidos<sup>26</sup>.

### Definición

La histoplasmosis es una enfermedad granulomatosa crónica, producida por hongos dimorfos del género *Histoplasma*, la cual es considerada como la micosis respiratoria más frecuente en el mundo<sup>1</sup>.

## Historia

Esta entidad fue descubierta por Darling, en Panamá en 1905. El primer caso descrito en un ser humano vivo fue reportado en 1934 por Dodd y col., en una niña de 6 meses de edad<sup>2</sup>.

En Venezuela se conoce la histoplasmosis, desde 1949 por Campins y Scharyj cuando realizaron la primera encuesta epidemiológica en escolares de Barquisimeto, la cual reflejó que 13,7% de los individuos estudiados habían tenido una exposición anterior al hongo, comprendiendo casos tuberculino negativos con calcificaciones en la radiografía de tórax, también fueron descritos en 1945 por Christie y Paterson y en 1946 por Palmer en USA, quienes habían observado calcificaciones pulmonares en sujetos negativos a la tuberculina e histoplasmina positivos, este es el primer indicio de que la histoplasmosis es una enfermedad común y además benigna en la mayoría de los casos<sup>1-4</sup>.

Se suceden entonces encuestas epidemiológicas que demuestran la infección en personas procedentes de distintas regiones del país, entre las más importantes tenemos: Pollak en 1953 informa de la positividad a la histoplasmina en alumnas de la escuela de enfermeras de Caracas, provenientes de diferentes zonas del país, que alcanza hasta un 35,6%<sup>20</sup>. En 1954 Murzi y Galindo, en 999 pruebas realizadas en escolares menores de 15 años en el Edo. Táchira, consiguen un 18,34% de positividad en San Cristóbal y 29.4% en Rubio<sup>26</sup>. Moncada y col en Mérida en 1957 obtuvieron un 25% de sensibilidad a histoplasmina<sup>19</sup>, cifra corroborada por Salfelder y col. en 1964 cuando al revisar 244 autopsias encuentran que el 25% presentaban lesiones histoplasmósicas pulmonares y/o ganglionares residuales<sup>30</sup>. Príncipe y col. en 1959, en un estudio que abarcó a 40.000 personas a nivel de gran parte del territorio nacional, con diferentes edades, conjuntamente con estudios radiológicos, para investigar la presencia de calcificaciones o infiltrados en pulmón, encontraron un alto porcentaje de reactores a la histoplasmina, en zonas consideradas de alta endemividad, como son la región minera de El Callao, con 89% de pruebas positivas, siendo igualmente altos los resultados en Corobal 63.6% (Alto Ventuari), Cumanacoa con 60.1% (Edo. Sucre), Perijá 56.1% (Edo Zulia), Chivacoa 53% (Edo. Yaracuy) y Tacarigua 50.5% (Edo. Carabobo); sin embargo, en los demás estados evaluados, Táchira, Mérida, Lara, Apure, Aragua y Dto. Federal para ese entonces, también fue evidente la prevalencia de esta micosis<sup>31</sup>.

De Sousa en el año 1987, evidencia en niños menores de 6 años una positividad de 9% en Santa Teresa del Tuy (estado Miranda)<sup>27</sup>, cifras similares a las encontradas por Castro y col. en Tinaquillo (estado Cojedes) en 1989, con 8.2%<sup>28</sup>. En contraste, Rodríguez y col. en 1986, en Zipayare, costa oriental, Edo. Zulia, encontraron una cifra más alta en niños lactantes y escolares, de un 37.5% y en la Guajira Mesa y col., el mismo año en 386 estudiantes de educación media, encontraron 77.1%<sup>32,33</sup>.

Albornoz y Vargas en 1987, estudiando el caserío La Culebra en el Alto Orinoco, en el estado Amazonas, encuentran una positividad del 45%<sup>34</sup>. Igualmente Albornoz en 1994 estudia la población del municipio foráneo Las Ollas de Caramacate (estado Aragua) y encuentra un 61% de reactividad<sup>35</sup>. Recientemente, Cermeño y col. en 2004 reportan un 42.7% de positividad a la histoplasmina en Monte Ralo, comunidad rural del estado Bolívar<sup>36</sup>.

Kassisse y col., en El Mayar (Edo, Sucre) en 2015, posterior a un brote de histoplasmosis aguda en escolares, detectan una prevalencia de 27,9% en las personas evaluadas de la localidad y un 33,7% en Cariaco (Edo. Sucre)<sup>37</sup>.

Estas encuestas han permitido tener una idea del grado de exposición al hongo, de algunos grupos etarios y de la población general. Estos estudios de prevalencia realizados en todo el territorio nacional, evidencian que existe aproximadamente entre un 50 a 60% de positividad en la población venezolana aparentemente sana<sup>38</sup>.

Al referirnos a las micosis en Venezuela, es preciso hablar de infección subclínica y de enfermedad. Si aceptamos que la infección se caracteriza por la presencia de calcificaciones localizadas en regiones parahiliares o bases pulmonares, acompañadas de una prueba de histoplasmina positiva, tenemos que admitir que *Histoplasma capsulatum* es el hongo que origina el mayor número de casos de infección subclínica y el de más amplia distribución geográfica en nuestro país<sup>39, 40</sup>.

## **Epidemiología**

Por el hecho de ser un hongo dimorfo, *Histoplasma spadquiere* características de moho a temperatura ambiente y de levadura a temperatura corporal. Requiere condiciones especiales de temperatura, humedad y precipitaciones para desarrollarse. Por esta causa se ha señalado que pertenece al grupo de las micosis de distribución geográfica, entre las cuales se encuentran también la paracoccidioidomicosis y coccidioidomicosis. Las

condiciones para su desarrollo son temperatura entre 22 y 29° C, humedad de 67 a 87% y nivel de precipitación entre 35 y 50 pulgadas. Existen casos descritos en todos los continentes, salvo en la Antártida<sup>1</sup>.

*Histoplasma spp* reside en la tierra, a la cual está asociado para su desarrollo y distribución, en general a 20 cm de la superficie, prefiriendo tierra ácida, con alto contenido de nitrógeno y humedad. Su crecimiento se favorece con las deposiciones de pájaros, murciélagos y otros mamíferos, por lo que es posible encontrarlo en gallineros, cuevas, y agujeros de árboles. Cuando se alteran estos ambientes, las conidias se volatilizan y pueden viajar varios kilómetros<sup>1, 41-45</sup>.

*Histoplasma spp* es endémico en ciertas áreas de Norteamérica y América Latina, aunque también se han reportado casos en Europa y Asia<sup>1,7,8</sup>. En los Estados Unidos la mayoría de los casos se han encontrado entre los valles de los ríos Ohio y Mississippi<sup>46</sup>.

El aislamiento de *Histoplasma spp* en el suelo, realizado por Emmons en 1948, revela la fuente de la infección de la histoplasmosis, en humanos y animales<sup>43</sup>. El descubrimiento del hongo en el aire efectuado por Ibach y col. en 1954 apoyó la hipótesis de que el aire era el vehículo por medio del cual se diseminaban las conidias desde su reservorio en el suelo, entonces la inhalación de estos aerosoles por hombres y animales susceptibles conducían a la infección<sup>44</sup>.

Emmons en 1961 aísla el hongo, en el suelo en las cercanías de un centro comercial en Washington DC y alertó acerca del peligro que esto representaba para visitantes del centro, vendedores y personal que laboraban en las oficinas del mismo, quienes se exponían diariamente al viento con polvo que transportaba los fragmentos de hifas y las conidias del hongo, este aporte representa quizás el primer aislamiento en un espacio abierto<sup>45</sup>. Desde entonces el hallazgo ha sido confirmado cientos de veces en zonas endémicas alrededor del mundo, incluyendo Venezuela<sup>5</sup>.

Recientemente, Sepúlveda et al, utilizando biología molecular, han caracterizado varias especies en Suramérica. Este estudio propone la modificación de la taxonomía del hongo, basado en el hecho de que *Histoplasma spp* se compone de al menos cuatro especies crípticas diferentes tanto en su genética como en su virulencia, a saber: *Histoplasma capsulatum sensu stricto* Darling 1906, que correspondería al grupo Panama; *Histoplasma mississippiense sp. nov.* (Mycobank accession number MB823360). Anteriormente

conocido como NAm 1, es aislado en el valle del río Mississippi; *Histoplasma ohiense* sp. nov. (MycoBank accession number MB823361). Anteriormente conocido como NAm 2 es aislado en el valle del río Ohio e *Histoplasma suramericanum* sp. nov. (MycoBank accession number MB823362). Anteriormente conocido como LAm A, corresponde a los aislados en Suramérica. Según esta nueva información, en nuestro país, predominaría la especie *Histoplasma suramericanum* sp. nov.<sup>47</sup>.

En 1954 Campins et al. aíslan el hongo por primera vez en Venezuela en la cueva La Vieja en Sanare, Edo. Lara<sup>4</sup>, posteriormente fue aislado por Borelli en 1957 en los alrededores de Caracas, en el patio de la hacienda La Urbina-Petare (Edo. Miranda)<sup>5</sup>. Montemayor et al. en 1958 en las cavernas del Peñón de Guacas (Edo. Miranda)<sup>19</sup>, Ajello et al. en 1960 en la cueva del Guácharo (Edo. Monagas)<sup>6</sup> y Albornoz en 1971 en Paracotos (Edo. Miranda)<sup>48</sup>. Cermeño et al., en 2006, refieren aislamiento de *Histoplasma spp* en excretas de paloma procedentes de varios lugares del estado Bolívar<sup>49</sup>.

Desde 2009, en la Sección de Micología Médica del IMT, se han estudiado 19 muestras de guano de diferentes regiones del país. De ellas, se logró aislar *Hc* sólo en una, la cual provenía de una cueva en las cercanías de las playas de Carúpano<sup>50</sup>.

En El Mayar Edo. Sucre, Kassisse y col. en 2016, como consecuencia de un brote de histoplasmosis aguda en un grupo de escolares de esa localidad, aíslan el hongo a partir de dos muestras obtenidas de los suelos de la comunidad, una proveniente de un gallinero cercano al colegio y la otra, de la tierra amontonada alrededor de un árbol ahuecado en el cual habitaban murciélagos y en su interior había gran cantidad de excretas; estas fueron extraídas para actividades ecológicas escolares, encontrándose así la fuente de contagio<sup>37</sup>.

En nuestro país se ha comprobado que el hábitat natural de *Histoplasma spp* se encuentra en el suelo de ciertas cuevas, zonas aledañas a estas y en criaderos de aves de corral. Como se mencionó anteriormente, el hábitat de aves así como el de los quirópteros son ambientes favorables para la proliferación del hongo y contribuyen a la diseminación de la enfermedad. Las zonas de mayor endemicidad son: el Distrito Capital y los estados Miranda, Zulia, Vargas, Monagas y Carabobo, sin embargo se han reportado casos en todo el territorio nacional<sup>9-11</sup>.

En áreas endémicas se infectan tanto animales domésticos como silvestres con *Histoplasma spp*, hecho comprobado en perros, gatos, ovinos, porcinos, ratas caseras y de los tejados, hurones, ratones, mofetas, zarigüeyas, zorros, mapaches y marmotas. El índice de infección varía según la localización geográfica y la especie animal. En Missouri se encontró reacción positiva a histoplasmina en 73% de equinos, 34% de ovinos, 12% de bovinos y 12% de porcinos<sup>51</sup>. Emmons aisló *Histoplasma spp* a partir de ganglios linfáticos mediastínicos en 44% aproximadamente de 50 perros y 50 gatos en Loudoun County, Virginia. En los animales son raras las infecciones espontáneas mortales que se observan en el hombre, pero el perro parece ser más susceptible<sup>52</sup>. En este sentido, en la Sección de Micología Médica hemos diagnosticado recientemente 4 perros con histoplasmosis<sup>40</sup>.

Se han registrado en muchas partes del mundo epidemias de histoplasmosis pulmonar aguda, las cuales se caracterizan por la exposición de un pequeño grupo de personas a una gran cantidad de conidias, en un área pequeña y usualmente todos al mismo tiempo. La primera epidemia de infección por *Histoplasma spp* que se registró en el país fue descrita por Campins y col., en 12 escolares que visitaron la cueva de La Vieja en Sanare (Edo. Lara) en 1954, se comprobó luego la presencia de *Histoplasma spp* en el suelo de la misma<sup>4</sup>.

Otros dos brotes ocurridos en Venezuela se han registrado en la literatura médica, uno en el 2002 y el último en 2007<sup>53,54</sup>. La mayoría de los brotes documentados se han relacionado con visitas a cuevas, particularmente en la cueva Alfredo Jahn, en la localidad de Birongo, Edo. Miranda y por lo tanto en espacios cerrados donde la inhalación de microconidias presentes en el suelo contaminado con excretas de aves y murciélagos es mucho más fácil. En 2016, Kassisse y col. describen en El Mayar (Edo Sucre) una epidemia que involucró a doce estudiantes de un grupo escolar de la localidad, en donde uno de los afectados murió, se sabe que fue el que estuvo más expuesto a la fuente de contagio, la cual fue identificada. Vale la pena acotar que el escolar fallecido, estuvo acudiendo por un mes a varios médicos de la zona, quienes nunca sospecharon de una histoplasmosis, el diagnóstico se pensó en el Hospital “Dr. Santos Aníbal Dominici” de Carúpano. Los autores consideran este reporte, como el primero descrito en Venezuela de inhalación de conidias del hongo en espacios abiertos<sup>37</sup>.

## Patogenia

El espectro de presentaciones de la enfermedad es una consecuencia de las relaciones entre diversos factores, tales como el tamaño del inóculo, el grado de exposición a las conidias del hongo y las condiciones del huésped<sup>1,40</sup>.

La infección en humanos se adquiere por inhalación de las microconidias y pequeños fragmentos de hifas<sup>1</sup>, requiriéndose para producir infección clínica un alto inóculo. Otras puertas de entrada descritas con menos frecuencia son la piel y el tracto gastrointestinal. Sin embargo, existe el reporte de tres casos de transmisión vertical de la infección. No se ha descrito transmisión inhalatoria entre humanos<sup>1,37,55,56</sup>.

Una vez inhalado, este patógeno es fagocitado por macrófagos y de ahí puede ser diseminado al resto del organismo por vía hematógena, pudiendo causar infección pulmonar o sistémica. Esta diseminación depende de factores inmunitarios del huésped y del tamaño del inóculo inhalado. El tiempo de incubación de la enfermedad es de 7 a 21 días con un promedio de 14 días<sup>57-59</sup>.

Al alcanzar el hongo el pulmón, puede ocurrir una enfermedad asintomática y autolimitada en aproximadamente 90% de los casos. El resto evoluciona como infección pulmonar y/o diseminada, las cuales pueden ser agudas o crónicas. Las enfermedades que afectan la inmunidad celular, tales como tuberculosis y SIDA, tienen influencia tanto en la forma de presentación como en la frecuencia de la histoplasmosis. De acuerdo con algunos estudios realizados, se ha reportado que las conidias, al penetrar a los pulmones producen una alveolitis, al ser fagocitadas por macrófagos se transforman en levaduras, y luego se diseminan por vía hematógena o linfática a los órganos del sistema retículo-endotelial (hígado, bazo, médula ósea)<sup>1, 60</sup>.

En la mayoría de los casos, esto queda hasta allí, resultando en la formación de granulomas calcificados en hígado y bazo. La diseminación progresiva de la enfermedad ocurre fundamentalmente en individuos con enfermedades inmunosupresoras subyacentes o en edades extremas de la vida. La enfermedad pulmonar progresiva es común en pacientes con enfisema centrolobulillar subyacente. La variedad de manifestaciones agudas y crónicas de la histoplasmosis parece ser el resultado de respuestas inflamatorias o fibróticas inusuales ante la presencia del hongo. Estas respuestas pueden incluir desde síndromes reumatológicos y pericarditis, en las primeras

etapas de la enfermedad, hasta inflamación crónica o fibrosis mediastinal, broncolitiasis y granulomas con crecimiento progresivo en etapas posteriores<sup>34,39</sup>.

Los linfocitos T presentan un papel fundamental en la respuesta inmune contra *Histoplasma spp*. La resolución de la infección esta condicionada por el desarrollo de una respuesta de linfocitos T específicos que dura alrededor de dos semanas. Los linfocitos T auxiliares (helpers) activan los macrófagos, aumentando su capacidad fungicida y estimulando la formación de granulomas. Por otra parte, las células *natural killer* (NK) son capaces de eliminar el hongo extracelularmente y la presencia de anticuerpos anti-*Histoplasma spp* incrementa la capacidad fungicida de estas células. De manera general, la inmunidad protectora en la histoplasmosis se basa en la interaccion coordinada entre ciertos componentes celulares, principalmente macrófagos (aunque también las células NK y los leucocitos polimorfonucleares) y la liberación de citoquinas (fundamentalmente IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-12)<sup>61</sup>

### **Formas clínicas**

La clasificación clásica de la histoplasmosis reportada hasta el presente, divide la enfermedad en las siguientes categorías: pulmonar asintomática (80-95% de los casos), pulmonar aguda (60%), pulmonar crónica (10%) y diseminada (10%). A este respecto Goodwing en 1980, clasificó la enfermedad diseminada en aguda, sub-aguda y crónica. Es importante señalar que además de las formas mencionadas también existe la forma residual: histoplasmodoma, fibrosis mediastinales (<1%), entre otras<sup>48,62-64</sup>.

En nuestro país la histoplasmosis es la micosis profunda más frecuente en los niños; se presenta en una amplia variedad de formas clínicas, entre las cuales podemos citar la diseminada aguda de curso fatal, la asintomática y las formas intermedias<sup>11,12,65,17</sup>.

#### **Histoplasmosis Pulmonar Aguda**

Los síntomas que caracterizan esta forma de enfermedad son fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, anorexia, tos y dolor torácico. Algunos pacientes refieren dolor de tipo pleurítico. Los hallazgos al examen físico son inespecíficos, pueden aparecer ruidos pulmonares patológicos o frote pleural. El curso de la enfermedad luego de una exposición de bajo nivel, es benigno en pacientes inmunocompetentes, resolviéndose espontáneamente en pocas semanas<sup>1,8</sup>. Algunos pacientes sintomáticos en ocasiones ameritan tratamiento. La

persistencia por más de 13 semanas puede indicar la progresión de la enfermedad a la forma diseminada, siendo esto susceptible de mejorar con tratamiento<sup>26,39</sup>.

Los pacientes con enfermedad más severa, puede progresar hasta requerir ventilación mecánica. La reacción inflamatoria del organismo puede contribuir con la patogenia del compromiso respiratorio, por lo cual el uso de corticosteroides puede ser útil en el manejo del paciente. En esta forma de infección está indicado el uso de anfotericina B, 0.7-1 mg/kg/d. En el paciente inmunocomprometido no está claro si el tratamiento con esteroides está indicado, aunque se ha observado que pacientes con SIDA y coinfección con histoplasmosis y *Pneumocystis jiroveci* que recibieron corticosteroides además de tratamiento para ambas infecciones, no tuvieron peor resultado que aquellos tratados sin esteroides<sup>15</sup>.

En los niños la forma pulmonar aguda se presenta predominantemente en los no lactantes; se caracteriza por parecerse a un resfriado común, con tos productiva, dolor pleurítico, disnea y adenopatías. Este cuadro clínico cede en 2 ó 3 semanas o en la minoría de los casos puede empeorar, produciéndose fiebre, sudoración, pérdida de peso, hemoptisis. En ambos casos es autolimitada la mayoría de las veces y solamente el 1% progresa a enfermedad crónica<sup>1,17,37,39,63</sup>.

#### Histoplasmosis Pulmonar Localizada (histoplasmoma)

Se trata de una forma relativamente infrecuente de la enfermedad, caracterizada por la aparición de una lesión primaria rodeada de una gran cantidad de tejido fibroso (Histoplasmoma). Este foco parenquimatoso cicatricial, de 2 a 4 milímetros, raramente progresa, resultando en un nódulo de crecimiento lento que puede alcanzar 3 a 4 centímetros en 10 a 20 años. Algunos hallazgos radiológicos pueden ser útiles en la identificación de este proceso benigno, tales como calcificación central de la lesión o imágenes laminares concéntricas de calcificación. El crecimiento y la localización del nódulo tiene importancia clínica para el diagnóstico diferencial con neoplasias y otras enfermedades granulomatosas no infecciosas (granulomatosis de Wegener, sarcoidosis) e infecciosas, como otras micosis, micobacteriosis y especialmente tuberculosis<sup>1</sup>.

#### Histoplasmosis Pulmonar Crónica

Esta forma de enfermedad es predominante en adultos con enfermedad pulmonar subyacente. Se observa principalmente en pacientes del sexo masculino, entre la tercera

y cuarta década de la vida, generalmente en portadores de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>1</sup>. Los hallazgos clínicos y radiológicos se parecen a los de la reactivación tuberculosa<sup>18</sup> baldo. Sin tratamiento, la enfermedad progresa, causando pérdida de la función pulmonar en la mayoría de los pacientes, y mortalidad del 50%. A pesar de que en muchas ocasiones la enfermedad es autolimitada, las recaídas son frecuentes. Esta forma casi nunca se presenta en los niños<sup>17,63</sup>.

### Histoplasmosis Diseminada

Los factores de riesgo para la diseminación de la enfermedad incluyen condiciones de inmunosupresión y edades extremas de la vida. En estos pacientes, es más severa, siendo comunes la fiebre, pérdida de peso, hepatomegalia y esplenomegalia. Otros sitios en que se ha descrito la infección son orofaringe, mucosa gastrointestinal, piel y glándulas suprarrenales. En casos severos aparecen complicaciones como shock, distrés respiratorio, falla renal o hepática y coagulopatías<sup>8,26,30</sup>. Las manifestaciones neurológicas aparecen en 5-20% de los pacientes, presentándose la enfermedad como meningitis crónica o lesiones cerebrales focales. El tratamiento antifúngico está indicado en todos los casos de histoplasmosis diseminada progresiva<sup>9,64</sup>.

La histoplasmosis diseminada aguda en lactantes ocurre en un 80% en niños menores de un año. Los síntomas más resaltantes de esta entidad son: fiebre, anorexia, pérdida de peso, tos, hepatoesplenomegalia, neumonía intersticial y alteraciones hematológicas tales como anemia, leucopenia y/o trombocitopenia, pudiendo progresar hasta sepsis severa. Tiene un curso agudo, comienza como una infección pulmonar, que rápidamente progresa e incluye múltiples órganos, llegando a ser una enfermedad grave, que si no se trata a tiempo, puede tener una evolución fatal en 2 a 10 semanas. Cuando ocurre la muerte, esta es debida a falla respiratoria, hemorragia digestiva, coagulación intravascular diseminada o sepsis bacteriana secundaria<sup>17,65</sup>.

En relación a la histoplasmosis diseminada subaguda, puede ocurrir en infantes y niños de mayor edad. Se caracteriza por lesiones locales destructivas en varios órganos, entre los cuales la sintomatología pulmonar no es prominente y la hepatoesplenomegalia es muy característica. Otros síntomas de importancia serían fiebre baja intermitente, pérdida de peso, debilidad, ulceraciones orofaríngeas e intestinales. En esta entidad son frecuentes los ataques a un solo órgano, produciéndose endocarditis, enfermedad de Addison, osteomielitis o meningitis<sup>1,9,17,65</sup>.

La histoplasmosis del sistema nervioso central es una forma de presentación de la enfermedad diseminada. Se caracteriza por la aparición de meningitis, lesiones cerebrales o medulares focales, accidentes cerebrovasculares causados por vasculitis o embolismos y encefalitis difusa. Los síntomas se pueden presentar hasta meses o años antes del diagnóstico. Los más relevantes son fiebre, cefalea, confusión, cambios de conducta, convulsiones o manifestaciones neurológicas focales. Las anormalidades del líquido cefalorraquídeo incluyen pleocitosis linfocítica, elevación de proteínas e hipoglucorraquia. La tomografía computarizada o resonancia magnética cerebral pueden mostrar lesiones parenquimatosas simples o múltiples<sup>9</sup>.

El curso de la enfermedad es progresivo y puede llegar a ser fatal si no es tratada y la rapidez del deterioro neurológico es variable. La respuesta al tratamiento es inferior a otros tipos de histoplasmosis y los pacientes pueden fallecer a pesar del tratamiento apropiado, o presentar secuelas o recaídas<sup>9</sup>.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico micológico se realiza a partir de diferentes muestras clínicas: esputo, lavado bronquial, médula ósea, tejido pulmonar y líquido cefalorraquídeo, entre otras. A estas muestras se les practica: coloración de Giemsa, en donde se observan levaduras intracelulares de 2 a 5 micras de diámetro, ovals o redondas, con un halo claro alrededor. Para el cultivo se utilizan los medios de Sabouraud, Mycosel y Lactrimel a temperatura ambiente, en los cuales se observan, al cabo de 3 a 6 semanas, las típicas macroconidias redondas y espinosas. Cuando el cultivo es positivo, el diagnóstico es definitivo. En histoplasmosis diseminada el hemocultivo, utilizando el método de lisis centrifugación es de gran utilidad (50-70%). La serología, mediante el uso de las técnicas de inmunodifusión doble, fijación de complemento o contraelectroforesis, son herramientas complementarias de gran ayuda en el diagnóstico de esta patología. Otro método muy usado lo constituye la biopsia de tejidos como ganglio, médula ósea, lesiones de piel y mucosas, entre otras, con coloraciones especiales para hongos, como son Grocott y PAS. En la actualidad, se están desarrollando técnicas de biología molecular, con la finalidad de acelerar el diagnóstico de histoplasmosis diseminada, tal es el caso de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Con respecto a la histoplasmina, es una reacción de hipersensibilidad que no ayuda al diagnóstico en el sentido de que al dar resultado negativo, puede significar que el paciente se encuentra en estado de anergia o que no ha tenido contacto con el hongo. Esta prueba suele ser

utilizada en estudios epidemiológicos y durante el seguimiento de la evolución del paciente<sup>29,35-37,66</sup>.

Todas estas pruebas son útiles para el diagnóstico de la enfermedad. Se ha visto que el hecho de tener una sola prueba positiva crea dudas en los clínicos con poca experiencia acerca de la certeza del diagnóstico.

Existen pocos reportes en la literatura nacional y universal en donde se evalúe la importancia de cada uno de los métodos que se utilizan para realizar el examen micológico (examen directo, cultivo, serología e histopatología), tomando en consideración que aunque el método patrón de oro para efectuar el diagnóstico de la histoplasmosis es el cultivo, este presenta las dificultades de su laboriosidad, tiempo prolongado y que no siempre se obtiene un resultado positivo. Por tal motivo para realizar un diagnóstico adecuado es necesario practicar diferentes métodos.

## **Tratamiento**

El tratamiento de la histoplasmosis varía según la forma clínica de aparición de la enfermedad, la edad y el estado inmunológico del paciente. Las opciones van desde la observación y seguimiento del paciente en los casos de enfermedad pulmonar aguda no complicada, pasando por tratamiento oral ambulatorio hasta la administración prolongada de antifúngicos intravenosos, en el caso de enfermedad grave o diseminada. El tratamiento antifúngico consiste principalmente en el uso de Anfotericina B, siendo de elección en pacientes graves, a razón de 1 mg/kg/día. Una vez completada una dosis acumulada de 1-2 gramos, se pasa al tratamiento oral con itraconazol, a dosis de 6 a 11 mg/kg/día, con una duración de 3 a 12 meses, inclusive hasta 2 años o más, dependiendo de la evolución del paciente. Una segunda alternativa es el uso de fluconazol 3-6 mg/kg/día, con buena difusión a través de la barrera hematoencefálica, pero de escasa eficacia en la histoplasmosis. Otras drogas antifúngicas que pueden ser útiles en el tratamiento de la histoplasmosis son posaconazol y voriconazol. Más recientemente, isavuconazol y ravuconazol están siendo utilizados con excelentes resultados<sup>62,67-71</sup>.

## HIPOTESIS

En la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical de la UCV y en los reportes del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” se ha observado un incremento de la histoplasmosis en los últimos años<sup>9,16</sup>. La explicación de este hecho en la zona central del país, puede estar relacionada con el deslave ocurrido en el año 1999, el cual ha traído cambios ecológicos importantes, imposibles de cuantificar y cuyos efectos se están observando en el largo plazo. Así mismo, con la remoción de tierra ocasionada por la construcción de líneas de Metro y ferrocarriles, además de la construcción masiva de edificios de apartamentos en el área de Caracas y de viviendas en áreas aledañas a esta ciudad, lo cual ha provocado la migración de aves (pericos y guacharacas) hacia zonas urbanizadas y el aumento de palomas en estas zonas, sin dejar de mencionar la migración de personas desde las áreas rurales, que condiciona el hábito que tiene el venezolano de vivir en estrecho contacto con aves de corral, entre otras causas<sup>9</sup>.

Adicionalmente, se han diagnosticado varios casos de histoplasmosis en pacientes procedentes del oriente del país, principalmente del Estado Sucre. Un gran porcentaje de ellos se presenta con manifestaciones poco frecuentes de la infección, tales como osteomielitis de la cadera y huesos largos de la pierna, principalmente en los más jóvenes. En muchos de estos pacientes, se ha encontrado el antecedente de contacto directo con murciélagos y sus excretas. También se han descrito mastitis, laringitis y enfermedad ginecológica granulomatosa, entre otras. Lo raro de estas presentaciones inespecíficas, ocasiona retardo en el diagnóstico y el tratamiento, empobreciendo la evolución de estos pacientes<sup>49-54,22,72,73</sup>.

Estos hechos nos han motivado al planteamiento de la siguiente hipótesis:

Los antecedentes como procedencia del paciente, ocupación, contacto con aves o murciélagos, remoción de tierra, y otros relevantes contribuyen al diagnóstico de la histoplasmosis; nos indican un cambio en la historia natural y en la cadena epidemiológica de la enfermedad, así como en sus manifestaciones clínicas. Estas evidencias permitirán explicar los incrementos en la incidencia de la enfermedad y afinar los esquemas de diagnóstico.

Las características de la infección son variadas y se hace necesario conocer cómo se manifiesta la enfermedad, a través del análisis de un número adecuado de historias de pacientes con dicha patología.

## JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

La histoplasmosis se está convirtiendo en una enfermedad cada vez más urbana y es más bien considerada como una contaminación ambiental, lo cual facilita la dispersión aérea a gran distancia de las formas infectantes del hongo<sup>9,74</sup>.

En Venezuela, en la última década, esta entidad se ha convertido en la micosis profunda endémica más frecuente en nuestra población. No es de denuncia obligatoria, por lo que existe un gran subregistro<sup>9</sup>.

En nuestro país, la mayoría de los estudios epidemiológicos sobre histoplasmosis han sido dirigidos a determinar la endemidad en regiones específicas mediante el uso de la prueba de intradermorreacción de histoplasmina y el estudio de casos clínicos. Se calcula que entre 30 y 40% de la población humana en las áreas endémicas de histoplasmosis presenta una intradermorreacción positiva<sup>19,26,32-40</sup>

Con el incremento de los casos de histoplasmosis, la identificación de las fuentes de infección en sitios con alta densidad demográfica, como la Gran Caracas y otras regiones del país puede ser de gran utilidad para dilucidar la epidemiología de la enfermedad.

El cambio climático, causado por el acelerado deterioro ambiental mundial de las últimas tres décadas, caracterizado por incremento poblacional, urbanización progresiva (más del 50% de la población actual habita en ciudades); la desaparición de grandes áreas de vegetación con desertificación y erosión aceleradas (2,100 km<sup>2</sup> anuales tan sólo en China), severas sequías; han dado origen a la formación cada vez más frecuente de tormentas de polvo provenientes de las zonas desérticas, principalmente de África y Asia (tres mil millones de toneladas métricas anuales), capaces de viajar a través de océanos y continentes<sup>75,76</sup>.

Al igual que las bacterias, los hongos son capaces de producir esporas, lo que les permite sobrevivir y transportarse en el aire; las esporas están cubiertas de proteínas hidrofóbicas que las protegen de la radiación ultravioleta y la desecación. Existen numerosos reportes de brotes de Coccidioidomicosis después de tormentas de polvo, o en personas que viajaron en globos aerostáticos en la zona endémica. *Histoplasma spp* se ha asociado también a la exposición con aire contaminado que contiene esporas provenientes de las heces de aves y murciélagos<sup>75,76</sup>. Lo antes mencionado podría explicar en parte el aumento evidente de casos de histoplasmosis en Venezuela, especialmente en el nororiente del país.

Por otra parte, no poseemos un estudio estadístico adecuado que demuestre la existencia de epidemias de histoplasmosis con regularidad en nuestro medio, situación que parece ser posible, debido a que los brotes de la enfermedad en otras zonas del mundo que son también endémicas se suceden en forma cíclica. Restrepo, en 1996 en Colombia, expresó que la histoplasmosis debería ser un foco de atención para las autoridades sanitarias, debido a que se han observado brotes de esta entidad en forma regular. Además, alertó que debido a la forma de presentación de la histoplasmosis aguda primaria, la cual es similar a otras entidades clínicas frecuentes en nuestro medio, el verdadero diagnóstico se establece tardíamente. Esto aumenta la morbilidad de los pacientes, el costo de la atención médica, a la par que permite que los focos de infección existentes en cuevas, bosques, sitios de anidaje de aves y otros micronichos, permanezcan sin identificar<sup>41</sup>.

Los médicos venezolanos aun no han tomado conciencia de la importancia actual de la enfermedad. *Histoplasma spp* no es un agente virulento, por lo que no causa mayor mortalidad en personas con inmunidad conservada, pero al haber aumentado la sobrevivencia de los pacientes inmunocomprometidos, el SIDA, los tratamientos con esteroides, los trasplantes de órganos, el uso de drogas inmunomoduladoras como el Infliximab, la desnutrición y el estrés, entre otros factores, se ha incrementado la incidencia de esta micosis y por ende, su mortalidad en estas poblaciones<sup>9,17,40,77</sup>.

El fin de nuestro trabajo es dar a conocer la situación actual de esta enfermedad en el Área Metropolitana de Caracas y en otras áreas endémicas, con la intención de crear la inquietud de investigar su incidencia y otras características relevantes en el resto del país.

## **OBJETIVO GENERAL**

Analizar el comportamiento de la histoplasmosis desde el punto de vista epidemiológico, clínico, diagnóstico, de evolución y de tratamiento, mediante el estudio de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad en la Sección de Micología Médica “Dr. Dante Borelli” del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela, así como en otros centros especializados, provenientes de los Hospitales y Centros Asistenciales de la Gran Caracas y otras áreas endémicas del país, entre 1994 y 2012.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 1) Establecer el rango de distribución de la población afectada según los datos demográficos.
- 2) Describir los factores de riesgo de los pacientes estudiados.
- 3) Determinar las manifestaciones clínicas presentadas en los pacientes evaluados.
- 4) Identificar las formas clínicas de la enfermedad en estos pacientes.
- 5) Establecer los métodos y técnicas utilizados para realizar el diagnóstico de histoplasmosis.
- 6) Determinar el tratamiento instaurado en estos pacientes y su evolución.

## **METODOS**

El diseño de la investigación fue de tipo descriptivo, observacional y retrospectivo, utilizando como fuente de información los registros de datos de las historias clínicas de los pacientes.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis entre los años 1994-2012, evaluados en la Sección de Micología Médica del IMT, provenientes de diferentes hospitales y centros asistenciales del país, extrayéndose los

datos en la ficha de recolección de los mismos (anexo A), con énfasis en los aspectos demográficos, epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y evolución de estos pacientes. Así mismo se recogieron los disponibles de los pacientes hospitalizados en otros centros asistenciales, en los cuales el funcionamiento del Departamento de Historias Médicas lo permitió.

Los datos obtenidos mediante la ficha de investigación fueron revisados y organizados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel®. Para el análisis de la información se empleó el programa estadístico SPSS versión 25.0 para Windows, con el cual se determinó la frecuencia de variables en análisis porcentual (%) y se realizaron las pruebas estadísticas convenientes a cada situación, utilizando una confianza del 95%, con un error alfa del 5% y una  $p < 0,05$ .

Los resultados se organizaron de la siguiente manera: en primer lugar, se analizaron los datos generales del registro completo de los pacientes, tomando en consideración las características demográficas tales como la edad, el sexo, lugar de procedencia, antecedentes epidemiológicos, ocupación. En relación a este último aspecto, en vista de las múltiples respuestas obtenidas en el instrumento, se consideró agruparlas, para un mejor análisis, en dos grandes categorías: aquellas ocupaciones que implicaban el contacto directo con tierra y aquellas que no. En segundo lugar, en vista de las diferencias observadas entre los pacientes según la presencia o no de coinfección con VIH/SIDA, se decidió desglosar los datos para comparar ambos grupos de pacientes, analizando estas diferencias en sus aspectos demográficos, epidemiológicos y clínicos. En tercer lugar, se analizaron separadamente los pacientes mayores de 60 años, quienes demostraron características particulares de gran interés. Por último, se describen pacientes con manifestaciones inusuales, como resultado de la diseminación de la enfermedad, que consideramos relevante reportar con detalle.

#### Institución de Adscripción

El presente trabajo se realizó en la Sección de Micología Médica “Dr. Dante Borelli” del Instituto de Medicina Tropical, Facultad de Medicina, UCV, en el marco de la línea de investigación sobre micosis profundas endémicas de la mencionada Sección.

## RESULTADOS

Se encontraron 553 pacientes con diagnóstico de histoplasmosis en los registros de la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical de la UCV y en las historias médicas de otros hospitales de la Gran Caracas.

**Tabla 1. Histoplasmosis, según sexo. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

<b>Sexo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Femenino	177	32,2
Masculino	372	67,8
<b>Total</b>	<b>549</b>	<b>100</b>

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

\*No disponibles: 4

De los pacientes del estudio, 177 (32,2%) fueron femeninos y 372 (67,8%) masculinos. No se encontró registrado el dato en 4 pacientes (Tabla 1).

**Tabla 2. Histoplasmosis, según grupos etarios. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

<b>Edad</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
menor 10 a	45	8,21
10-19 a	61	11,13
20-29 a	98	17,88
30-39 a	137	25,0
40-49 a	94	17,15
50-59 a	48	8,76
60-69 a	36	6,57
70-79 a	24	4,38
80 y + a	5	0,91
<b>Total</b>	<b>548</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

\*No disponibles: 5

P < 0,005

En los pacientes del estudio el rango de edad fue de 17 días a 86 años, con un promedio de 35,4 años (DS:  $\pm 16,05$ ). Se observó que la mayoría de los pacientes 377 (68,79%), se encontraban en las edades comprendidas entre 20 y 59 años. Del resto, 106 (19,34%) eran menores de 20 años y 65 (11,86%) mayores de 60 años. En 5 pacientes el dato no estaba disponible (Tabla 2).

**Tabla 3. Histoplasmosis, según sexo y edad. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Edad	Femenino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
<19	31	17,71	75	20,32	106	19,49
20-59	112	64,00	261	70,73	373	68,56
>60	32	18,28	33	8,94	65	11,95
Total	175	100,00	369	100,00	544	100,00

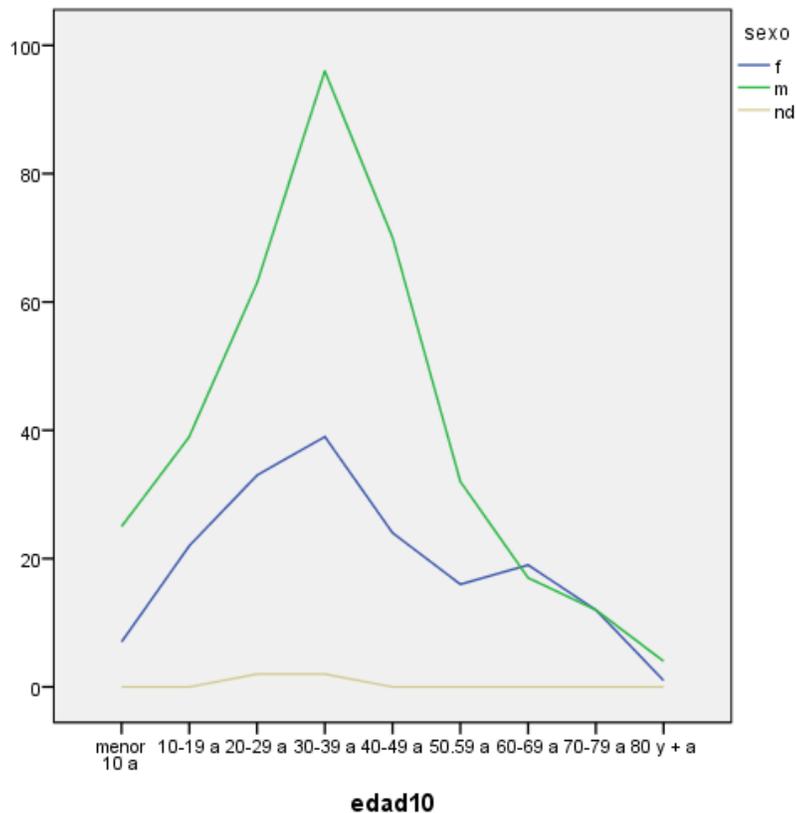
Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

\*No disponibles: 9

P < 0,005

Al analizar la comparación entre edad y sexo, apreciamos que en el rango de 20 a 59 años se encontraban 70,73% de los pacientes masculinos y 64% de los femeninos. Esta diferencia es estadísticamente significativa (P < 0,005). Sin embargo, llama la atención que el porcentaje de masculinos era mayor que los femeninos en todas las categorías (P < 0,005), menos en los mayores de 60 años, en los cuales no existe diferencia estadísticamente significativa (tabla 2)

**Grafico 1. Histoplasmosis, según edad y sexo. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**



En el grafico 1 se aprecia la distribución detallada de los grupos de edad en el sexo masculino y femenino. En todos los grupos etarios, desde menores de 10 años hasta 59 años, se observa mayor número de casos en hombres que en mujeres. A partir de los 60 años se observa el mismo número de casos aproximado en hombres y mujeres.

En ambos géneros se observa un aumento en el grupo de edad de 20 a 49 años. Las mujeres presentan un segundo aumento en la edad mayor a 60 años

**Tabla 4. Histoplasmosis, según año de diagnóstico. Sección de Micología Médica  
IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

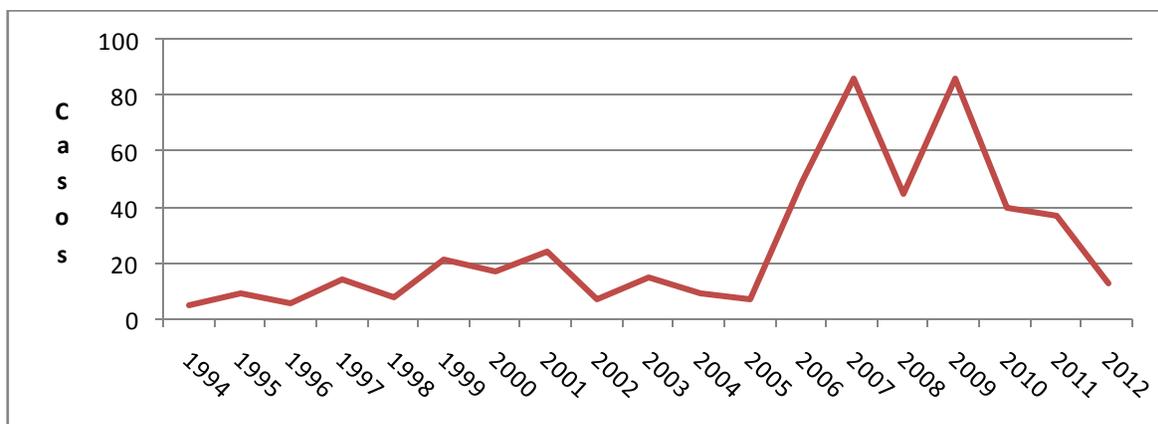
Año	Pacientes con histoplasmosis	%	Total de pacientes evaluados	%
1994	5	1,0	319	3,48
1995	9	1,8	365	3,98
1996	6	1,2	223	2,43
1997	14	2,8	ND	0,00
1998	8	1,6	320	3,49
1999	21	4,2	499	5,44
2000	17	3,4	582	6,34
2001	24	4,8	511	5,57
2002	7	1,4	357	3,89
2003	15	3,0	259	2,82
2004	9	1,8	499	5,44
2005	7	1,4	625	6,81
2006	49	9,8	960	10,46
2007	86	17,3	971	10,58
2008	45	9,0	926	10,09
2009	86	17,3	666	7,26
2010	40	8,0	472	5,14
2011	37	7,4	273	2,97
2012	13	2,6	352	3,83
Total	498	100,0	9179	100,0

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

\*No disponibles: 55ND: libro de registro no disponible

P< 0,005

**Grafico 2a. Histoplasmosis, según año de diagnóstico. Sección de Micología Médica  
IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

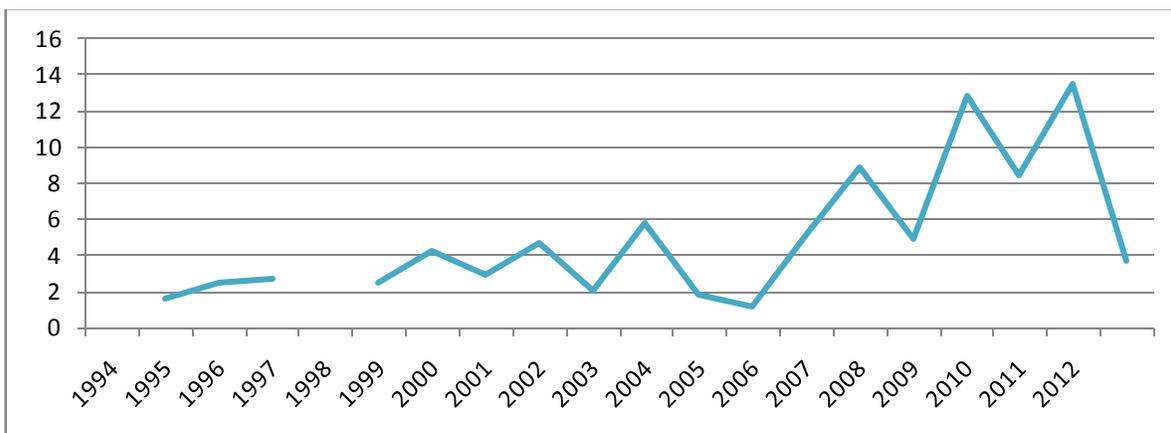


Fuente: Tabla 4

\*No disponibles: 55

P< 0,005

**Grafico 2b. Total de pacientes evaluados por año del estudio. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**



Fuente: Tabla 4

En la tabla 4 y el gráfico 2a se aprecia una tendencia ascendente en el número de casos evaluados en el período del estudio, salvo por los años 2002, 2005 y 2012, en los cuales por diferentes razones (paro del personal, reparaciones a la sección y robos en el IMT, respectivamente) se detuvo parcialmente el trabajo. En el grafico 2b, se observa el total de pacientes evaluados en la Sección, en el periodo del estudio, corroborando el aumento de consultas por micosis profundas.

**Tabla 5. Histoplasmosis, según la presencia de SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

<b>SIDA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Si	218	39,4
No	335	60,6
<b>Total</b>	<b>553</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV  
P < 0,005

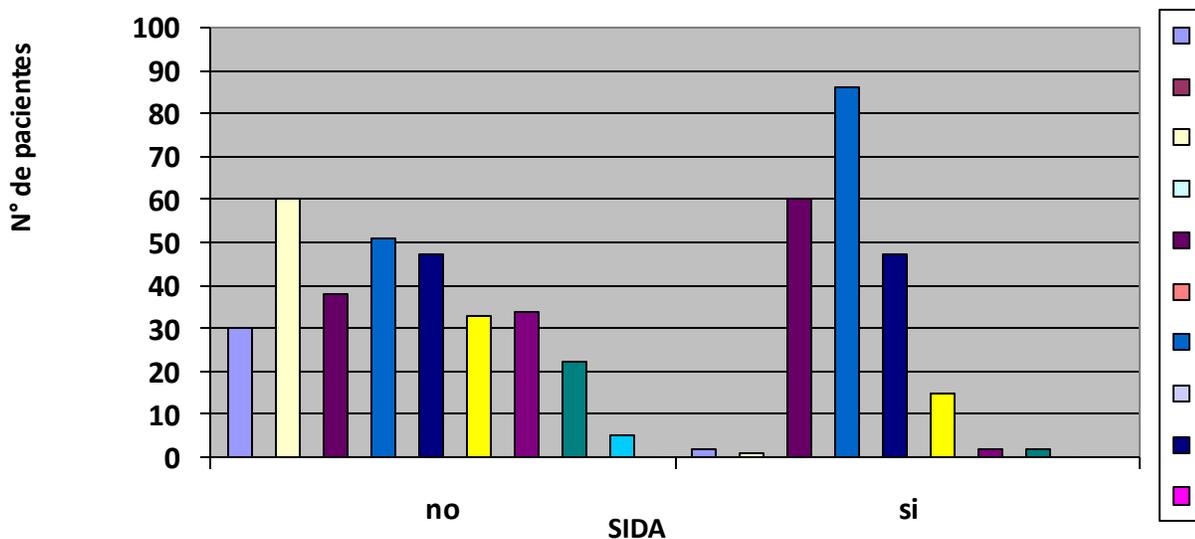
En la tabla 5 se observa que 39,4% de los pacientes presentó SIDA, mientras 60,6% no lo presentaba.

**Tabla 6. Histoplasmosis, según grupos etarios en pacientes con y sin infección por VIH/SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Edad	SIDA				Total	
	No		Si		N	%
	N	%	N	%		
menor 10 a	30	9,38	2	0,93	32	5,98
10-19 a	60	18,75	1	0,47	61	11,40
20-29 a	38	11,88	60	27,91	98	18,31
30-39 a	51	15,94	86	40,00	137	25,6
40-49 a	47	14,69	47	21,86	94	17,6
50-59 a	33	10,31	15	6,98	48	9,0
60-69 a	34	10,63	2	0,93	36	6,7
70-79 a	22	6,88	2	0,93	24	4,5
80 y + a	5	1,56	0	0,0	5	0,9
Total	320	100,0	215	100,0	535	100,0

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV  
 \*No disponibles: 18  
 P < 0,005

**Grafico 3. Histoplasmosis, según grupos etarios en pacientes con y sin infección por VIH/SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**



Fuente: tabla 6

El promedio de edad en los pacientes con SIDA fue de 34,96. En los pacientes que no tenían infección por VIH era de 37,25 años. Se puede observar en la tabla 6 y el gráfico 3, que la distribución de los grupos etarios de los pacientes sin SIDA es más homogénea, sin una diferencia significativa entre ellos. En cambio, en los pacientes con SIDA se aprecia claramente un predominio en las edades entre 20 y 59 años. Esta diferencia entre los dos grupos es estadísticamente significativa ( $p < 0,005$ )

**Tabla 7. Histoplasmosis, según centros de procedencia. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Referidos de	N	%
HUC	319	58,42
Otros Hospitales Públicos*	129	23,62
Clínicas privadas*	65	11,90
Ambulatorios y otros institutos*	16	2,93
IMT	14	2,56
Autorreferidos	3	0,54
<b>Total</b>	<b>546</b>	<b>100</b>

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

\*Ver Anexo B

No disponibles: 7

De los 546 pacientes en los que el dato estaba disponible, se encontró que 319 (57,68%) fueron atendidos en el HUC, adicionalmente a 129 (23,32%) pacientes se les realizó el diagnóstico y el tratamiento en la Sección de Micología Médica, procedentes de otros hospitales. De clínicas privadas fueron referidos 65 (11,75%) pacientes (tabla 7)

Por otra parte, 16 (2,89%) pacientes fueron referidos a la Sección de Micología Médica, de ambulatorios del MPPS, así como de otros institutos. Catorce pacientes (2,53%) fueron referidos de la consulta externa del Instituto de Medicina Tropical (tabla 7). Por último, 3 (0,54%) pacientes acudieron a nuestra Sección por haber conocido de sus servicios, sin otra referencia. En 7 casos (1,26%) el dato no se encontraba disponible (Anexo B)

De esta información se desprende que la mayoría de los pacientes (57,68%) fueron referidos del HUC, sin embargo un 23,32% provenía de otros hospitales públicos y 11,75% de clínicas privadas. (Ver anexo B)

**Tabla 8. Histoplasmosis, según zona de procedencia. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Procedencia	SIDA				Total	
	Si		No		N	%
	N	%	N	%		
Caracas	100	52,91	174	55,24	274	54,36
Miranda	18	9,52	56	17,77	99	19,64
Oriente	4	2,12	39	12,38	43	8,53
Vargas	14	7,40	17	5,40	31	6,15
Otros	28	14,81	29	9,21	57	11,31
Total	189	100,0	315	100,0	504	100,0

Oriente: Sucre 22, Anzoátegui 13, Monagas 4 y Nueva Esparta 4

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

\*No disponibles: 49

En la tabla 8 se aprecia que más de la mitad (54,36%) de los pacientes eran provenientes de la zona metropolitana de Caracas, el resto era proveniente del estado Miranda (19,64%), los estados orientales (8,53%) Sucre, Anzoátegui, Monagas y Nueva Esparta, así como de Vargas (6,15%). También se observa que la mayoría de los pacientes que provenían de los estados orientales del país, no tenían antecedente de SIDA, en el resto no hubo significancia estadística.

**Tabla 9. Histoplasmosis, según antecedente de ocupaciones de los pacientes con histoplasmosis, según el contacto o no con tierra. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Contacto con tierra	N	%
Si	176	40,5
No	259	59,5
Total	435	100,0

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

\*No disponibles: 118

P < 0,005

Cuando evaluamos la ocupación de los pacientes con histoplasmosis que acudieron a la consulta de la Sección de Micología Médica, encontramos que estas podían ser clasificadas en aquellas en las cuales el paciente refería una ocupación que implicaba el contacto con tierra y las que no tenían antecedente de contacto con tierra (ver anexo C).

En la tabla 9 se aprecia que hubo mayor número de pacientes con oficios que no involucraban contacto con tierra 259 (59,5%) que los que si tenían antecedentes de contacto con tierra 176 (40,5%). Este dato no se encontró en la historia clínica en 118 pacientes

**Tabla 10. Histoplasmosis, según el antecedente de contacto con tierra, en pacientes con y sin SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012. N: 435**

Contacto con Tierra	SIDA				Total	
	Si		No		N	%
	N	%	N	%	N	%
Si	74	46,84	102	36,82	176	40,46
No	84	53,16	175	63,18	259	59,54
Total	158	100,00	277	100,00	435	100,00

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV  
 \*No disponibles: 118 (114 con SIDA y 4 sin SIDA)  
 P< 0,005

En la tabla 10 se demuestra que en los pacientes con SIDA había menor información acerca del antecedente de ocupaciones relacionadas con el contacto con tierra (40,46%), en comparación con los que no tenían SIDA (59,54%), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Es conveniente puntualizar que el dato no se encontraba registrado en 118 pacientes (21,34% de los 553 pacientes), de los cuales 114 presentaban SIDA y 4 no. Los pacientes menores de 19 años tenían pocos registros de contacto con tierra

**Tabla 11. Histoplasmosis, según factores de riesgo de los pacientes con o sin SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012.**

Antecedente	SIDA				Total	
	Si		No		N	%
	N	%	N	%		
<b>Aves</b>	12	2,16	135	24,41	147	26,6
<b>Tabaco</b>	59	10,67	71	12,84	130	23,6
<b>Alcohol</b>	23	4,16	96	17,36	119	21,5
<b>Cuevas</b>	3	0,54	75	13,56	78	14,1
<b>Asma/alergia</b>	13	2,35	51	9,22	64	1,16
<b>Construcción / metro</b>	9	1,63	39	7,05	48	8,7
<b>Murciélagos</b>	0	0	39	7,1	39	7,1
<b>Agricultura</b>	3	0,54	24	4,33	27	4,88
<b>Drogas</b>	19	3,43	4	0,72	23	4,2
<b>Deslave</b>	1	0,18	6	1,08	7	1,26
<b>Chimó</b>	1	0,18	1	0,18	2	0,4
<b>Otros</b>	35	6,32	85	15,37	120	21,69

Algunos pacientes tenían más de un factor de riesgo.

P < 0,005

Otros: Hepatitis 20, leucemia, linfoma, mieloma 19, Cáncer 8, DM 8, antecedente de hermanos fallecidos por histoplasmosis 8, Transplante de órganos 2, Drepanocitosis 2, otras enfermedades inmunológicas 5, otras comorbilidades 30, otros antecedentes epidemiológicos 17

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

\*No disponibles: 118 (114 con SIDA y 4 sin SIDA)

Los factores de riesgo más frecuentes en los pacientes que no presentaban infección por VIH fueron el contacto con aves de corral, 135 (24,41%), seguido por consumo de alcohol, 96 (17,36%) y tabaco, 71 (12,84%). Llama la atención que dentro de una misma familia, 3 niños fallecieron por histoplasmosis. La madre también presentaba la enfermedad. Habían observado murciélagos en la habitación de los niños. (Tabla 11)

**Tabla 12: Histoplasmosis, según formas clínicas. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

<b>Formas clínicas</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Diseminada	401	72,5
Pulmonar Aguda	84	15,2
Pulmonar Crónica	68	12,3
<b>Total</b>	<b>553</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV  
P < 0,005

En la tabla 12 se aprecia que la forma clínica mas frecuente fue la diseminada, en un 72,5%, seguida por la pulmonar aguda, con 15,2% y por último la pulmonar crónica, 12,3%.

**Tabla 13. Histoplasmosis, según formas clínicas presentadas en los pacientes, según el antecedente de contacto con tierra. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Formas clínicas	Contacto con tierra				Total	
	Si		No			
	N	%	N	%	N	%
Diseminada	122	69,31	174	67,18	296	68,04
Pulmonar aguda	18	10,22	58	22,39	76	17,47
Pulmonar crónica	36	20,45	27	10,42	63	14,48
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>100</b>	<b>259</b>	<b>100</b>	<b>435</b>	<b>100</b>

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

\*No disponibles: 118 (114 con SIDA y 4 sin SIDA)

P < 0,005

En la tabla 13, en la que se analiza la relación entre las ocupaciones que implican o no contacto con tierra, con la forma clínica observada en los pacientes, se aprecia que en ambos grupos predominan las formas diseminadas (69,31% de los pacientes que tenían contacto con tierra y 67,18% de los que no tenían). Sin embargo, los pacientes que tienen forma pulmonar crónica tienen más registro de antecedentes de contacto con tierra (20,45%) que los que presentan otras formas clínicas de la enfermedad ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 14. Histoplasmosis, según formas clínicas de acuerdo a los grupos de edad. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Edad	Diseminada		Pulmonar aguda		Pulmonar crónica		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
< 19	63	16,36	30	36,14	0	0,0	93	17,38
20-59	301	78,18	48	57,83	28	41,79	377	70,47
> 60	21	5,45	5	6,02	39	58,21	65	12,15
<b>Total</b>	<b>385</b>	<b>100,0</b>	<b>83</b>	<b>100,0</b>	<b>67</b>	<b>100,0</b>	<b>535</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

\*No disponibles: 18

P < 0,005

En la tabla 14 se aprecia que la mayoría de los pacientes en el grupo etario de 20 a 59 años presentaban la forma diseminada de la enfermedad. En los pacientes mayores de 65 años, la forma pulmonar crónica fue la más frecuente ( $p < 0,005$ )

De los menores de 10 años, 47 (50,53% del total de 93 menores de 19 años) presentaron la forma diseminada, y solo 3 (3,22%) la pulmonar aguda. De los niños con formas diseminadas, uno presentaba leucemia, uno linfoma, otro anemia drepanocítica y 2, SIDA. No hubo registro en las historias datos en relación a desnutrición.

**Tabla 15. Histoplasmosis, según formas clínicas de acuerdo a la presencia o no de SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Formas Clínicas	SIDA				Total	
	Si	%	No	%	N	%
Diseminada	217	99,5	184	54,9	401	72,5
Pulmonar Aguda	1	0,5	83	24,8	84	15,2
Pulmonar Crónica	0	0,0	68	20,3	68	12,3
<b>Total</b>	218	100,0	335	100,0	553	100,0

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV  
 $P < 0,005$

En la tabla 15, en relación a la forma clínica que presentaron los pacientes, se observó que en aquellos con SIDA, todos menos 1 (217 casos) presentaron la forma diseminada de la enfermedad. Por el contrario, en los pacientes sin infección por VIH, solo 184 (54,9%) presentó esta forma. Se aprecia que 83 (24,8%) presentó la forma pulmonar aguda, de los cuales 30 (36,58%) eran menores de 19 años, 47 (57,31%) entre 20 y 59 años y 5 (6,09%) mayores de 60 años. Por último, 68 (20,3%) presentaron la forma pulmonar crónica, de los cuales 28 (41,79%) estaban entre 20 y 59 años y 39 (58,20%) eran mayores de 60 años. ( $p < 0,05$ )

**Tabla 16. Histoplasmosis, según signos y síntomas, de acuerdo a los grupos de edad. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

<b>Signos y Síntomas</b>	<b>0 a 19 N=93%</b>		<b>20 a 59 N=377%</b>		<b>&gt;60 N=65%</b>		<b>Total</b>	<b>%</b>
<b>Fiebre</b>	78	14,10	261	47,19	24	4,34	365	66
<b>Adenomegalias</b>	38	6,87	122	22,06	6	1,08	166	30
<b>Hepatomegalia</b>	21	3,79	113	20,43	3	0,54	137	24,8
<b>Esplenomegalia</b>	18	3,25	77	13,92	1	0,18	96	17,4
<b>Tos</b>	61	11,03	236	42,67	53	9,58	350	63,3
<b>Disnea</b>	52	9,40	184	33,27	50	9,04	286	51,7
<b>Expectoración</b>	29	5,24	147	26,58	42	7,59	218	38,9
<b>Cefalea</b>	20	3,61	70	12,65	5	0,90	95	16,8
<b>Trastornos de conciencia</b>	0	0	13	2,3	0	0	13	2,3
<b>Trastornos de conducta</b>	0	0	8	1,5	0	0	8	1,5
<b>Nervios craneales</b>	0	0	3	0,6	0	0	3	0,6
<b>Lesiones cutáneas</b>	11	1,99	85	15,37	5	0,9	101	18,2
<b>Mucosas, lengua y tabique nasal</b>	7	1,26	103	18,63	25	4,52	135	24,4
<b>Pérdida de peso</b>	24	4,34	148	26,76	27	4,88	199	36
<b>Diarrea</b>	3	0,54	42	7,59	0	0	45	8,1
<b>Osteoarticulares</b>	16	2,89	3	0,54	1	0,18	20	3,61
<b>Otros*</b>								

Algunos pacientes presentaban más de un signo o síntoma

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

\*Otros: ver anexo D

En la tabla 16 se aprecian los signos y síntomas más frecuentes de la histoplasmosis. Los síntomas respiratorios (tos, expectoración y disnea) se observan en mayor proporción en los pacientes mayores de 60 años. Así mismo, en este grupo etario se evidencian órganos afectados que concuerdan con la enfermedad diseminada crónica (sobre todo piel y mucosas) Por otra parte, los síntomas que demuestran enfermedad diseminada aguda (adenomegalias y hepatoesplenomegalia) son más frecuentes en los grupos de menores de 19 años y entre 20 y 59.

**Tabla 17. Histoplasmosis, según signos y síntomas, de acuerdo a a la presencia o no de SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

	SIDA				Total	
	Si	%	No	%	N	%
<b>Fiebre</b>	186	33,64	179	32,36	365	66
<b>Adenomegalias</b>	94	16,99	72	13,01	166	30
<b>Hepatomegalia</b>	98	17,72	39	7,05	137	24,8
<b>Esplenomegalia</b>	63	11,39	33	5,96	96	17,4
<b>Tos</b>	137	24,77	213	38,51	350	63,3
<b>Disnea</b>	95	17,18	191	34,53	286	51,7
<b>Expectoración</b>	108	19,52	110	19,89	218	38,9
<b>Cefalea</b>	68	12,29	27	4,88	95	16,8
<b>Trastornos de conciencia</b>	7	1,26	6	1,08	13	2,3
<b>Trastornos de conducta</b>	8	1,5	0	0	8	1,5
<b>Pares craneales</b>	2	0,36	1	0,18	3	0,6
<b>Lesiones cutáneas</b>	13	2,35	35	6,33	101	18,2
<b>Mucosas, LENGUA y tabique nasal</b>	79	14,28	38	6,87	135	24,4
<b>Pérdida de peso</b>	104	18,80	95	17,18	199	36
<b>Diarrea</b>	42	7,59	3	0,54	45	8,1
<b>Osteoarticulares</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>20</b>	<b>3,61</b>	<b>20</b>	<b>3,61</b>

Algunos pacientes presentaban más de un signo o síntoma

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

En la tabla 17 se presentan los signos y síntomas en pacientes con o sin SIDA. Encontramos que en los que presentaban esta condición, se describían más síntomas de enfermedad diseminada (adenomegalias y hepatoesplenomegalia, cefalea, lesiones cutáneas y mucosas). Sin embargo se observa un número significativo de síntomas pulmonares en estos pacientes. En los VIH negativos predominan los síntomas pulmonares.

**Tabla 18. Histoplasmosis, según manifestaciones inusuales de la histoplasmosis diseminada. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

<b>Localización</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Snc	23	4,15
Osteomuscular	20	3,61
Mastitis	7	1,26
Laríngea	6	1,08
Perforación tabique nasal	6	1,08
Oculares	4	0,72
Anemia hemolítica	1	0,18
Trompas y Ovarios	1	0,18
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>12,26</b>

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

En la tabla 18, encontramos 68 (12,26%) pacientes con manifestaciones inusuales de enfermedad, incluyendo 23 infecciones del sistema nervioso central (meningitis y absceso cerebral), 20 osteomielitis y artritis sépticas, 7 mastitis granulomatosas, 6 con afectación laríngea, 6 perforación del tabique nasal, 4 oculares (1 úlcera corneal, 2 endoftalmitis y 1 uveítis), 1 anemia hemolítica y 1 con afectación de trompas de Falopio y ovarios.

El sistema nervioso central se encontraba comprometido en 23 pacientes, de los cuales, 4 eran niños menores de 5 años, el rango de edad estaba entre los 17 días y 50 años, con un promedio de 30,65 años. En cuanto al sexo, 14 pacientes eran masculinos y 9 femeninos. En relación con la procedencia, 15 provenían de la Gran Caracas, 3 del oriente del país, 1 de Mérida, 1 de Aragua y en 3 el dato no estaba disponible. Con respecto a la epidemiología, 6 de los pacientes referían contacto con tierra, 6 con aves de corral, 3 con visitas a cuevas, 2 tenían hábitos tabáquicos y 1, hábitos alcohólicos. En relación a las comorbilidades, 1 presentaba coinfección con *Paracoccidioides spp*, el niño de 17 días tenía desnutrición, 1 con leucemia mieloide aguda, 1 con lupus eritematoso sistémico, 1 con trasplante renal, 1 con anemia drepanocítica y 2 con insuficiencia renal crónica. Ninguno presentaba SIDA. Desde el punto de vista clínico, en 17 casos hubo un cuadro clínico compatible con meningitis y 6 presentaron abscesos cerebrales. El diagnóstico micológico se realizó por examen directo del líquido cefalorraquídeo coloreado con Giemsa, en 22 casos, los cultivos fueron positivos en 3 casos y en 2 casos por biopsia con coloración de Grocott. En relación al tratamiento, se indicó en 6 pacientes, anfotericina B más itraconazol. En 4 casos, solo itraconazol, en 2, solo anfotericina B y en 11 el dato no se encontraba disponible. Con respecto a la evolución, en 10 pacientes se comprobó la mejoría, 2 pacientes murieron, en 1 se presentó recaída y en 10 el dato no estaba disponible.

**Tabla 19. Histoplasmosis, según comorbilidades en pacientes con histoplasmosis, sin SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

<b>Comorbilidades</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Hepatitis	20	19,05
Cáncer	13	12,38
Leucemias	12	11,43
Diabetes mellitus	8	7,62
Linfoma	7	6,67
Hidrocefalia	5	4,76
Otitis o sinusitis	3	2,86
Cardiopatía congénita	3	2,86
Transplante renal	3	2,86
Anemia drepanocítica	3	2,86
Insuficiencia renal	2	1,90
Herpes	2	1,90
Lupus eritematoso sistémico	2	1,90
Hipertensión arterial	2	1,90
Tuberculosis	2	1,90
Enfermedad tiroidea	2	1,90
Síndrome de Addison	2	1,90
Depresión	2	1,90
Fiebre reumática	1	0,95
Otros	12	11,43
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

Otros: Granulomatosis de Wegener, Tratamiento inmunosupresor, Mieloma múltiple, Artritis reumatoide, Síndrome de Down, Biopolímeros, Hiperémesis gravídica, Disritmia cerebral, Inmunodeficiencia primaria, Infarto miocárdico, Fractura complicada de cráneo

Varios de los pacientes que no presentaban infección por VIH tenían asociadas otras comorbilidades causantes de inmunocompromiso, tales como hepatitis, cáncer, leucemias o linfomas, inmunológicas, entre otras. (Tabla 19)

De los 218 pacientes con SIDA, 34 (15,59%) presentaban otras condiciones asociadas. De estas, 18 (8,25%) eran infecciones oportunistas relacionadas con el VIH, el resto no era relacionada (otras ITS como sífilis, herpes, hepatitis, cáncer, insuficiencia renal, hipertensión arterial y lupus eritematoso sistémico).

En lo que respecta a las radiografías de tórax disponibles en nuestros pacientes, 242 (43,76%), fueron reportadas en las historias clínicas. De estas, 18 (7,43%) fueron reportadas como normales, 158 (65,28%) como infiltrado intersticial difuso bilateral, 22 (9,09%) calcificaciones, 16 (6,61%), imágenes de condensación, 9 (3,71%) imagen nodular, 7 (2,89%) como anormal (sin especificar), 5 (2,01%) ganglios hiliares, 4 (1,65%) lesiones cavernosas, 3 (1,23%) derrame pleural.

**Tabla 20. Histoplasmosis, Muestras utilizadas en el diagnóstico. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Muestra	Total	
	N	%
Médula ósea	154	24,48
Espito	146	23,21
Sangre	88	13,99
Ganglio	55	8,74
Lavado broncoalveolar	35	5,56
Mucosa	32	5,08
Piel	29	4,61
Otros*	43	6,84
<b>Total</b>	<b>629</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

ND: no disponibles

\*Otros: ver anexo E

La muestra más utilizada para el diagnóstico de histoplasmosis fue médula ósea en 154 pacientes (24,48%), seguido por esputo en 146 (23,21%), en tercer lugar, sangre 88 (13,99%). (Tabla 20)

**Tabla 21. Histoplasmosis, Resultado del estudio micológico según las muestras utilizadas. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Muestra	Positivo		Negativo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Espito	139	95,2	7	4,8	146	100,0
Lavado broncoalveolar	34	97,14	1	2,85	35	100,0
Líquido cefalorraquídeo	43	91,49	4	8,51	47	100,0
Piel	29	100	0	0	29	100,0
Mucosa	32	100	0	0	32	100,0
Ganglio	54	98,18	1	1,82	55	100,0
Médula ósea	142	92,21	12	7,79	154	100,0
Sangre	63	71,59	25	28,41	88	100,0
Otros *	43	100	0	0	43	100,0

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

ND: no disponibles

\*Otros: ver anexo E

De las muestras evaluadas, la que demostró menor rendimiento fue la sangre, con 71,59% de positividad. El resto de las muestras demostró más de 90% de resultados positivos (Tabla 21).

**Tabla 22. Histoplasmosis, Métodos utilizados para el diagnóstico. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Método	Positivo		Negativo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Examen directo	265	99,25	2	0,75	267	100,0
Cultivo	149	62,34	90	37,66	239	100,0
Serología	163	53,79	160	52,81	303	100,0
Biopsia	163	93,14	12	6,86	175	100,0

Algunos pacientes presentaban mas de un método diagnóstico

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

En la tabla 22, relacionada con los métodos utilizados para el diagnóstico de histoplasmosis, observamos que el más utilizado fue la serología, seguido por el examen directo con coloración de Giemsa, en tercer lugar el cultivo y por último la biopsia. De estos, el que resultó tener mejor rendimiento fue la coloración de Giemsa (99,25%), seguido por la biopsia (93,14%). El cultivo (62,34%) y la serología (53,79%) fueron los métodos de menor rendimiento. Debemos acotar que muchos de los pacientes tenían más de un método diagnóstico.

**Tabla 23. Histoplasmosis, según tratamiento de los pacientes. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Tratamiento	N	%
<b>Anfotericina B</b>	165	44,23
<b>Itraconazol</b>	144	38,60
<b>Anfotericina B + itraconazol</b>	46	12,33
<b>Fluconazol</b>	8	2,14
<b>Ketoconazol</b>	2	0,53
<b>Voriconazol</b>	2	0,53
<b>Caspofungina</b>	1	0,26
<b>Sin tratamiento</b>	5	1,34
<b>Total</b>	373	100

No disponible: 180

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

En relación al tratamiento recibido por los pacientes con histoplasmosis, la mayoría de ellos (165, 44,23%) recibió solo anfotericina B, hasta alcanzar una dosis acumulada de 2 a 2,5 gr. En segundo lugar, 144 pacientes (38,60%) recibieron itraconazol como único tratamiento. Adicionalmente, 46 pacientes (12,33%) recibieron anfotericina seguida por itraconazol. Hubo 13 pacientes (3,46%) que recibieron otras drogas tales como fluconazol, ketoconazol, voriconazol y caspofungina, por desconocimiento del diagnóstico de histoplasmosis. En 180 (32,54%) de los pacientes, el dato no se encontró disponible (Tabla 23).

**Tabla 24. Histoplasmosis, según tratamiento, en los pacientes con SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

<b>Tratamiento</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Anfotericina B	138	82,63
Anfotericina B + itraconazol	16	9,58
Itraconazol	6	3,59
Fluconazol	6	3,59
Ketoconazol	1	0,59
<b>Total</b>	<b>167</b>	<b>100</b>

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

\*No disponibles: 51

P < 0,005

En la tabla 24 se aprecia que de los pacientes con SIDA, la mayoría (138, 82,63%) recibió anfotericina B. En segundo lugar, 16 (9,58%) pacientes recibieron la combinación de anfotericina B más itraconazol. En tercer lugar, 6 (3,59%) pacientes recibieron itraconazol como monoterapia. Por último, 6 (3,59%) recibieron fluconazol y 1 (0,59%) ketoconazol. En 51 pacientes, el dato no estaba disponible.

**Tabla 25. Histoplasmosis, según tratamiento, en los pacientes sin SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

<b>Tratamiento</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Itraconazol	138	66,99
Anfotericina B + itraconazol	30	14,56
Anfotericina B	27	13,10
Fluconazol	2	0,97
Ketoconazol	1	0,48
Voriconazol	2	0,97
Casposfungina	1	0,48
Sin tratamiento	5	2,42
<b>Total</b>	<b>206</b>	<b>100</b>

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV  
 \*No disponibles: 129  
 P < 0,005

En la tabla 25 se observa que de los pacientes sin infección por VIH, dos tercios recibieron solo itraconazol (138, 66,99%), mientras que el resto recibió anfotericina B sola (27, 13,10%) o combinada con itraconazol (30, 14,56%), 5 pacientes fueron reportados como “sin tratamiento”. En 129, el dato no estaba disponible

**Tabla 26. Histoplasmosis, según evolución. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

<b>Evolución</b>	<b>Total</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Mejoría</b>	225	69,87
<b>Recaída</b>	64	19,87
<b>Muerte</b>	33	10,25
<b>Total</b>	<b>322</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV  
 \*No disponibles: 231  
 P < 0,005

En la tabla 26 se analizó la evolución de los pacientes con histoplasmosis, observándose que la mayoría de los pacientes en los que el dato se encontraba disponible, mejoró con el tratamiento (69,87%), en 19,87% hubo recaída y 10,25% fallecieron. En 231 (41,77%) de los casos, el dato de la evolución no se encontraba disponible

**Tabla 27. Histoplasmosis, según evolución, de acuerdo a la presencia o no de SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Evolución	SIDA				Total	
	Si		No		N	%
	N	%	N	%		
<b>Mejoría</b>	87	71,90	138	68,65	225	69,87
<b>Recaída</b>	23	19,00	41	20,40	64	19,87
<b>Muerte</b>	11	9,09	22	10,94	33	10,25
<b>Total</b>	121	100,0	201	100,0	322	100,0

ND: 231 pacientes (97 con SIDA y 134 sin SIDA)

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

En la tabla 27 observamos que de los 322 pacientes en los cuales había información acerca de la evolución, 225 (69,87%) presentaron mejoría, 64 (19,87%) recaída y 33 (10,25%) fallecieron. No se observó diferencia en la evolución, entre los pacientes con y sin SIDA.

## Pacientes con diagnóstico de histoplasmosis y SIDA

De los 553 pacientes con diagnóstico de histoplasmosis evaluados en nuestra sección en el periodo del estudio, encontramos 218 (39.42%) historias médicas con diagnóstico de SIDA. Los datos no estaban completos en todos los casos.

**Tabla 28. Histoplasmosis, según características demográficas, carga viral y conteo de linfocitos TCD4+ en pacientes con SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Datos demográficos	No de pacientes (%)	%
Edad	34.96 (rango 5-74)	
Sexo	F: 37	16.97
	M: 181	83.03
Procedencia		
Area urbana	149	68.34
Area rural	40	18.34
No disponible	29	13.30
Alcohol	64	29.35
Tabaco	58	26.60
Ocupación conocida	152	69.72
Oficinista	33	15.13
Ama de casa	20	9.17
Agricultura	7	3.21
Construcción	23	10.55
Chofer	11	5.04
Otros	58	26.60
Ocupación no conocida	66	30.27
Promedio de carga viral copias /mL (n=65/218)	298,98 (rango <50 - >2.500.000)	
Promedio de linfocitos CD4 cel/mL (n=155/218)	79.67 (rango 0-772)	
CD4+ < 150 cel/mL (n=155/218)	92	59.35

\*algunos pacientes tenían mas de un factor

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

De los 218 pacientes con SIDA, 181 (83.03%) fueron masculinos y 37(16.97%) femeninos. El rango de edad estuvo entre 5 y 74 años, con un promedio de 34.96 años.

Encontramos que 149 (68.34%) pacientes provenían de áreas urbanas. El resto provenían de áreas rurales de todo el país. (Tabla 28).

La mayoría de los pacientes se encontraban con contajes de linfocitos CD4 bajos al momento del diagnóstico, de tal manera que 92 de 155 registros de resultados reportaban menos de 150 cel/mL y cargas virales elevadas (Tabla 28). En 16 de estos 92 pacientes, hallamos que presentaban tratamientos antirretrovirales previos, 76 eran *naïve* y en el resto, no se encontró este registro. En 174 (79.8%) casos, la histoplasmosis fue considerada como enfermedad definitoria de SIDA.

Otros factores de riesgo, tales como ocupación, consumo de alcohol y tabaquismo, no fueron estadísticamente significativos en estos pacientes (Tabla 28).

**Tabla 29. Histoplasmosis, según manifestaciones clínicas, en pacientes con SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Síntomas	No de pacientes	%
Fiebre	186	85.32
Tos	137	62.84
Perdida de peso	104	47.70
Disnea	95	43.57
Expectoración	93	42.66
Cefalea	52	23.85
Diarrea	42	19.26
Anorexia	27	12.38
Dolor abdominal	20	9.17
Vómitos	16	7.34
Dolor torácico	2	0.92

\*algunos pacientes presentaron mas de un síntoma

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

Todos los pacientes en este grupo presentaron enfermedad diseminada progresiva. Las manifestaciones clínicas que se observaron con mayor frecuencia fueron fiebre en 186 (85.32%) pacientes; tos en 137 (62.84%); pérdida de peso,104 (47.70%); disnea, 95 (43.57%); expectoración 93(42.66%); cefalea, 52 (23.85%); diarrea, 42 (19.26%); anorexia, 27 (12.38%); dolor abdominal, 20 (9.17%); vómitos, 16(7.34%) y dolor torácico, 2 (0.92%) (Tabla 29).

**Tabla 30. Histoplasmosis, según órganos afectados, en los pacientes con SIDA.  
Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

<b>Organos afectados</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>%</b>
Pulmón	137	62.84
Médula ósea	110	50.46
Hígado/bazo	94	43.12
Ganglios linfáticos	94	43.12
Piel	65	29.82
Mucosa	33	15.13
Sistema Nervioso Central	14	6.42
Pleura	3	1.38
Suprarrenales	2	0.92
Pericardio	1	0.46
Esófago	1	0.46
Ileo	1	0.46
Colon	1	0.46
Laringe	1	0.46

\*Algunos pacientes tenían más de un órgano afectado

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

Se encontraron los siguientes órganos afectados: pulmón 137 (62.84%), médula ósea 110 (50.46%) hígado y/o bazo 94 (43.12%), ganglios linfáticos 94 (43.12%), piel 65 (29.82%), mucosa 33 (15.13%), sistema nervioso central 14 (6.42%), pleura 3 (1.38%). Algunos hallazgos infrecuentes fueron 2 glándulas suprarrenales, 1 pericardio, 1 esófago, 1 íleo, 1 colon y 1 laringe (Tabla 30).

Observamos que 137 (62.84%) pacientes tuvieron manifestaciones pulmonares de la enfermedad. Estos pacientes presentaron tos 137 (62.84%), disnea 95 (43.57%), expectoración 93 (42.66%) y dolor torácico 2 (0.92%). Las manifestaciones gastrointestinales estaban presentes en 65 (29.82%) pacientes. De estos, 42 (19.26%) tenían diarrea, 20 (9.17%) dolor abdominal y 16 (7.34%) vómitos (Tabla 30).

Las lesiones en la piel se documentaron en 65 (29.82%) casos, fueron corroboradas por nuestro laboratorio por examen directo y biopsia con colorantes de Giemsa y Grocott, respectivamente.

Treinta y tres (15.13%) de los 218 pacientes tenían lesiones mucosas (Tabla 30); incluyendo dos en paladar, una perforación del tabique nasal, una celulitis postseptal como complicación de sinusitis y 2 úlceras orales. En todos ellos el diagnóstico fue establecido por coloración de Giemsa de lesiones en piel y mucosas.

En 14 pacientes se encontró afectación del SNC (Tabla 30). El diagnóstico se realizó por coloración de Giemsa del LCR. Uno de los pacientes presentó ptosis palpebral, 1 alteraciones del estado mental, 1 cambio de conducta, 1 hemiparesia, 6 cefalea. Un caso significativo presentó fiebre, tos, lesiones cutáneas, vómitos, diarrea, artritis de la rodilla y meningoencefalitis. Otro de los pacientes presentó además resultados positivos para tinta china y criptolátex, se obtuvieron dos imágenes por Tomografía Axial Computarizada, sugestivas de toxoplasmosis. Los cultivos de todos los pacientes resultaron negativos

**Tabla 31. Histoplasmosis, según comorbilidad asociada en pacientes con SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

<b>Comorbilidad</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>%</b>
Candidiasis	52	23.95
Paracoccidioidomicosis	9	4.13
Tuberculosis	8	3.67
Hepatitis B	5	2.29
Sífilis	5	2.29
Hepatitis C	4	1.83
Toxoplasmosis	3	1.37
Enfermedades malignas	3	1.37
Retinitis por CMV	3	1.37
Sarcoma Kaposi	2	0.92
Herpes zoster	1	0.46
Coccidioidomicosis	1	0.46
Aspergilosis	1	0.46
Criptococosis	1	0.46
Leishmaniasis	1	0.46

\*algunos pacientes tenían mas de una comorbilidad

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

Entre las comorbilidades asociadas, las más frecuentes fueron candidiasis 52 (23.95%), paracoccidioomicosis 9 (4.13%), tuberculosis 8 (3.67%), entre otras (Tabla 31).

Los resultados de los exámenes de laboratorio se encontraban disponibles en 17 pacientes. De estos, 38 (22,22%) reportaron pancitopenia, 88 (51.46%) leucopenia, 76 (44.44%) anemia, 57 (33.33%) trombocitopenia, 20 (11.70%) eosinofilia (sin evidencia de otras causas de esta) y 80 (46.78%) presentaron velocidad de sedimentación globular elevada. Por otra parte, 88 (51.46%) pacientes tenían elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) por encima de 400 mg/dL. De estos, 56 (32.74%) sobrepasaron los 600 mg/dL.

Las radiografías de tórax se encontraban disponibles en 89 (43.7%) de los 218 casos. En 65 de ellas (74.02%), se reportó la presencia de infiltrado reticulonodular difuso bilateral, con aspecto de neumonitis intersticial; 15 (16.85%) fueron descritas como normales. Otros hallazgos radiológicos fueron 3 imágenes de condensación, 4 imágenes paracardíacas/hiliares, 1 cavitación y 1 enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Todos estos pacientes, excepto 3, presentaron manifestaciones clínicas pulmonares.

**Tabla 32. Histoplasmosis, según diagnóstico micológico, en pacientes con SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Método diagnóstico	No de pacientes (%)			
	Positivo		Negativo	
	N	%	N	%
Wright/Giemsa	52/53	98.11	1/53	1.88
Cultivo	77/97	79.38	20/97	20.62
Serología	89/123	72.35	34/123	27.64
Biopsia† (HE, PAS, Grocott)	88/88	100,0		

HE = hematoxilina-eosina, PAS = ácido periódico de Schiff.

\*algunos pacientes tenían más de 1 método diagnóstico

†Solo se recibieron biopsias positivas para revisión. Las negativas fueron descartadas por el patólogo..

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

Los hallazgos del diagnóstico micológico se encuentran resumidos en la tabla 32. Se realizó examen directo con coloración de Giemsa en 53 muestras, tales como esputo, biopsias de piel y mucosas, médula ósea, ganglio linfático, sangre, lavado bronquial,

secreción purulenta. En las muestras positivas (52/53), se observaron levaduras intracelulares compatibles con *Histoplasma* spp,

*Histoplasma* spp fue aislado en 77 (79.38%) de 97 muestras cultivadas. Se realizó la prueba de Inmunodifusión doble en 123 pacientes; 89 (72.35%) resultaron positivas para *Histoplasma* spp. En todas las láminas coloreadas con hematoxilina-eosina, PAS y Grocott de 88 biopsias de tejido, (piel, hígado, pulmón, laringe, pleura, íleo y esófago); se observó la imagen característica de levaduras intracelulares compatibles con *Histoplasma* spp.

**Tabla 33. Histoplasmosis, según tratamiento en pacientes con SIDA. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Tratamiento	No de pacientes	%
Anfotericina B	139	63.76
Anfotericina B + itraconazol	16	7.34
Itraconazol	6	2.75
Otros (fluconazol/ketoconazol)	7	3.21
Total	218	100,0

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV  
No disponible: 50

El tratamiento fue registrado en 168 (77.06%) de los 218 pacientes. De estos, 139 (63.76%) recibieron solo anfotericina B (AMB) a la dosis de 1 mg/kg por día hasta alcanzar 2gramos acumulados. Otros 6 pacientes (2.75%) recibieron itraconazol (ITC) a la dosis de 7-11 mg/kg por día por tiempo variable, dependiendo de la respuesta individual y los efectos adversos presentados. Finalmente, 16 (31.9%) pacientes recibieron AMB a la misma dosis, hasta la mejoría, seguida por ITC (Tabla 33).

La evolución fue encontrada en 120 (55.04%) de las historias. De estas, 109 (90.83%) presentaron mejoría. Se reportaron 11 (9.16%) fallecimientos: 4 del grupo de AMB; 4 del grupo de AMB + ITC; 1 recibió fluconazol y 2 con tratamiento desconocido. De los 120, 20 (16.66%) recayeron, incluyendo 3 pacientes que presentaron 2 recaídas (Tabla 33).

## Histoplasmosis osteoarticular

De 553 pacientes con histoplasmosis, 20 (3,61%) presentaron lesiones osteoarticulares, producidas por *Histoplasma spp.* De estos, 15 eran masculinos y 5 femeninos. Las edades estuvieron comprendidas entre 3 y 61 años, con un promedio de 18,3 años (ver tabla 34).

**Tabla 34. Histoplasmosis osteoarticular, según características epidemiológicas. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

<b>Características</b>		
<b>Edad</b>	Rango 3-61 años	Promedio 18,3
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	15	75
Femenino	5	25
<b>Epidemiología*</b>		
Murciélagos	10	
Aves de corral	9	
Traumatismos	3	
Cuevas	2	
Construcciones	2	
Alergias	2	
<b>Procedencia</b>		
Oriente	7	35
Gran Caracas	5	25
Miranda	4	20
Estados Llaneros	3	15
Desconocido	1	5
<b>Signos y síntomas clínicos</b>		
<b>Locales</b>		
Dolor en cadera	12	60
lumbar	3	15
en pierna	2	10
rodilla (quiste de Baker)	1	5
codo	1	5
maxilar inferior	1	5
Dificultad para la marcha	15	75
<b>Otros *</b>		
Fiebre	6	
Tos	4	
Pérdida de peso	3	
Parestesias en MsIs	2	
Fístula	1	
Adenomegalias	1	
Disnea	1	
Expectoración	1	

\*Algunos pacientes presentaban más de un hallazgo

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

En relación a la epidemiología, encontramos que 10 de los pacientes referían contacto estrecho con murciélagos, 9 con aves de corral, 3 con traumatismos, 2 visitaron cuevas, 2 trabajaron en construcciones, 2 tenían antecedentes de alergias, 1 con hábito alcohólico acentuado. Por otra parte, 7 pacientes provenían del oriente del país (Sucre 4, Monagas 2, Nueva Esparta 1), 5 de la Gran Caracas, 4 eran procedentes de Miranda y 3 eran de estados llaneros (Barinas, Portuguesa y Cojedes) (tabla 34).

El hallazgo clínico más importante en 12 casos fue la presencia de dolor en la articulación coxofemoral y dificultad para la marcha. Uno de estos pacientes presentó una fistula. Todos estos pacientes menos uno, de 47 años, eran niños y adolescentes. En 3 casos se encontró afectación vertebral, todos adultos, dos de los cuales presentaron lesiones en L3 y L4, en el tercero la biopsia reportó lesiones granulomatosas en T11 y T12, en 2 hubo lesiones en tibia (uno de 19 y uno de 7 años), 1 en rodilla (61 años), 1 en el codo (3 años) y 1 en maxilar inferior (9 años). Entre los signos y síntomas asociados, se encontró fiebre en 6 casos, tos en 4 casos, pérdida de peso en 3, parestesias en miembros inferiores en 2, adenomegalias en 1, disnea en 1 y expectoración en 1. El paciente con afectación en la rodilla cursó con un quiste de Baker (ver tabla 34).

Se halló disponible el resultado de 7 radiografías del tórax, que en 3 demostraron un patrón de neumonitis intersticial, en dos, lesiones calcificadas, en 1 imagen de caverna y en 1 nódulo pulmonar en la base izquierda.

**Tabla 35. Histoplasmosis osteoarticular, según localización, diagnóstico y tratamiento. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

	N	%
<b>Localización</b>		
Coxofemoral	12	60
Vertebral	3	15
Tibia	2	10
Rodilla	1	5
Codo	1	5
Maxilar inferior	1	5
<b>Diagnóstico *</b>		
Giemsa	11	
Grocott	3	
Cultivo	4	
Serología	9	
<b>Tratamiento médico</b>		
Itraconazol	8	40
Anfo + itra	5	25
Itra + antitb	2	10
Anfotericina B	1	5
Anfo + antitb	1	5
Desconocido	3	15
<b>Tratamiento quirúrgico</b>		
Si	15	75
No	2	10
Desconocido	3	15
<b>Evolución</b>		
Mejoría	13	65
Recaída	3	15
Desconocido	4	20

\*Algunos pacientes presentaban más de un método diagnóstico

El diagnóstico micológico se realizó por examen directo, utilizando la coloración de Giemsa en 11 pacientes, por serología en 6, por cultivo en 4 y por biopsia con coloraciones de PAS y Grocott en 3. Las muestras utilizadas fueron: hueso en 6 pacientes, secreción purulenta en 4, líquido sinovial en 2 y tejido articular en 2. En 3 de los pacientes, se encontraron BAR en el extendido coloreado con Ziehl Nielsen. El primero, una osteomielitis vertebral y la muestra tomada fue hueso, el segundo en una artritis de cadera con secreción de fistula y el tercero, de líquido articular de la rodilla. No encontramos enfermedades inmunosupresoras en ninguno de los pacientes del estudio (ver tabla 35). El tratamiento se realizó con anfotericina B seguido por itraconazol en 6 casos, itraconazol en 8, itraconazol y antituberculoso en 2 casos y anfotericina B y tratamiento antituberculoso en 1 caso. En 3 pacientes se desconoce el tratamiento. En 15 pacientes se efectuó limpieza quirúrgica, en 2 no se realizó y en 3 se desconoce el dato. La evolución fue satisfactoria en 16, sin embargo 3 de estos pacientes presentaron recaída por discontinuar el tratamiento. En 4 se desconoce la evolución (Tabla 35).

## Histoplasmosis en pacientes mayores de 60 años

De los 553 pacientes con diagnóstico de histoplasmosis, se encontraron 65 (11,75%), mayores de 60 años.

**Tabla 36. Histoplasmosis en pacientes mayores de 60 años, según características demográficas. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Datos Demográficos	No. de Pacientes*	(%)
Sexo		
Masculino	33	(50.8)
Femenino	32	(49.2)
Edad	Promedio 68.85	Rango 60 a 86 años
Procedencia		
Area Metropolitana de Caracas	41	(63.1)
Otras areas urbanas	10	(15.4)
Areas Rurales	13	(20.0)
No disponible	1	(1.5)
Alcohólico	12	(21.5)
Fumador	33	(50.8)
Ocupación conocida	62	(95.4)
Agricultura	22	(33.8)
Ama de casa	19	(29.2)
Comerciante	8	(12.3)
Construcción	4	(6.2)
Espeleólogo	2	(3.1)
Chofer de camión	2	(3.1)
Otros*	21	(32.3)
Ocupación no conocida	3	(4.6)

\* Algunos pacientes tenían más de una ocupación o factor de riesgo

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

De los 65 casos, 33 (50.8%) eran masculinos y 32 (49,2%) femeninos. El rango de edad estuvo entre 60 y 86 años, con un promedio de 68.85. Encontramos que 41 (63,1%) pacientes provenían del área metropolitana de Caracas, 10 (15,4%) vivían en otras ciudades, 13 (20.0%) en áreas rurales en todo el país y en 1 (1,5%) el dato no se encontraba disponible. Cinco de los pacientes provenían de países europeos (4 españoles, 1 italiano), sin embargo, todos vivieron en un área endémica por varios años.

Las ocupaciones más relevantes en los pacientes del estudio fueron 22 (33.8%) agricultura, 19 (29.2%) amas de casa, 8 (12.3%) comerciantes, 4 (6.2%) constructores, 2 (3.1%) espeleólogos y 2 (3.1%) camioneros, entre otros. Siete de las amas de casa y pacientes con otras ocupaciones referían haber sido agricultores previamente. Entre los factores de riesgo encontrados, se observaron 45 (69.2%), con antecedente de contacto con aves y murciélagos; 33 (50.8%) con hábito tabáquico; 14 (21.5%) referían visitas a cuevas; 14 (21.5%) referían contacto con remociones de tierra; 12 (18.5%) con hábito alcohólico; 6 (9.2%) con enfermedades malignas y 4 (6.2%) con SIDA. Algunos pacientes tenían más de un factor de riesgo (Tabla 36).

**Tabla 37. Histoplasmosis en pacientes mayores de 60 años, según formas clínicas.**

**Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

<b>Forma Clínica</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>%</b>
Pulmonar Crónica	41	63.1
Diseminada	18	27.7
Pulmonar Aguda	6	9.2
Total	65	100

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

En este grupo de pacientes encontramos tres formas clínicas: 41 (63.1%) con enfermedad pulmonar crónica; 18 (27.7%) con enfermedad diseminada y 6 (9.2%) con enfermedad pulmonar aguda (Tabla 37).

**Tabla 38. Histoplasmosis en pacientes mayores de 60 años, según manifestaciones clínicas. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Síntomas	N*	%
Tos	53	81.5
Disnea	49	75.4
Expectoración	41	63.1
Pérdida de peso	37	56.9
Fiebre	24	36.9
Dolor Abdominal	2	3.0
Dolor torácico	2	3.0
Cefalea	2	3.0
Alteración de la consciencia	1	1.5
Hiporexia	1	1.5
Hemoptisis	1	1.5
Dolor articular	1	1.5

\*algunos pacientes tuvieron más de una manifestación clínica

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

La manifestación clínica más frecuentemente observada fue la tos, 53 (81.5%); seguida por disnea, 49 (75.4%); expectoración purulenta 41(63.1%); pérdida de peso, 37 (56.9%); fiebre en 24 (36.9%) pacientes; dolor abdominal 2 (3.0%); dolor torácico 2 (3.0%) y cefalea 2 (3.0%), entre otras (Tabla 38).

**Tabla 39. Histoplasmosis en pacientes mayores de 60 años, según órganos afectados. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

<b>Organos</b>	<b>N*</b>	<b>%</b>
Pulmones	53	81.5
Ganglios	6	9.0
Mucosa	6	9.0
Piel	4	6.0
Médula ósea	2	3.0
Hígado	2	3.0
Hígado y bazo	1	1.5
Hígado y riñón	1	1.5
Adrenales	1	1.5
Ovario /ascitis	1	1.5
Rodilla / región poplítea	1	1.5
Sistema Nervioso Central	1	1.5
Pleura	1	1.5
Sangre (anemia hemolítica)	1	1.5

\*algunos pacientes tenían mas de 1 órgano afectado

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

Se observó la presencia de la enfermedad en los siguientes órganos: 53 (81,5%) pulmones, 6 (9,0%) ganglios linfáticos, 6 (9,0%) mucosa, 4 (6,0%) piel, y 3(4,5%) hígado y/o bazo, entre otros. Llamó la atención el hallazgo de la afectación de 1 (1,5%) ovario acompañado de ascitis, 1 (1,5%) adrenales, 1 (1,5%) rodilla, 1 (1,5%) paciente con quistes renales y hepáticos, 1 (1,5%) SNC y 1 (1,5%) anemia hemolítica. (Tabla 35).

En relación a la ocurrencia de comorbilidades, en 11 pacientes (16,9%) se observó que 5 (7,7% de los 65 pacientes) tenían paracoccidioidomicosis, 4 (6,2%) SIDA, uno de los cuales también presentaba herpes zoster; 2 (3.1%) coinfecciones con micobacterias, uno de ellos con *M. tuberculosis* obtenido por cultivo del líquido sinovial de la rodilla, mientras que en el otro, se encontró una biopsia de ovario con Ziehl Nielsen positivo.

De los 4 pacientes con SIDA, 3 presentaron enfermedad diseminada y 1 enfermedad pulmonar crónica.

Otras comorbilidades observadas fueron: 3 bronquitis crónicas, 3 diabetes mellitus, 2 leucemia mieloide aguda, y 1 de cada uno de los siguientes: leiomioma hepático, adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, vasculitis y artritis reumatoide. El resto de los 41 pacientes (63.1%) no tenían comorbilidad conocida.

Se documentaron lesiones en piel en 4 (6.15%) casos, estos fueron corroborados en nuestra Sección por muestras coloreadas con Giemsa y Grocott. De estas, 1 fue en 1 paciente con SIDA, 1 con leucemia aguda y 2 no presentaban comorbilidad. Solo 6 (9.23%) de los 65 pacientes presentaron lesiones mucosas (Tabla 37). Se describieron: 1 caso de perforación del tabique nasal, 1 pólipo nasal y 4 úlceras bucales. En todos ellos, el diagnóstico fue establecido por coloración de Giemsa realizado en muestras de mucosa.

#### Hallazgos de Laboratorio

Solo en 20 pacientes se encontraron los datos de laboratorio completos. De estos, 1 presentó pancitopenia, 8 anemia, 4 leucopenia, 9 eosinofilia. De estos últimos, 1 tenía historia de alergia y tuberculosis, otro tuberculosis y los 7 restantes no tenían otra comorbilidad. Un paciente presentaba trombocitopenia y 7, elevación de VSG.

#### Radiología del tórax

Las radiografías de tórax se encontraron en 39 (60%) de los 65 casos. En 20 de ellas (51,28% de 39 pacientes), el análisis radiológico revelaba infiltrados difusos con un patrón miliar reticulonodular bilateral (patrón de neumonitis intersticial).

En 4 pacientes (10.25%), la radiografía fue descrita como anormal. En 2 (5.12%) se observaron imágenes nodulares. En 1 caso, fue descrita como normal. Este paciente tenía una lesión mucosa, pero ninguna evidencia de afectación pulmonar. Otros hallazgos interesantes fueron 3 (7.69%) pacientes con imágenes calcificadas, 6 (15,38%) con imágenes de consolidación, 1 (2,56%) bronquiolitis obliterante (BOOP), 2 (5,12%) enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

**Tabla 40. Histoplasmosis en pacientes mayores de 60 años, según diagnóstico micológico. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Método	Positivo		Negativo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Giemsa	52	98,10	1	1,90	53	100,00
Cultivo	14	50,00	14	50,00	28	100,00
Serología	8	19,50	33	80,50	41	100,00
Biopsia** (PAS, Grocott)	12	100,00	0	0	12	100,00

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

PAS = acido periodico de Schiff.

\*algunos pacientes utilizaron mas de un método diagnóstico.

\*\*solo se recibieron biopsias positivas para corroborar el diagnóstico. Las muestras negativas fueron descartadas por los patólogos.

Los resultados de las pruebas micológicas realizadas se encuentran en la tabla 40. Se realizó coloración de Giemsa en 53 (81,5%) muestras clínicas diferentes, tales como esputo, raspado de lesiones en mucosas de nariz y boca, frotis de sangre periférica, lavado broncoalveolar, liquido cefalorraquídeo, médula ósea, liquido sinovial y piel. En todas las muestras positivas, se observaron levaduras intracelulares compatibles con *Histoplasma spp.* En 14 (50%) de 28 cultivos se aisló *Histoplasma spp.* Se realizó el test de Inmunodifusión doble en 41 pacientes; 8 (19,5%) resultaron positivos para histoplasmosis. Se observaron las estructuras fúngicas en todas las coloraciones de hematoxilina-eosina, PAS y Grocott, realizadas en 11 muestras de tejido. De éstas, 4 eran biopsias de pulmón. 3 mostraron daño alveolar difuso (DAD), con formación de membrana hialina, hiperplasia de neumocitos tipo II, congestión y edema. La coloración de Grocott mostró células fúngicas en el citoplasma de los macrófagos alveolares, sugestivas de *Histoplasma spp.* Otro caso fue reportado como BOOP. En las autopsias de las 3 personas fallecidas, se corroboró el diagnóstico de DAD, ocasionado por el hongo.

#### Tratamiento y evolución

De los 65 pacientes, se registró el tratamiento en 37 (56,9%). De estos, 9 (13,8%) recibieron anfotericina B (AMB) a una dosis de 1 mg/kg al día hasta acumular 2 gramos o más si la mejoría era lenta. 25 (67,6%) pacientes recibieron itraconazol (ITC) a la dosis de 7 mg/kg al día por vía oral, en periodos variables de 6 a 24 meses, dependiendo de la respuesta individual y de los efectos tóxicos de la medicación. Finalmente, 3 (8,1%)

pacientes recibieron AMB a la dosis descrita, hasta mejorar, seguido por ITC por el mismo tiempo.

De los 37 pacientes, 28 mejoraron con el tratamiento antifúngico. Tres pacientes fallecieron: 1 que recibió fluconazol, 1 voriconazol y otro que no recibió tratamiento por retardo en el diagnóstico. Otros 6 pacientes presentaron recaídas: 5 de los cuales no culminaron la terapia y 1 en quien se desconoce el tratamiento recibido, pero la recaída fue tratada en nuestra consulta. Desafortunadamente, en 28 pacientes se desconoce la evolución.

### Manifestaciones inusuales de la histoplasmosis

De los 553 pacientes con diagnóstico de certeza de histoplasmosis de nuestro estudio, 15 (2,71%) presentaron manifestaciones poco frecuentes de la enfermedad: de ellos, en 6 (1,11%) se observaron lesiones laríngeas, en 7 (1,26%) mamarias, en 1 (0,18%) anemia hemolítica y en 1 (0,18%) afectación ginecológica.

### Histoplasmosis laríngea

A continuación se describen las características demográficas, clínicas, diagnóstico, tratamiento y evolución de los 6 casos de histoplasmosis con afectación laríngea.

**Tabla Nº 41. Histoplasmosis laríngea, según características demográficas. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Paciente	Edad	Sexo	Ocupación	Epidemiología	Lugar de nacimiento	Procedencia
1	24	F	Estudiante	Contacto con aves de corral	Caracas	Fila de Mariches
2	31	M	Técnico electricista	Desconocida	Caracas	Caracas
3	51	M	Comerciante	Aves de corral, tabaquismo, hepatitis	Caracas	Tacarigua Mamporal
4	57	M	Chofer	Desconocida	San Cristóbal	Carretera Caracas La Guaira
5	24	F	Estudiante	Desconocida	Caracas	Fila de Mariches
6	47	M	Almacenista	Aves de corral, remoción de polvo	Caracas	San Agustín

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

En relación a la tabla 41, observamos que las edades estuvieron comprendidas entre los 24 y 57 años. Se encontraron 4 hombres y 2 mujeres. En 3 de los pacientes había el antecedente de contacto con aves de corral. Llama la atención que un paciente, proveniente de San Cristóbal, presentaba coinfección con *Paracoccidioides sp.*

**Tabla 42. Histoplasmosis laríngea, según comorbilidad, clínica, diagnóstico, tratamiento y evolución. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Paciente	Comorbilidad	Otros signos y síntomas	Clínica	Diagnóstico	Tratamiento	Evolución
1	No	Tos con expectoración, disnea, disfonía, lesión en encía	Pólipo laríngeo	Giemsa, cultivo, serología	Itraconazol	Mejoría
2	SIDA	Fiebre, adenomegalias, disfagia, disfonía, Rx con patrón intersticial	Pólipo laríngeo	Biopsia y serología	Anfotericina B	Desconocida
3	No	Disfonía	Pólipo laríngeo	Giemsa y cultivo	Itraconazol	Mejoría
4	PCM	Disfonía, tos y disnea	Pólipo laríngeo	Biopsia	Itraconazol	Mejoría
5	No	Disfonía, tos con expectoración y disnea, Rx con patrón intersticial	Pólipo laríngeo	Cultivo y biopsia	Itraconazol	Desconocida
6	No	Disfagia, odinofagia y disfonía, Rx con calcificaciones	Engrosamiento cuerdas vocales; lesiones granulomatosas subglóticas	Biopsia	Itraconazol	Mejoría

PCM: Paracoccidioidomicosis

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

Con respecto a los aspectos clínicos (tabla 42), encontramos que uno de los pacientes tenía como comorbilidad infección por VIH/SIDA (con un recuento de

linfocitos TCD4 de 119 cel/ml, no recibía tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico) y otro, una Paracoccidioidomicosis.

El síntoma más importante en los 6 casos fue la disfonía, el cual fue el único presente en uno de los pacientes. En el resto se encontró disfagia en dos casos, tos con expectoración en dos, tos seca en uno, odinofagia en uno, entre otros. Se hallaron disponibles los resultados de 4 radiografías del tórax, que demostraron patrón intersticial en 2 casos y calcificaciones en 1. En el paciente con afectación única de la laringe, la radiografía estaba dentro de límites normales.

Al realizar la laringoscopia, se observó en 5 casos la presencia de pólipos laríngeos, y en 1 caso, el engrosamiento de las cuerdas vocales y lesiones granulomatosas subglóticas.

El diagnóstico micológico se realizó por biopsia en 4 pacientes, por cultivo en 3 y por serología en 2. El examen directo, utilizando la coloración de Giemsa, fue positivo en 2 casos. En algunos pacientes, se realizó más de un estudio.

El tratamiento utilizado fue a base de itraconazol por vía oral en 5 casos. En el paciente con infección VIH/SIDA, se indicó anfotericina B. En 4 pacientes que acudieron a consultas sucesivas, la evolución fue satisfactoria; en los otros dos, donde se incluye el paciente con SIDA, se desconoce la evolución.

### **Histoplasmosis mamaria**

De los 553 pacientes con diagnóstico de certeza de histoplasmosis, se encontraron 7 (1.26%) pacientes femeninas con lesiones mamarias producidas por *Histoplasma spp.*

**Tabla 43. Histoplasmosis mamaria, según características demográficas. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Paciente	Edad	Ocupación	Antecedentes Epidemiológicos	Lugar de nacimiento	Procedencia
1	30	Hogar	Contacto con Aves de corral, murciélagos	Caracas	Los Teques
2	38	Obrero	Tabaquismo	El Tigre	El Tigre
3	35	Secretaria	Tabaquismo, reducción mamaria	Valera	Caracas
4	25	Hogar	Aves de corral	Anzoátegui	Anzoátegui
5	52	Costurera	Aves de corral, agricultura	Táchira	Táchira
6	30	Hogar	Aves de corral, alcoholismo	Caracas	Guarenas
7	44	Hogar	Cuevas, linfoma en remisión, jardinería	Valencia	Caracas

Las edades estuvieron comprendidas entre los 25 y 52 años. (Tabla 43). En relación con la epidemiología, encontramos que cuatro de las pacientes referían haber tenido contacto estrecho con aves de corral, una con murciélagos, una con antecedente de haber trabajado en agricultura, una con visita a cuevas y linfoma de Hodgkin en remisión; dos tenían hábitos tabáquicos y una con hábito alcohólico acentuado. Una paciente refirió como antecedente importante una cirugía de reducción mamaria, seis meses antes del inicio de los síntomas

Por otra parte, dos de las pacientes eran procedentes del estado Anzoátegui, dos del estado Miranda, dos de Caracas y una de Los Andes. Todas fueron referidas a la Sección de Micología Médica de nuestro instituto después de que se descartaron los diagnósticos de malignidad, tuberculosis y otras micobacteriosis.

**Tabla 44. Histoplasmosis mamaria, según clínica, diagnóstico, tratamiento y evolución. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012**

Paciente	Otros signos y síntomas	Clínica	Diagnóstico	Tratamiento	Evolución
1	Disnea	Absceso	Giemsa, cultivo, biopsia	Itraconazol, quirúrgico	Mejoría
2	No	Secreción, Mastitis	Giemsa	Itraconazol, quirúrgico	Mejoría
3	Disnea	Mastitis, secreción	Giemsa	Itraconazol, quirúrgico	Mejoría
4	Adenomegalias axilares	Mastitis	Giemsa cultivo	Itraconazol, quirúrgico	Mejoría
5	No	Mastitis	Biopsia	Itraconazol, quirúrgico	Mejoría
6	Adenomegalias axilares	Mastitis, Secreción	Biopsia	Itraconazol, quirúrgico	Mejoría
7	Absceso occipital, cervical, mama y esternal	Absceso mama	Biopsia de ganglio, Giemsa de secreción	Desconocido	Desconocida

Fuente: Registro de historias clínicas, Sección de Micología Médica, IMT-UCV

El hallazgo clínico más importante en los siete casos fue la presencia de signos inflamatorios. Se encontró secreción en tres casos, disnea en dos, adenomegalias en tres y absceso en dos de ellas (Tabla 44). En tres casos se hallaron radiografías del tórax, de las cuales dos demostraron un patrón intersticial y otra, una lesión calcificada en la base del pulmón derecho.

El diagnóstico micológico se realizó por examen directo, utilizando la coloración de Giemsa en cinco pacientes, mediante cultivo del microorganismo en dos casos y por biopsia en cuatro de ellos. Las biopsias reportaron mastitis lobulillar crónica granulomatosa; Inflamación crónica con reacción gigantocelular de tipo cuerpo extraño, sin evidencia de malignidad.

El tratamiento quirúrgico fue realizado en seis de las pacientes, combinado con el uso de itraconazol por vía oral, durante al menos tres meses. La evolución fue satisfactoria en seis de las pacientes. En una paciente no encontramos datos de tratamiento ni evolución.

### **Anemia hemolítica**

Se presenta a continuación el caso de un paciente con histoplasmosis y anemia hemolítica

#### Caso clínico

Paciente masculino de 70 años de edad, natural de Caracas, procedente del estado Barinas, con antecedente de tabaquismo y hábitos alcohólicos acentuados, quien refirió trabajo en granja de gallinas 15 días antes del inicio de los síntomas, caracterizados por malestar, astenia, disnea progresiva, ictericia y pérdida de peso. El examen físico reveló hepatoesplenomegalia. Consultó a hematólogo quien realizó el diagnóstico de anemia hemolítica (pancitopenia, Coombs directo positivo y aumento de bilirrubina a expensas de la indirecta). Se realizó Rx de tórax, encontrando patrón reticulonodular difuso, con calcificaciones en ambas bases pulmonares. La TAC de tórax reportó nódulo en base pulmonar derecha, con compromiso pleural y alveolitis intersticial. Se realizó biopsia del nódulo, encontrándose levaduras compatibles con *Histoplasma* spp, infiltrado inflamatorio linfo-histiocitario intenso con mínima reacción granulomatosa y extensa calcificación distrófica de la lesión. La serología (inmunodifusión doble) fue negativa. Se encontraba en tratamiento con prednisona a dosis descendente. Se indicó itraconazol, el cual cumplió durante 6 meses, con desaparición de los síntomas y normalización de los parámetros de laboratorio.

### **Histoplasmosis ginecológica**

Paciente femenina de 74 años, consultó por presentar historia de seis meses con pérdida de peso de 10 kg y aumento de volumen abdominal. Antecedentes personales: hipertensión arterial, hábito tabáquico desde temprana edad, depresión reactiva. Además refirió limpieza reciente de un local con abundantes excretas de palomas. Vivió en una granja avícola (de gallinas ponedoras) en la infancia. La tomografía axial computarizada abdomino-pélvica demostró abundante líquido libre en cavidad. La radiografía de tórax mostró neumonitis intersticial y un nódulo pulmonar a nivel del quinto arco intercostal anterior izquierdo. La prueba de tuberculina resultó en una induración de 25 mm de

diámetro. Hemoglobina 10.5, proteína C reactiva 4.7. Los marcadores tumorales y ELISA para VIH resultaron negativos, la prueba de VDRL fue no reactiva. La laparoscopia abdominal demostró ascitis; se tomó muestra de peritoneo, ovario, apéndice y epiplón, reportando hallazgos de anatomía patológica compatibles con inflamación crónica, granulomas no necrotizantes, células epitelioides, células gigantes e hiperplasia mesotelial, sin evidencias de malignidad.

Por este motivo es referida a nuestra sección con sospecha de enfermedad granulomatosa de origen micótico. Se revisaron las láminas de la muestra del ovario, coloreadas con Grocott, evidenciándose levaduras compatibles con *Histoplasma spp.* Se inició tratamiento con itraconazol con mejoría parcial. Por este motivo se revisaron las láminas coloreadas con Ziehl Nielsen, encontrando bacilos ácido-resistentes (BAR). Se confirma coinfección por *Histoplasma spp* y *Mycobacterium spp* y se añade el tratamiento antituberculoso, con evolución satisfactoria.

## DISCUSIÓN

La histoplasmosis representa una de las micosis endémicas más importantes en Venezuela, así como en muchos otros países<sup>7-9</sup>. Por esta razón, los médicos deben ser conscientes de los síndromes clínicos que causa y tomar ventaja de los datos epidemiológicos presentes en el paciente, que sugieran factores de riesgo para contraer la infección, tales como actividades o profesiones que exponen a los pacientes a sitios con movilización de tierra, enriquecida con excrementos de aves y murciélagos, entre otros mamíferos, que pueden estar contaminados por *Histoplasma spp.* Además, los clínicos deben estar familiarizados con el uso y limitaciones de las pruebas diagnósticas disponibles actualmente para las enfermedades fúngicas<sup>1,8,9,64,66</sup>. Por tal motivo, decidimos realizar el estudio de las características más importantes de esta enfermedad en nuestro país, tomando como referencia los pacientes evaluados en la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela.

En el periodo entre 1994 y 2012, observamos un número creciente de casos de histoplasmosis en esta Sección, principalmente provenientes del Hospital Universitario de Caracas (57,68%), así como de otros centros asistenciales del área metropolitana y otras ciudades (42,32%). Este hallazgo es consistente con otros informes de la literatura nacional e internacional, que describen a la histoplasmosis como una enfermedad emergente, la cual en años anteriores se observaba principalmente en áreas rurales y que en la actualidad se describe en zonas urbanas <sup>7-9,64</sup>.

El aumento de casos de esta entidad tiene varias explicaciones. Por una parte, la epidemia de VIH/SIDA, los avances en la tecnología médica, sobre todo los trasplantes de órganos, el uso de drogas inmunosupresoras, tales como esteroides, citostáticos y antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, entre otras. Por otra parte, los cambios climáticos ocurridos en los últimos años, así como fenómenos naturales (deslaves, terremotos, entre otros) y también por grandes remociones de tierra, ocasionadas por construcción de vías ferroviarias o complejos habitacionales. Por último, la migración de aves y murciélagos de su nicho ecológico natural, por desplazamiento de éstos debido a la deforestación de terrenos cercanos a las ciudades <sup>9,15,56,60,78-80</sup>.

En lo que respecta a la edad, se observó que la mayoría de los casos se encontraron entre los 20 y 49 años. Esto tiene relación con la presencia de un alto número de pacientes con infección por VIH/ SIDA. También se observó un número no despreciable de casos en niños (17,4%) y en personas mayores de 60 años (12,1%). Estos datos coinciden con reportes realizados previamente por otros autores, en donde se determina que entre las edades más susceptibles de adquirir esta micosis se encuentran los niños y ancianos <sup>9,15,17,37,65, 81</sup>.

Uno de los aspectos que buscamos en las historias, pero no se encontraba registrado fue la presencia de desnutrición en los niños, ya que se conoce la relación que existe entre esta micosis y la desnutrición. Como caso anecdótico, el único paciente que encontramos con registro de esta condición fue un niño de 17 días de nacido, que falleció. Este factor predisponente, en la actualidad muy relevante dada la crisis social y económica por la que atraviesa Venezuela, juega un papel muy importante en la falta de una adecuada respuesta inmune ante la infección, que se suma a la ya inmadura respuesta que poseen los niños, en especial los lactantes y preescolares <sup>17</sup>.

De los pacientes del estudio, 177 (32,2%) fueron femeninos y 372 (67,8%) masculinos. No se encontró registrado el dato en 4 pacientes. Ha sido ampliamente descrito que esta entidad predomina en hombres más que en las mujeres. En años anteriores, se pensaba que el hombre trabajaba la tierra con mayor frecuencia que la mujer, por lo que se encontraba más expuesto al hongo. Con el tiempo se observó que la mujer trabajaba en el campo tanto como el hombre. Estudios posteriores demostraron que la presencia de la hormona 17 OH- $\beta$ -estradiol es un factor protector en la mujer premenopáusicas, debido a que la misma se une a receptores que posee la pared del hongo, inhibiendo la transformación de moho a levadura, paso indispensable para la patogenicidad del agente <sup>1,10,60</sup>.

En tal sentido, es importante resaltar que en la histoplasmosis existe una relación entre la edad y el sexo. En nuestro estudio observamos un mayor número de pacientes masculinos en todos los grupos etarios hasta los 59 años, principalmente entre los 20 y 49 años, debido entre otras causas a que estos son los que presentan mayor ocurrencia de coinfección con VIH/SIDA <sup>9,15,64,82</sup>. En cuanto a las mujeres, también encontramos un predominio en ese grupo de edad, debido posiblemente a la misma coinfección. Adicionalmente, es posible que esto sea debido a los antecedentes de ocupaciones relacionadas con el contacto con tierra, tabaquismo, estrés y malnutrición, factores muy importantes en nuestro país hoy en día.

En los mayores de 60 años, se encuentra un número similar de casos en hombres y mujeres. Esto puede ser explicado por la disminución, en la época de la menopausia, de la hormona antes mencionada. Otro factor que contribuye es la inmunosenescencia, debido al deterioro de la respuesta inmune a medida que el ser humano envejece, haciéndolo más susceptible a las infecciones, lo cual ocurre igual para hombres y mujeres. También en este grupo de edad juega un papel preponderante la malnutrición y otros factores sociales <sup>81</sup>.

En relación a la ocupación, se agruparon las personas en dos categorías, aquellos que referían oficios con un claro contacto con tierra (40,5%), y los que no tenían este antecedente (59,5%). Desafortunadamente, en 118 (20%) pacientes el dato de la ocupación no se encontraba registrado en la historia clínica. Esto pone en evidencia que el interrogatorio de los antecedentes epidemiológicos en los pacientes con síntomas respiratorios o generales no siempre es bien llevado a cabo por el médico, pasando por alto información importante para la sospecha de la enfermedad, si tomamos en cuenta

que Venezuela es una zona altamente endémica para la histoplasmosis<sup>7,31,60,74,83</sup>. En tal sentido, creemos conveniente recalcar los antecedentes epidemiológicos más importantes a ser tomados en cuenta a la hora del interrogatorio: ocupaciones como agricultura, construcción (ingenieros, arquitectos, obreros, remodeladores y restauradores) de vías ferroviarias y complejos habitacionales, visitas a cuevas, contacto con aves y murciélagos, así como otros mamíferos, técnicos de aire acondicionado, hábitos acentuados tabáquicos y alcohólicos, asmáticos con infecciones respiratorias, entre otros. En todos los estados de Venezuela se han diagnosticado casos de histoplasmosis, no obstante, existen estudios epidemiológicos donde se demuestra que algunos estados presentan mas prevalencia que otros, tales como Distrito Capital y los estados Miranda, Zulia, Sucre, Vargas, Monagas, Carabobo, Guárico, Yaracuy, Trujillo y Táchira<sup>31,40</sup>.

La mayoría de nuestros pacientes procedían de Caracas (54,4%) y los estados cercanos, tales como Miranda (19,6%) y Vargas (6,2%). Llama la atención el número de pacientes provenientes del oriente del país (8,53%). Es bien conocido por estudios realizados anteriormente, la alta prevalencia de la histoplasmosis en estas zonas<sup>9,31,37,40</sup>.

Es indispensable precisar que la histoplasmosis, al igual que otras enfermedades granulomatosas tales como tuberculosis y paracoccidioidomicosis, presenta una etapa de latencia, por lo que muchas veces no es posible establecer si se trata de una primoinfección o de una reactivación. Por este motivo es importante determinar el entorno del paciente desde su infancia, lo cual ayudará a dilucidar cómo adquirió la enfermedad. De allí la relevancia de obtener correctamente los datos epidemiológicos<sup>1,7,9,61</sup>.

En la naturaleza, *Histoplasma spp* crece en suelos que contienen abundantes cantidades de nitrógeno y fosforo, asociado ésto a lugares con excrementos parcialmente descompuestos de palomas, guacharacas, gallinas, guacamayas, zamuros, murciélagos y quizás de otros animales (perros, gatos, caballos, cerdos), por lo cual es posible encontrarlo en gallineros, cuevas, agujeros de árboles y en los llamados “ambientes abiertos”, los cuales son zonas asociadas igualmente a las excretas de aves y murciélagos. En este tipo de ambiente juega un papel determinante la desecación y la diseminación de los aerosoles infectantes por el viento. Dado que el hongo se puede encontrar hasta 15 cm por debajo del suelo, las grandes remociones de tierra también volatilizan las conidias, poniendo en riesgo a constructores, trabajadores que participan en la construcción de obras del Metro y de amplios complejos habitacionales, así como las personas que viven o se desenvuelven alrededor de estas zonas. Desde el punto de vista

epidemiológico es importante porque puede aclarar el origen de brotes epidémicos urbanos<sup>6,8,9,37,40,84,85</sup>.

*Histoplasma spp* también requiere de condiciones especiales de temperatura, humedad y precipitaciones. Por esta causa, se ha señalado que pertenece al grupo de las micosis de distribución geográfica, entre las cuales se encuentran también la paracoccidioidomycosis y la coccidioidomycosis, entre otras. Las condiciones para su desarrollo son: temperatura entre 22 y 29° C, humedad de 67 a 87% y un promedio de precipitación anual de 1000mm<sup>1,6,40,74</sup>. Cuando se alteran estos ambientes, las conidias se volatilizan y pueden viajar varios kilómetros. Los seres humanos y otros animales se infectan por inhalación de las microconidias y fragmentos de hifas libres en el ambiente. Se ha descrito también la transmisión transplacentaria, traumática por accidente laboral en laboratorios de diagnóstico y por vía digestiva. En relación a esto, en este estudio se encontró el caso de una familia en la cual tanto la madre como los 3 hijos presentaron la enfermedad. Los 3 hijos fallecieron por esta causa. La disyuntiva que se presenta es si los hijos se infectaron por la vía transplacentaria o como consecuencia del medio ambiente en el que habitaban<sup>1,56,86</sup>.

Llama la atención que de 78 (14,1%) pacientes con antecedente de visita a cuevas, 30 (38,46%) fueron estudiantes de una institución académica que acudieron a la cueva “Alfredo Jahn” y presentaron la forma pulmonar aguda de la enfermedad. Uno de ellos ameritó cuidados intensivos. Está descrito que el enrarecimiento del aire en grutas, cuevas y minas obliga al individuo a hacer inspiraciones profundas que condicionan el ingreso de un gran inóculo. Los brotes epidémicos se han relacionado con actividades que alteran el nicho ecológico y la formación de aerosoles del hongo, tales como movimientos telúricos, limpieza de locales abandonados, tala de árboles, construcciones de viviendas y sistemas ferroviarios, recolección de guano, minería y la espeleología, entre otras. Una exposición repetida a cantidades abundantes de conidias en ambientes cerrados puede resultar letal, mientras que las exposiciones moderadas provocan infecciones de gravedad variable, que dependen de la naturaleza de la inmunidad del individuo (desnutrición, inmunocompromiso, inmunosenescencia)<sup>1,8,15,37,81</sup>.

*Histoplasma spp* es un microorganismo con gran capacidad de producir infección, pero de baja patogenicidad y virulencia, por lo que no es tan frecuente la enfermedad en personas inmunocompetentes, salvo que exista exposición a un inóculo masivo de conidias<sup>1,8,37,40</sup>.

En relación a las formas clínicas de la histoplasmosis, en este estudio se encontró que los pacientes con infección por VIH/SIDA en un 99,54% presentaron la forma diseminada de la enfermedad, tal como se reporta en la literatura nacional e internacional revisada. Solo uno de ellos presentó una forma pulmonar aguda. Este paciente mostraba un contaje de CD4 mayor de 200 cel/ml, comportándose como inmunocompetente<sup>8,15,87,88</sup>.

Por otro lado, los que no tenían infección por VIH/SIDA u otra condición de inmunosupresión, mostraron predominantemente formas pulmonares (aguda o crónica) (en un 45,06%), tal como ya ha sido descrito anteriormente. Las formas pulmonares, pueden ser leves, simulando una gripe; moderadas, asemejando una neumonía atípica, con pocos signos físicos y con radiología variable, y la forma grave, se caracteriza por su severidad, con imagen radiológica típica y cuando se presenta en grupos de individuos expuestos al mismo foco de infección, el diagnóstico se simplifica, tal como sucedió con nuestros pacientes provenientes de la cueva Alfredo Jahn<sup>53,54,87</sup>.

Los pacientes sin infección por VIH que presentaron infección diseminada (un 54,90%) fueron predominantemente los niños, ancianos e inmunosuprimidos. Es de hacer notar que 93 de estos pacientes con enfermedad diseminada tenían estados de inmunocompromiso, tales como leucemias, linfomas, cáncer, condiciones inmunológicas, entre otros, coincidiendo con los estudios realizados previamente que describen que la histoplasmosis es usualmente subclínica, excepto en pacientes inmunocomprometidos, tales como los enfermos de SIDA, con enfermedades hemato-oncológicas, receptores de transplantes de órganos, desnutridos, lactantes, escolares, embarazadas y ancianos<sup>9,14,15,17,81,88,89</sup>.

Encontramos interesante que los niños menores de 10 años en su mayoría presentaron infección diseminada. Está descrito que los niños menores de 4 años frecuentemente presentan esta forma clínica, debido a las condiciones del sistema inmune en ellos. También en los niños menores de 10 años pueden ocurrir enfermedades inmunosupresoras, en nuestros casos, 1 tenía linfoma, 1 leucemia, 2 SIDA y uno anemia drepanocítica. Generalmente en nuestro país, la condición que prevalece es la desnutrición, sin embargo este dato no se encontraba en las historias revisadas. Otra condición que predispone a las formas diseminadas es la presentación de infecciones agudas pulmonares con el antecedente de un inóculo masivo. Esto, en caso de no ser diagnosticado a tiempo puede evolucionar hacia la diseminación, empobreciendo el pronóstico en estos niños<sup>17,37</sup>. Esto se puso en evidencia durante una epidemia de 10

escolares en la población de Casanay, Estado, Sucre, en la cual el niño que recibió la mayor cantidad de inóculo falleció, a pesar de que era bien nutrido, estuvo 3 meses consultando a médicos por insuficiencia respiratoria. El diagnóstico se realizó tardíamente. Consideramos que si se hubiera efectuado a tiempo, esto podría haberse evitado<sup>40</sup>.

Por otro lado, en los lactantes se observó un predominio de la forma diseminada de la enfermedad y en los escolares, de la forma pulmonar aguda, la cual frecuentemente es confundida por los médicos, con neumonía adquirida en la comunidad. Estos datos coinciden con lo reportado en la literatura<sup>14,17,37,40</sup>.

De los 218 pacientes con SIDA, 34 (15,59%) presentaban comorbilidades. De estas, 18 (8,25%) eran infecciones oportunistas relacionadas con el VIH, de resto no eran relacionadas. Varias de estas entidades eran infecciones de transmisión sexual, como sífilis, hepatitis, herpes. Es sabido que teniendo el mismo modo de transmisión del VIH, son frecuentes en estos<sup>90</sup>.

En lo que respecta a las radiografías de tórax disponibles en nuestros pacientes, 43,76% fueron reportadas en las historias clínicas. De estas, 7,43% fueron descritas como normales y 65,28% como infiltrado intersticial difuso bilateral. Otras manifestaciones menos frecuentes fueron calcificaciones, imágenes de condensación, imagen nodular, ganglios hiliares. Estos hallazgos radiográficos son similares a los reportados en la literatura<sup>42,54,60,91,92</sup>. La mayoría de las veces, los hallazgos son inespecíficos, sin embargo la frecuencia de enfermedad intersticial, especialmente en los pacientes con infección por VIH/SIDA, eleva el nivel de sospecha para el diagnóstico de la enfermedad.

Cabe resaltar que en 4 (1,65%) se encontraron lesiones cavernosas y en 3 (1,23%), derrame pleural. Estas imágenes son muy similares a las observadas en los casos de tuberculosis, por lo que con frecuencia se confunden ambas enfermedades, retardando el diagnóstico y el manejo adecuado de la micosis<sup>19,31</sup>.

En casi la mitad de nuestros pacientes, 48,28%, el diagnóstico se realizó a través de la observación microscópica de la muestra con coloración de Giemsa y en un 64% por biopsia de tejido, ganglio linfático o médula ósea, entre otros. El examen directo de las muestras clínicas, con las coloraciones de Giemsa o Wright-Giemsa y Gomori-Grocott, puede facilitar el diagnóstico rápido de pacientes con histoplasmosis. La literatura

revisada, especialmente la más reciente, refiere que la observación cuidadosa de las láminas con coloraciones especiales para hongos por un personal bien entrenado es la forma más rápida y eficaz de realizar un diagnóstico temprano y certero. En estas láminas se evidencian levaduras intracelulares de 2 a 5 micras de diámetro, compatibles con *Histoplasma* spp, en la mayoría de las muestras estudiadas, aunque sean escasas en los tejidos. En algunos de nuestros pacientes, este fue el primer resultado que recibieron, lo cual permitió el tratamiento precoz y la mejoría rápida. Esto ha sido descrito anteriormente<sup>8,29,40,66,93-95</sup>.

El cultivo ha sido por muchos años el método de confirmación para el diagnóstico de las micosis sistémicas. Sin embargo, en el presente estudio, *Histoplasma spp* fue aislado en un 43,21% de las muestras cultivadas. Algunas explicaciones para esto pueden ser, entre otras, que muchos de los pacientes con SIDA se encontraban ya en tratamiento antifúngico cuando las muestras fueron tomadas. En el caso de las muestras de LCR, se requiere una cantidad importante para la recuperación del hongo. Por estas razones, es conveniente utilizar diferentes métodos para mejorar la calidad del diagnóstico<sup>29,66,96</sup>.

Por otra parte, el retardo en el diagnóstico, causado por lo largo de la espera para recibir el resultado del cultivo puede repercutir en una peor evolución del paciente, sobre todo en los casos más severos. Por este motivo, es necesaria la formación de profesionales que se dediquen a la micología, con énfasis especial en la observación microscópica de láminas coloreadas, poco frecuente en nuestro país, con el fin de agilizar el diagnóstico y de esta manera instaurar un tratamiento oportuno y así evitar muertes innecesarias.

En relación al estudio con el método de inmunodifusión doble, se observa que la respuesta serológica en los pacientes con SIDA no siempre es positiva, o es débilmente positiva, sobre todo en las etapas más avanzadas de la enfermedad, debido a que en estos pacientes la producción de anticuerpos se encuentra alterada. A pesar de la inmunosupresión, en este estudio, encontramos serología positiva en más de la mitad, en un 53,79% de los pacientes. Resultados similares fueron reportados en 2003 por Wheat et al y en 2005 por Leimann et al<sup>29,97</sup>.

El título de anticuerpos tiende a disminuir posterior a la recuperación de la enfermedad, pero persiste en los pacientes con infección progresiva crónica. En el test de inmunodifusión, las H precipitinas desaparecen en los siguientes 6 meses después de la infección, tanto en pacientes tratados como en aquellos con infección autolimitada en el

paciente inmunocompetente. En algunos individuos, las H precipitinas pueden persistir por años. El significado de los títulos de anticuerpos fluctuantes o persistentemente elevados no se conoce, así como el efecto del tratamiento en la variación de estos títulos. En consecuencia, no existe suficiente sustento científico para basar las decisiones terapéuticas en esta información<sup>1,96-100</sup>. Sin embargo, algunos de nuestros pacientes en los que se logró el test de Inmunodifusión en el seguimiento, mostraron disminución de títulos o no-reactividad, coincidiendo con la remisión de los síntomas. Resultados similares fueron sugeridos por Albornoz en 1985<sup>11</sup> y VargasMontiel<sup>26</sup> en 1997. En nuestra experiencia, el tratamiento debe ser continuado por 2 meses después de la negativización de la prueba de Inmunodifusión, para garantizar el éxito terapéutico.

El test de Inmunodifusión es altamente específico, si son utilizados los reactivos estandarizados, suero antigénico de control y el medio de difusión adecuado. Por su simplicidad, confiabilidad y costo-beneficio, este test puede ser utilizado en cualquier institución, mientras se obtiene el resultado del cultivo. En caso de ser positivo, acorta considerablemente el tiempo de inicio del tratamiento<sup>99</sup>. Su desventaja es su baja sensibilidad, por lo cual, una prueba negativa no descarta la enfermedad.

La prueba de detección de antígenos urinarios es útil en histoplasmosis diseminada y en la forma pulmonar crónica. En nuestro país no disponemos de esta técnica<sup>8,100,101</sup>.

Por otro lado, las pruebas de biología molecular no se encuentran disponibles en nuestro país, sin embargo, en los países en donde sí se encuentran, no están bien estandarizadas para el diagnóstico de histoplasmosis. Aunque existen publicaciones que sugieren que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es útil para el diagnóstico, el papel de ésta es incierto<sup>8,102</sup>. Por otra parte, la detección de antígenos de galactomananos puede ser positiva en los fluidos corporales en pacientes con esta enfermedad, por lo cual se puede utilizar como método rápido de diagnóstico. Este método fue diseñado para el diagnóstico de aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedades hematológicas, sin embargo en países endémicos como el nuestro, pueden confundirse ambos diagnósticos, debido a que esta glicoproteína se encuentra en la pared de todos los hongos. Además, debemos hacer la acotación de que la aspergilosis en Venezuela no es una enfermedad muy frecuente.

El tratamiento de la histoplasmosis depende del estado clínico e inmunológico del paciente, así como de su edad. En general, en el huésped inmunocompetente la forma

pulmonar es autolimitada, por lo que muchas veces no se diagnostica y no recibe tratamiento. En los casos en donde se presentan manifestaciones pulmonares moderadas a severas, o extrapulmonares, la infección debe ser tratada. El paciente inmunocomprometido debe recibir tratamiento en todos los casos. En nuestro estudio, la anfotericina B fue la droga más utilizada, y está reportada en la literatura como el antifúngico más efectivo en histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA o severamente enfermos, lo cual se reafirma en nuestra investigación<sup>1,9,15,62,88</sup>. Itraconazol es la droga de elección para el tratamiento en pacientes inmunocompetentes con enfermedad leve a moderada. Debe utilizarse la combinación de ambas drogas cuando se desea obtener un efecto sinérgico. Hoy en día, se acepta el uso inicial de anfotericina B en los pacientes más graves, seguido por un cambio a itraconazol cuando existe mejoría, para el tratamiento a largo plazo<sup>59,62,70,103,104</sup>.

Existen en el mercado imidazólicos nuevos, tales como posaconazol y ravuconazol, que parecieran ser más efectivos y menos tóxicos para el tratamiento de esta enfermedad, aunque hacen falta más estudios para corroborar esto. Tampoco hemos tenido la oportunidad de utilizarlos, por no haber llegado al país<sup>105,106</sup>. Ketoconazol es una droga bastante efectiva, sin embargo con efectos tóxicos importantes. Se ha constituido en una alternativa en estos momentos de crisis económica en el país. Fluconazol y voriconazol han demostrado no ser tan efectivos como itraconazol<sup>8</sup>. En caso de no haber más alternativa, deben usarse en altas dosis.

En relación a la evolución de los pacientes con histoplasmosis, lamentablemente por las características de la Sección de Micología Médica, no fue posible hacer el correcto seguimiento en el 41,77% de ellos, ya que posterior al diagnóstico, volvieron a sus centros de origen a cumplir tratamiento y seguimiento. De los 322 pacientes en los que se realizaron controles posteriores, observamos un 41,77% de mejoría, 11,57% de recaídas y 5,97% de muertes. Cifras estas muy similares a las reportadas en la literatura<sup>1,8,17,64</sup>.

## **Histoplasmosis y SIDA**

Con el desarrollo de la epidemia de SIDA, la histoplasmosis ha llegado a ser, en muchos países, una enfermedad fúngica frecuente y severa<sup>1,7,60,83</sup>. En Venezuela, la prevalencia

de VIH/SIDA, reportada en 2014 por el Ministerio de Salud, era de 0.56% en la población general, alcanzando a 5% en pacientes de alto riesgo, especialmente hombres que tienen sexo con hombres<sup>107</sup>. En nuestros datos, encontramos una alta proporción de coinfección con VIH/SIDA e histoplasmosis, 39.42%, similar a otros reportes. Aunque existen pocos estudios sobre este tema, es evidente que en años recientes la asociación entre histoplasmosis y VIH/SIDA en áreas endémicas se ha tornado en un problema importante<sup>7,83,108-112</sup>, sobre todo en los países del Caribe<sup>7,108</sup> y suramérica<sup>17,88</sup>. En otros países, como Estados Unidos y en Europa., la infección por *Pneumocystis jiroveci* es mas frecuente.

En este sentido, en nuestro país, García et al en 1989 y Merheb et al, en 1991, encontraron en protocolos de autopsias, 52% y 74,4% respectivamente, de coinfección con VIH e *Histoplasma* spp.<sup>113,114</sup>. Más tarde, Dos-Santos et al, en 2006, reportaron 75.4% de esta coinfección, también en protocolos de autopsia<sup>115</sup>. De nuevo, Mata et al, en 2008, encontraron que de 158 pacientes con histoplasmosis, 53 (33.5%) tenían SIDA<sup>9</sup>. Estos estudios aún siguen estando vigentes.

No tenemos datos en relación a la prevalencia de histoplasmosis en pacientes con infección por VIH/SIDA en nuestra sección, debido al hecho de que muchos de estos pacientes son referidos solo para diagnóstico micológico, y los datos sobre el VIH no están completos. En particular es difícil determinar coinfecciones en estos pacientes. En nuestros casos, todos con diagnóstico de histoplasmosis, se encontró que candidiasis (23.95%) fue la coinfección más frecuente, seguida por paracoccidiodomicosis (4.13%) y tuberculosis (3.67%). Esto contrasta con literatura reciente en Colombia que reporta tuberculosis 70%, seguido por neumocistosis y criptococosis 13%.<sup>82</sup>

Otros estudios en la literatura venezolana parecieran subestimar el diagnóstico de la infección, reportando los pacientes como síndrome de desgaste orgánico, neumocistosis o tuberculosis. Esta situación también es referida en otros países como Guyana Francesa<sup>7,116</sup>.

En este estudio, encontramos que la mayoría de los pacientes, 68.34%, provenían de áreas urbanas, especialmente el Área Metropolitana de Caracas<sup>9</sup>. Como ya hemos mencionado, en años anteriores, esta enfermedad era considerada predominante en áreas rurales, relacionada a las ocupaciones agrarias y a bajo estatus socioeconómico<sup>117</sup>.

Sin embargo, *Histoplasma spp* ha sido aislado en la tierra en el área urbana de Caracas<sup>5</sup> en donde han ocurrido recientemente modificaciones ecológicas relevantes<sup>1,60</sup>.

La mayoría de los individuos se infectan durante la infancia, por exposición exógena. Más adelante, factores predisponentes, como la infección por VIH/SIDA, u otras condiciones inmunosupresoras, pueden causar enfermedad sintomática. En estos pacientes, no es posible asegurar si la enfermedad es debida a una nueva infección o a la reactivación de una antigua<sup>62</sup>.

De nuestros pacientes, 155 (71,1%) presentaban contaje de CD4+ por debajo de 150 cel/mL. De estos, 16 (10,32%) tenían historia de tratamiento antirretroviral (TARV) previo. En un estudio realizado por Pérez-Lazo et al en Perú en 2017 se determinó que los pacientes estudiados presentaron un promedio de CD4 de 65 cel/mm<sup>3</sup> y 25.9% recibía TARV al momento del diagnóstico de histoplasmosis<sup>88</sup>.

No se pudo establecer la adherencia al TARV de los mismos. Se ha determinado que la mala adherencia al tratamiento está relacionada con la ocurrencia de recaídas de histoplasmosis<sup>120</sup>. Consideramos relevante que la mayoría de nuestros pacientes eran naïve en relación al TARV en el momento del diagnóstico de histoplasmosis, probablemente debido al retardo en el diagnóstico de la infección por VIH. En nuestro país, para el momento de realizar este trabajo, el acceso al tratamiento había mejorado, sin embargo en la actualidad la realidad es otra. Los pacientes no tienen conciencia de la importancia del inicio precoz del TARV, la buena adherencia y el control médico regular. Aun actualmente los pacientes son diagnosticados con infección por VIH cuando ya presentan infecciones oportunistas, y el contaje de CD4+ es bajo. En nuestro caso, de los datos que pudimos recoger, al menos en 79.8%, la histoplasmosis fue considerada como enfermedad definitoria de SIDA. Idealmente el TARV debe ser iniciado antes de que ocurra el inmunocompromiso. Con esto se reversa el defecto inmune, reduciendo la posibilidad de desarrollo de histoplasmosis y otras infecciones oportunistas. Los pacientes que reciben TARV tienen menos riesgo de desarrollar histoplasmosis diseminada, aun con contajes bajos de CD4+. Es interesante que existen algunos reportes de pacientes con histoplasmosis que han mejorado sin tratamiento antifúngico, solo con TARV<sup>7,120,121</sup>. Esto podría ser explicado, no solo por la reconstitución inmunológica, sino también por un efecto directo del ARV sobre el hongo<sup>122</sup>.

Otro aspecto importante que recientemente se ha encontrado es el hecho de que en pacientes inmunosuprimidos, el inicio del TARV produce una reconstitución inmune que pone de manifiesto las enfermedades oportunistas que se encuentran latentes en ellos, tales como la histoplasmosis y tuberculosis. Esto se ha denominado Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica (SIRI).

En relación con las manifestaciones clínicas, en esta cohorte, al igual que los hallazgos reportados por otros autores, casi todos los pacientes presentaron enfermedad diseminada progresiva, con signos y síntomas inespecíficos, tal como ocurre en otras infecciones oportunistas en el curso del VIH/SIDA<sup>12,123,124</sup>. Tal como lo reportan revisiones publicadas, los síntomas más comunes son fiebre, tos y pérdida de peso, en la mayoría de los casos descritos. También son importantes disnea, expectoración y manifestaciones gastrointestinales<sup>7,9,60,62,107,111, 120,125,126</sup>.

En relación a los órganos más afectados en la mayoría de nuestros pacientes, fueron pulmón, hígado y bazo, ganglios linfáticos, piel y mucosas, sistema nervioso central, osteoarticulares y gastrointestinales. De hecho, cualquier órgano puede estar comprometido, debido a la diseminación hematógena y linfática, a través del sistema retículo-endotelial, vía macrófagos parasitados. En este sentido, el SIDA ha ayudado a redefinir el espectro de la enfermedad que se presenta en la histoplasmosis diseminada<sup>64,82,124-127</sup>.

Por otro lado, el examen físico frecuentemente no es relevante, excepto por las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. En un estudio llevado a cabo por Dos Santos et al<sup>115</sup>, se encontró, en 71 autopsias realizadas en pacientes con SIDA, que 53 (74,65%) de ellos presentaban hallazgos compatibles con histoplasmosis, con compromiso de diferentes órganos, como pulmones, hígado, bazo, ganglios linfáticos, glándulas suprarrenales, médula ósea y tracto gastrointestinal, entre otros. Esto constituye la mejor evidencia de la condición de diseminación de esta enfermedad, causando diferentes manifestaciones<sup>82,111,114,115,123,128</sup>.

De los datos de laboratorio disponibles, encontramos que la leucopenia fue el hallazgo más relevante (51.46%), seguido por anemia (44.44%) y trombocitopenia (33.33%). Solo 22.22% presentó pancitopenia. Es de hacer notar que 11.70% presentaron eosinofilia, sin evidencia de otra patología subyacente; no tenemos explicación para este hecho. De los pacientes del estudio, 46.78% tenían velocidad de sedimentación globular elevada.

Adicionalmente, 32.74% de los pacientes presentaron LDH por encima de 600 mg/dL. Las pruebas de laboratorio en general no son específicas, aunque es bien conocido que las revisiones sobre el tema describen anemia, leucopenia, y trombocitopenia. Todas estas citopenias, y el aumento de LDH a más del doble del valor normal, se ven con frecuencia en pacientes con SIDA e histoplasmosis, y han sido asociadas a mal pronóstico<sup>60,109,111,123,129,130</sup>.

Las manifestaciones pulmonares se observaron en 62.84% de los pacientes. La información acerca de la radiografía de tórax se encontraba disponible solo en 89 (43.7%). La mayoría de las imágenes 65 (74,02%) mostraron un infiltrado reticulonodular difuso; 15 (16.85%) fueron descritas como normales, similar a los reportes de otros autores encontrados en la literatura<sup>60,91,113,130</sup>. Dos Santos et al, demostraron afectación pulmonar en 20,3% de 120 autopsias de pacientes con SIDA<sup>115</sup>.

Entre las comorbilidades asociadas, es notable que 9 (4.13%) pacientes presentaban coinfección con *Paracoccidioides brasiliensis*, demostrada por examen directo, serología y/o cultivo. La asociación entre histoplasmosis y paracoccidioidomicosis ha sido descrita previamente en la literatura<sup>115,131</sup>. Las condiciones que predisponen a los pacientes a padecer histoplasmosis son probablemente las mismas que para paracoccidioidomicosis. Se ha propuesto que ambos hongos probablemente comparten el mismo habitat<sup>131</sup>.

En relación al diagnóstico micológico encontramos, en 53 muestras observadas con coloración de Giemsa, 98.11% positivas, incluyendo 4 muestras de piel, 3 frotis de sangre periférica y 5 extendidos de médula ósea. Los cortes de biopsia coloreados con Grocott, evaluadas en nuestro laboratorio, todos resultaron positivos, incluyendo 15 muestras de piel. El examen microscópico directo de las muestras clínicas, coloreadas con Giemsa y Grocott, puede facilitar el diagnóstico rápido de los pacientes con histoplasmosis. En la revisión minuciosa de las láminas con coloraciones especiales para hongos, realizada por personal entrenado, se pueden observar levaduras compatibles con *Histoplasma spp*, aunque se encuentren escasas en el tejido. En algunos casos, el primer resultado que se informa a los pacientes es el del examen directo, lo cual permite el inicio precoz del tratamiento. Esto ha sido descrito en estudios previos<sup>9,113</sup>.

Obtuvimos en nuestro estudio 79.38% de cultivos positivos para *Histoplasma spp*. Este método ha sido por mucho tiempo el que confirma el diagnóstico de histoplasmosis. El crecimiento del hongo es lento, puede tardar hasta 4 semanas, causando en

oportunidades retardo en el diagnóstico. Esto puede conllevar a una evolución tórpida o el fallecimiento del paciente<sup>9,29</sup>. En relación a la serología, obtuvimos 72.35 % de resultados positivos por el test de inmunodifusión doble, similar a otros reportes<sup>9,29,62,113</sup>. La respuesta serológica en los pacientes con SIDA puede ser negativa o débilmente positiva, sobre todo en las etapas más avanzadas de la enfermedad, por alteraciones en la producción de anticuerpos<sup>123</sup>. Sin embargo, a pesar de que muchos de nuestros pacientes se encontraban profundamente inmunosuprimidos, muchos de ellos presentaron pruebas positivas. Esto puede ser explicado por la posibilidad de que presentaran más una reactivación endógena que una infección nueva aguda sintomática, esto ha sido discutido previamente<sup>9,29,97</sup>. Todos los métodos descritos para el diagnóstico de histoplasmosis tienen un porcentaje de falsos negativos. Por esta razón, es conveniente utilizar diferentes métodos para aumentar la probabilidad de obtener un diagnóstico correcto<sup>9,29</sup>.

El tratamiento fue registrado en 77.06% de los pacientes del estudio. De estos, 63.76% recibieron solo AMB, 2.75% recibieron ITC. Finalmente, 7.34% pacientes recibieron AMB, seguido por ITC. AMB es la droga recomendada para el tratamiento de la histoplasmosis en pacientes con o sin SIDA, que requieran hospitalización. En nuestro estudio, observamos que los pacientes que recibieron AMB sola o en combinación con ITC evolucionaron satisfactoriamente. ITC es la droga de elección para el tratamiento de pacientes que no se encuentran severamente enfermos o con afectación del sistema nervioso central. No recomendamos fluconazol, ya que su eficacia es menor en el tratamiento de esta patología<sup>9,59,104,127</sup>.

El tratamiento ideal para esta enfermedad en los pacientes hospitalizados, es iniciar anfotericina B hasta la estabilización del paciente, seguido por itraconazol por tiempo prolongado. Sin embargo, durante los años del estudio hubo periodos en los cuales no era sencillo encontrar itraconazol, por esta razón, se administraba a los pacientes anfotericina B hasta llegar a 2,5 gramos acumulados y luego 50 miligramos a la semana, ambulatoriamente, hasta tener más de 200 cel/ml de CD4+. Hoy en día, se recomienda mantener el tratamiento al menos hasta tener más de 150 cel/ml<sup>120,132</sup>.

Hubo algunas limitaciones en el estudio que requieren consideración. Los datos no estuvieron completos, en vista de ser retrospectivo y hay una cantidad significativa de información que no estaba registrada en las historias clínicas de los pacientes. Los estudios de carga viral y CD4+ no se encontraban en todas las historias ni se registraron

con la regularidad requerida, por lo que no tenemos una idea exacta del estatus de los pacientes. Adicionalmente, no conocemos las causas de recaídas o de muerte.

Finalmente, creemos que en nuestro país, así como en cualquier país en el que la histoplasmosis sea endémica, los clínicos deben considerar el diagnóstico de esta enfermedad cuando evalúan pacientes con o sin SIDA que se presenten con síntomas sistémicos como fiebre, manifestaciones pulmonares, cutáneas o mucosas, gastrointestinales o del sistema nervioso central, así como pruebas de laboratorio alteradas, tales como citopenias, elevación de reactantes de fase aguda o enzimas hepáticas<sup>108,121,132,133</sup>. A esto se añade la investigación de los antecedentes epidemiológicos. Así mismo, los médicos deben familiarizarse con el uso y las limitaciones de los métodos diagnósticos disponibles para las enfermedades fúngicas. Resaltamos la importancia de la alta frecuencia de histoplasmosis como enfermedad definitoria de SIDA en Venezuela y otros países del Caribe.

### **Histoplasmosis en el sistema nervioso central**

La verdadera incidencia de la afectación del sistema nervioso central (SNC) en la histoplasmosis diseminada es difícil de determinar. Sin embargo, Wheat et al<sup>84</sup> entre otros, reconocieron manifestaciones del SNC en 5%–10% de los casos con enfermedad progresiva diseminada<sup>8,9,134</sup>.

No se conoce aún la razón por la cual el hongo llega al sistema nervioso central. La forma más frecuente de la infección es la meningitis crónica, la cual se observa en pacientes inmunocomprometidos, por ejemplo en pacientes con SIDA, en donde no hay evidencia documentada de infección pulmonar primaria hasta en un 50% de los casos. En cambio, en inmunocompetentes se han descrito histoplasmosomas y abscesos cerebrales. En estos pacientes es frecuente la forma indolente e inespecífica de la enfermedad, con síntomas vagos que hacen difícil sospechar el diagnóstico, en cambio se confunde con cuadros gripales de origen viral. Esto aunado a la baja sensibilidad de las pruebas micológicas, resulta en un gran porcentaje de casos no diagnosticados que terminan en enfermedad crónica, con elevada morbilidad y mortalidad. Esta última se estima entre 11 y 100% con

un promedio de 25%, aun en pacientes con tratamiento agresivo. El absceso cerebral ocurre en 10 - 20% de los casos.<sup>135,136</sup>

Por lo general, esta forma de histoplasmosis comienza con un cuadro respiratorio febril, acompañado con tos y poca expectoración, pérdida de peso, anemia y leucopenia<sup>135,136</sup>.

Las manifestaciones neurológicas más comunes son cefalea de intensidad progresiva y fiebre prolongada, comportándose como una meningitis crónica. Los signos incluyen convulsiones, trastornos cognitivos o mentales y de los nervios craneales, con una evolución similar a la de la tuberculosis<sup>137</sup>.

También se puede presentar en forma de tumores (histoplasmosomas) y abscesos cerebrales, entre otros. Por este motivo, ante estas evidencias, el médico, ayudado por los datos epidemiológicos, debe sospechar la presencia de histoplasmosis<sup>1,9,22</sup>.

En este estudio, 23 (4,15%) pacientes presentaron compromiso del SNC, incluyendo meningitis y absceso cerebral. Sin embargo, llama la atención que en 43 (7,77%) pacientes se encontró la morfología del hongo en el examen directo del LCR, a pesar de que 20 de ellos no presentaron signos y síntomas neurológicos relacionados con la enfermedad. En 13 (2,3%) casos se encontraron trastornos de conciencia, en 8 (1,5%), trastornos de conducta y en 3 (0,6%), afectación de pares craneales.

Los parámetros del líquido cefalorraquídeo en los casos de meningitis observados en nuestros pacientes, fueron similares a aquellos que se encuentran frecuentemente en otros tipos de meningitis crónica, tales como en tuberculosis u otras micosis profundas diseminadas, tales como criptococosis, paracoccidioidomicosis y coccidioidomicosis, entre otras, en las cuales estos hallazgos son inespecíficos<sup>1,98,139</sup>.

Como dato interesante, en dos de los casos el hongo fue detectado al momento de cambiar el sistema de derivación ventrículo-peritoneal, debido a la obstrucción repetida y no explicada del dispositivo. En ambos casos la opción terapéutica utilizada fue inicio con anfotericina B, continuado con itraconazol, evolucionando favorablemente. Con frecuencia el diagnóstico no es sospechado, lo cual conduce a una infección crónica no tratada que resulta en la necesidad de colocar una derivación para aliviar la presión intracraneal.

Es nuestra opinión que la meningitis crónica con hidrocefalia puede representar la forma inicial de presentación de la histoplasmosis en estos pacientes. La disfunción de la derivación ventricular causada por *Histoplasma spp.* ha sido documentada en algunas ocasiones<sup>141</sup>; sin embargo, pareciera ser mas frecuente de lo que se piensa<sup>9</sup>.

El diagnóstico precoz de la histoplasmosis del SNC requiere un alto grado de sospecha. El hongo debe ser buscado en distintas muestras. En el examen directo con Giemsa del LCR y de la secreción purulenta del absceso cerebral, es posible demostrar la presencia del hongo. También puede ser útil la inmunodifusión doble, la cual resulta positiva en los pacientes inmunocompetentes, así como el cultivo. Se ha descrito que esta última prueba tiene baja sensibilidad, requiriéndose un volumen alto de al menos 10cc de LCR para aumentar la probabilidad de aislamiento del hongo, por lo que debe estar acompañada por otros métodos diagnósticos<sup>137-142</sup>.

El tratamiento se realiza con anfotericina B hasta alcanzar una dosis acumulada de al menos 2 gramos, iniciando precozmente el itraconazol para un mejor seguimiento. Es de hacer notar que, al igual que la anfotericina B, el itraconazol no atraviesa la barrera hematoencefálica, sin embargo son efectivas en esta forma clínica debido a su capacidad de depositarse adecuadamente en los tejidos, incluyendo meninges y resto del tejido cerebral. No se recomienda el uso de fluconazol, ya que el hongo no posee una buena sensibilidad a esta droga, provocando fallas en el tratamiento. En el caso de que no exista otra opción, se deben utilizar altas dosis del mismo<sup>142-144</sup>.

En pacientes inmunocompetentes con antecedentes epidemiológicos positivos, con o sin patología pulmonar, con signos neurológicos inexplicables, como meningitis crónica o lesiones parenquimatosas de etiología desconocida, debe sospecharse esta enfermedad, particularmente si se han descartado otras infecciones como criptococosis y tuberculosis.

### **Histoplasmosis Osteoarticular**

La infección de huesos y articulaciones, incluyendo artritis séptica, osteomielitis y espondilodiscitis de etiología fúngica es una entidad poco común. A la luz de nuestros

conocimientos, existen pocos reportes de esta enfermedad, tanto en la literatura nacional como en la internacional.

Los hongos que pueden provocar esta afección en seres humanos incluyen *Candida spp*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma spp* entre otros. Está descrito que pueden producir infecciones osteoarticulares en personas previamente sanas (5% a 10%), siendo la infección por *Histoplasma spp* una manifestación infrecuente de la forma diseminada de la histoplasmosis<sup>1,26,145,146</sup>.

Los 20 casos con diagnóstico de histoplasmosis que se presentaron con lesiones osteoarticulares constituyen el 3.61% de los 553 analizados. Estos datos concuerdan con los revisados en la literatura universal<sup>1</sup>. De nuestros pacientes, 15 eran masculinos y 5 femeninos. La histoplasmosis es descrita con más frecuencia en pacientes masculinos<sup>1</sup>. Las edades estuvieron comprendidas entre los 3 y 61 años, con un promedio de 18,3 años. Esta entidad se observa con más frecuencia en las edades tempranas de la vida, principalmente lactantes y preescolares, así como en personas en edades avanzadas, por la inmunosenescencia<sup>17,22,81</sup>.

Llama la atención que 7 pacientes provenían del oriente del país. Es bien conocido que esta zona es altamente endémica de histoplasmosis. Sin embargo, las zonas norte y central también son endémicas. Se ha encontrado histoplasmosis en todos los estados de Venezuela.<sup>9,28,37</sup>

En relación a la epidemiología, encontramos que los pacientes referían antecedentes importantes, los cuales son factores de riesgo conocidos para la adquisición de la enfermedad.<sup>8,9,37</sup>

El hallazgo clínico más frecuente fue la presencia de dolor en la articulación coxofemoral y dificultad para la marcha. Esto fue notorio en los pacientes más jóvenes. Entre las osteomielitis, la de localización pélvica afecta generalmente a niños en edad escolar y adolescentes, supone el 1-11% de las osteomielitis en algunas series. Estas suelen ser de origen hematógeno. El cuadro clínico es de dolor abdominal mal localizado, o dolor en caderas, glúteos y región lumbar. No suele presentarse con fiebre, y en la exploración se encuentra limitación en la movilidad de las caderas, dificultad para la marcha y cojera. Puede afectarse cualquier hueso, siendo el más frecuente el ilion, probablemente por estar muy vascularizado. En general, el diagnóstico suele retrasarse por su clínica y

localización atípicas, y muchos niños son erróneamente diagnosticados de apendicitis o artritis séptica de cadera.<sup>156</sup>

La enfermedad ocurre en 1 a 5 % de los pacientes con histoplasmosis y se acompaña de una forma destructiva de osteomielitis y artritis. Se describe que a menudo se presenta de una forma indolente. Puede ocurrir como parte de un proceso multisistémico o en forma aislada, como resultado de una diseminación hematógica, inoculación directa por una fuente exógena (trauma, cirugía, entre otras) o por extensión directa desde un foco adyacente. Con la infección diseminada, el organismo a través de la sangre, ataca la articulación o el hueso, desde el foco primario. El sitio metastásico preciso depende de factores concernientes al patógeno y al huésped<sup>147-149</sup>. Aunque virtualmente cualquier articulación puede estar afectada, se ve con más frecuencia en grandes articulaciones, que soportan el peso del cuerpo, tales como las caderas, las rodillas y la columna lumbar<sup>150,151</sup>.

Con respecto a la fisiopatología de esta entidad, pueden ocurrir diversas reacciones que varían desde la inflamación crónica hasta la supuración con formación de granulomas. Es muy posible una oclusión de los vasos sanguíneos por el hongo y las células inflamatorias, lo cual resulta en una necrosis del tejido. Sigue una inflamación de la membrana sinovial, los leucocitos polimorfonucleares liberan enzimas con destrucción de la superficie articular. La liberación de citoquinas conduce a la lisis del hueso con destrucción de las trabéculas óseas y la matriz, produciéndose inhibición de la síntesis del colágeno. Segmentos del hueso desvascularizado forman secuestros. Al contrario de la osteomielitis bacteriana, en la infección fúngica se puede formar nuevo hueso en etapas más tardías de la enfermedad. Estos eventos son muy similares a los que ocurren en la tuberculosis osteoarticular<sup>62,147-152</sup>,

Al examen físico, los hallazgos más frecuentes son la limitación funcional, dolor a la presión, déficit neurológico de grado variable, aumento de volumen, eritema y supuración. La infección crónica puede conducir a la formación de abscesos y fistulas. La enfermedad progresa lentamente, dando lugar a retardo en el diagnóstico. Además, la ausencia de hallazgos de laboratorio característicos y la falla en sospechar al hongo como patógeno potencial, así como la dificultad de realizar un diagnóstico de certeza por lo laborioso del abordaje de los tejidos afectados, puede conducir a que muchos pacientes sean diagnosticados tardía o erróneamente<sup>147</sup>.

Las afecciones osteoarticulares causadas por *Histoplasma spp*, cuando se presentan cursan de manera insidiosa y el diagnóstico es difícil de realizar<sup>147-149</sup>. No se sabe si el hallazgo de una lesión focalizada extrapulmonar necesariamente representa enfermedad progresiva; sin embargo, la mayoría de los investigadores piensa que debe ser considerada como tal y el tratamiento debe hacerse como si se espera una progresión<sup>119</sup>. Las lesiones focales ocurren predominantemente en la enfermedad leve a moderada, se acompañan frecuentemente de necrosis central y son responsables de lesiones destructivas que se manifiestan como úlceras gastrointestinales y orofaríngeas, lesiones focales adrenales, compromiso de las meninges, endocarditis y lesiones osteoarticulares<sup>119,156,157</sup>, tal como hemos observado en nuestros pacientes.

La radiografía simple es habitualmente el estudio inicial por imágenes, pero su especificidad y sensibilidad son muy bajas y generalmente no muestra hallazgos precoces; los resultados negativos no excluyen la presencia de la infección. El gammagrama óseo en tres fases es sensible (87% a 98%) y específico (91% a 100%) para la detección de infección, pero en pacientes con patologías óseas subyacentes, la especificidad de esta técnica se reduce. La sensibilidad de la tomografía computarizada (TC) es más alta pero carece de especificidad. No es una modalidad diagnóstica primaria y es menos útil que las imágenes por resonancia magnética (IRM). Las IRM son sensibles, específicas y precisas (96%, 94% y 92%, respectivamente) y constituyen el método de elección, especialmente para la espondilitis.<sup>153</sup>

Para el diagnóstico etiológico es de gran utilidad obtener una muestra directamente del tejido afectado, comprobando la existencia del patógeno mediante examen micológico: coloraciones especiales (Giemsa y Grocott), cultivo y serología. En el examen histológico se observa la presencia de granulomas y la morfología del hongo en la muestra de hueso, de membrana sinovial o de líquido articular. El material se puede obtener por punción guiada por imágenes o por abordaje abierto del hueso o articulación. El cultivo se realiza en los medios especiales para hongos (Sabouraud, lactritmel). En relación a la serología, esta es una prueba muy específica pero poco sensible, por lo cual la presencia de falsos negativos la hace poco útil para un diagnóstico adecuado<sup>147,148,154,155</sup>.

La artritis periférica puede afectar también otras articulaciones como son el codo, la muñeca, el tobillo, el hombro, las articulaciones costocondrales o cualquier otra articulación. El cuadro típico es una monoartritis crónica con signos mínimos de inflamación, por lo que es frecuente el retardo en el diagnóstico. En ocasiones, puede

haber dos articulaciones afectadas o la presencia de quiste de Baker, tal como observamos en uno de nuestros pacientes<sup>22</sup>.

La columna vertebral parece ser un lugar de predilección ya que es una zona donde persiste una importante proporción de médula roja con abundante irrigación. La importancia de la detección temprana de las infecciones raquídeas es bien conocida. Las evaluaciones radiológicas han ganado importancia en el diagnóstico y monitoreo del tratamiento de todas las infecciones que afectan las vértebras. Dos criterios principales: la presencia de imágenes características y el aislamiento del organismo causal a partir de la sangre o del sitio afectado son esenciales para el diagnóstico<sup>147</sup>.

En nuestros 3 casos reportados, llamó la atención que las vertebras afectadas eran las ultimas dorsales (T11 y T12) y en 2 casos, las lumbares (L3 – L4). Esto pareciera tener relación con el hecho de que estas vertebras son las que soportan el peso del cuerpo<sup>158</sup>.

Sea cual fuere la articulación o hueso afectado, el proceso evoluciona de manera insidiosa con dolor, aumento de volumen, atrofia muscular y deterioro funcional, en los cuales la presencia de granulomas es característica, ocurriendo lesiones similares a las de la tuberculosis y otras micosis como paracoccidiodomicosis, coccidiodomicosis y esporotricosis. Estos agentes también pueden causar tenosinovitis y bursitis<sup>156-159</sup>.

En los pocos estudios que hemos encontrado en la literatura universal y nacional, la osteomielitis y artritis de las grandes articulaciones, son las más reportadas. Con menos frecuencia se ven afectados otros huesos del cuerpo, como es el caso de nuestros pacientes con osteomielitis en la tibia y en el maxilar inferior<sup>10,160</sup>.

En relación al hallazgo de comorbilidades, en 3 de los pacientes, se encontraron bacilos acidorresistentes en el extendido coloreado con Ziehl Neelsen. El primero, una osteomielitis vertebral y la muestra tomada fue hueso, el segundo por secreción de fistula en una artritis de cadera y el tercero, de liquido articular de la rodilla. Se ha descrito la coinfección de *Histoplasma spp* con *M. tuberculosis*, principalmente en pacientes con SIDA, sin embargo también hay casos reportados en pacientes sin inmunocompromiso conocido<sup>22</sup>.

En nuestro estudio no encontramos enfermedades inmunosupresoras evidentes ni desnutrición, en ninguno de los pacientes evaluados, hecho que ha sido reportado en la literatura universal<sup>161</sup>.

En el diagnóstico micológico de los casos estudiados, se evidenció que el examen directo, mediante el uso de coloraciones especiales como Giemsa, PAS y Grocott, fue una de las herramientas más útiles. En 3 de los pacientes, se encontraron bacilos acidorresistentes en el extendido coloreado con Ziehl Neelsen. El diagnóstico se basa, por una parte en los métodos directos que permiten la visualización de las levaduras en las lesiones (tejido óseo, articular, líquido sinovial o secreción de las fistulas) y el cultivo de las dos fases de *Histoplasma spp*, además de los estudios histopatológicos que certifican la invasión tisular y, por otra parte tienen gran utilidad los métodos inmunológicos que incluyen la utilización de pruebas serológicas para la detección de anticuerpos en los enfermos que mantienen la respuesta inmune humoral intacta y las técnicas para evidenciar antígeno polisacárido de *Histoplasma spp* en orina o suero y aún en LCR. Los métodos moleculares han comenzado a utilizarse en algunos centros, para detectar ADN fúngico en distintas muestras clínicas a través de pruebas de PCR que aún no están estandarizadas<sup>162</sup>.

Es importante comentar que en los pacientes evaluados, para obtener un diagnóstico certero, la clave más importante fue el dato epidemiológico, el cual aunado a la clínica, brindó un alto índice de sospecha para dirigir los pasos hacia la búsqueda del hongo.

Según la experiencia adquirida con el manejo de estos pacientes, hemos establecido que el tratamiento médico debe iniciarse con anfotericina B, acumular una dosis de 1 gramo y luego continuar con itraconazol hasta completar al menos un año. Sin embargo esto no fue posible en todos los pacientes, debido a que algunos procedían del interior del país y debieron ser tratados con itraconazol oral. A pesar de esto, la mayoría evolucionó satisfactoriamente.

Después de un año con itraconazol, se realizó el tratamiento quirúrgico, tanto en los pacientes con lesiones de la cadera, como en vertebras lumbares, con evolución satisfactoria.

El diagnóstico diferencial de la enfermedad osteoarticular por hongos debe realizarse, con la monoartritis tuberculosa, con otros hongos, tales como *Candida spp*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, entre otros, así como enfermedades no infecciosas, entre ellas las autoinmunes y las neoplasias<sup>145-148</sup>.

En un país endémico como el nuestro, cuando se presenta un niño o adolescente, así como un adulto mayor, con dolor en la cadera y limitación para la marcha, de lenta evolución, es importante pensar en histoplasmosis.

### **Histoplasmosis en pacientes mayores de 60 años**

En las últimas dos décadas, se ha observado un aumento progresivo en la incidencia de histoplasmosis en personas mayores de 60 años, debido a los avances en la tecnología médica, incluyendo el transplante de órganos, esquemas de quimioterapia para el cáncer y terapia biológica, entre otros, los cuales son utilizados corrientemente en estos pacientes, así como la desnutrición y la depresión, las cuales en nuestro país son cada vez más frecuentes. Estos factores se unen a la predisposición natural debido a la inmunosenescencia.<sup>15,77,81,163-165</sup>

El límite para asegurar que una persona es de edad avanzada no ha sido bien definido, ya que el envejecimiento es un proceso continuo, variable entre las personas. También es conocido que la inmunosenescencia es multifactorial, influenciada por parámetros ambientales y genéticos. La mayoría de los estudios epidemiológicos prospectivos que se encuentran en la literatura definen a la población de edad avanzada como el grupo de personas mayores de 60 o 70 años, o inclusive mayores.<sup>81,163,164,166,167</sup> La edad elegida por nosotros para este grupo fue definida como 60 o más años.

Salvo en pacientes inmunocomprometidos, la infección severa por hongos oportunistas no es frecuente. Por el contrario, los hongos endémicos son patógenos verdaderos que causan enfermedad en individuos inmunocomprometidos e inmunocompetentes. Sin embargo, la severidad de la enfermedad causada por los hongos endémicos se encuentra determinada en parte por la respuesta inmune del huésped. En este sentido, el envejecimiento y los cambios fisiológicos asociados a este, hacen a los pacientes mayores más vulnerables a las infecciones. La edad avanzada es un factor predisponente bien conocido, con gran impacto en la morbilidad y mortalidad. Por estas razones, en zonas endémicas como Venezuela, las infecciones fúngicas han llegado a ser de gran importancia en los adultos mayores<sup>81</sup>.

Este grupo etario es de proporciones cada vez mayores, aumentando progresivamente a través del tiempo en relación a la población general. Sin embargo, los datos disponibles acerca de la epidemiología, impacto clínico y manejo de las enfermedades en esta cohorte son limitados, especialmente en relación a las micosis endémicas, sobre todo en la histoplasmosis<sup>164-170</sup>.

No se conoce en detalle cómo el envejecimiento humano afecta la presentación y el diagnóstico de las infecciones fúngicas<sup>171,172</sup>. Por lo tanto, a pesar de las limitaciones de los datos encontrados, este estudio puede resultar útil para comprender estos temas.

Fue de gran interés para nosotros discutir la epidemiología, datos clínicos, diagnóstico, tratamiento y evolución de la histoplasmosis en los pacientes de edad avanzada en nuestro país, considerando adicionalmente condiciones específicas relacionadas con la edad y las comorbilidades que potencialmente se encuentran en estos.

Revisamos las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis que llenaron este criterio, incluyendo aquellos evaluados en la Sección de Micología Médica y atendidos en otros hospitales o centros asistenciales ambulatorios que refirieron las muestras a nuestro laboratorio. También se evaluaron láminas de anatomía patológica recibidas de estos centros.

De estos pacientes se recolectó información demográfica, epidemiológica y clínica, se realizaron las pruebas diagnósticas apropiadas, examen micológico, estudios para VIH, radiografías de tórax y otras pruebas de laboratorio. Las láminas evaluadas fueron preparaciones histológicas coloreadas con hematoxilina-eosina, Grocott y PAS<sup>109</sup>. La prueba serológica (método de inmunodifusión doble) se realizó en la mayoría de los casos, como ya fue descrito<sup>99,173</sup>.

Los datos relativos al tratamiento se encontraron en las historias de algunos pacientes, así como el seguimiento y evolución (mejoría, muerte o la visita más reciente).

Los casos se clasificaron en enfermedad pulmonar aguda, pulmonar crónica y diseminada, según la definición clásica<sup>1,9,174,157</sup>.

El criterio para evaluar la respuesta al tratamiento con drogas antifúngicas y la definición de la evolución de los pacientes no están bien definidos. Estos dependen de la forma clínica y de los aspectos propios del hongo. Por este motivo, se tomaron en cuenta para la

evaluación de la evolución del paciente la mejoría de las manifestaciones clínicas, la negativización de las pruebas de diagnóstico (examen directo, cultivo, serología), mejoría de las imágenes radiográficas y la normalización de los hallazgos de laboratorio.

Una de las poblaciones de mayor interés para el estudio de la histoplasmosis es aquella mayor de 60 años. Inclusive sería importante analizar el grupo de 55 a 59 años a ver si su comportamiento sería similar. En las personas de edad avanzada, el mayor problema se presenta cuando hay afectación pulmonar. Más aun cuando la imagen radiológica es sugestiva de neoplasia, ya que se pasa por alto el diagnóstico de la infección. Si no es diagnosticado a tiempo, la persona fallece. Otro aspecto que se debería tomar en consideración es el lugar de nacimiento o procedencia, ya que se ha observado que en las personas provenientes de países europeos, como Portugal, Italia o España, la enfermedad se manifiesta de una forma más severa, cobrando mayor importancia el diagnóstico y tratamiento precoz<sup>175</sup>.

Por el contrario, las formas diseminadas crónicas presentes en estos pacientes son más indolentes, menos peligrosas, afectan otras regiones del organismo, tales como piel y mucosas, entre otras<sup>176</sup>.

Se encontraron pocos datos que mencionen la prevalencia de las infecciones fúngicas endémicas en la población de edad avanzada en Venezuela. Existen datos indirectos que sugieren que este grupo se encuentra en aumento, sin embargo la literatura es escasa en relación a la epidemiología, impacto clínico y evolución de esta enfermedad, particularmente en nuestro país<sup>9,81</sup>.

El proceso de envejecimiento conduce a cambios variables en las funciones fisiológicas y morfológicas, lo cual condiciona que estos pacientes sean mas vulnerables a la infección, sobre todo a agentes fúngicos tales como *Histoplasma spp* y *Paracoccidioides spp*<sup>9,10,15,47,74</sup>.

En este sentido, en el presente estudio, enfatizamos los hallazgos más relevantes en los pacientes mayores de 60 años evaluados en la Sección de Micología Medica. En nuestro estudio, 11,7% de los pacientes con histoplasmosis se encontraba en este grupo etario. Datos similares han sido reportados por otros autores<sup>171,177</sup>.

No encontramos diferencias entre los géneros (masculino 50.8%, femenino 49.2%), similar a lo reportado por Baddley et al<sup>177</sup>, al contrario de los hallazgos de Chu et al<sup>178</sup>,

quienes describieron mayor ocurrencia en pacientes masculinos que en femeninos. Esto es debido quizás a que en estas edades los estrógenos femeninos se encuentran disminuidos, por lo que no se observa su efecto protector<sup>179</sup>.

Además de la edad, los factores de riesgo más importantes que se encontraron en nuestros pacientes fueron: contacto presente o pasado con aves y murciélagos, hábito tabáquico, agricultura, visita a cuevas; contacto con remociones de tierra; enfermedades malignas e infección por VIH/SIDA. Estos datos difieren de otros autores quienes encuentran que el uso de infliximab y otras drogas anti TNF, corticosteroides y otras enfermedades inmunosupresoras, constituyen algunos de los factores de riesgo más relevantes<sup>171,180</sup>. El hecho de encontrar 4 pacientes con SIDA fue un hallazgo interesante, sin embargo no hallamos en la literatura el número de pacientes mayores de 60 años con esta enfermedad en Venezuela.

También observamos que 63.1% de los pacientes provenían del área metropolitana de Caracas y 15.4% vivían en áreas urbanas en las afueras de Caracas. Esto puede ser debido a que estas son áreas endémicas, donde han ocurrido en años anteriores modificaciones ambientales relevantes, antes mencionadas<sup>6,9,181</sup>.

En nuestros datos, la ocupación de los pacientes evaluados era en su mayoría agricultores y amas de casa. Sin embargo, es interesante que 7 de las amas de casa, así como pacientes de otras ocupaciones, refirieran haber trabajado en agricultura previamente. En áreas endémicas de *Histoplasma spp*, como Venezuela, la mayoría de los individuos se infectan durante la niñez o juventud, por exposición exógena y pueden persistir asintomáticos por varios años<sup>9,87,182</sup>. La enfermedad frecuentemente es el resultado de la reactivación de infección latente adquirida en años anteriores. Sin embargo también puede desarrollarse por reexposición a un inóculo masivo del hongo<sup>1,81,144,170,183</sup>. La reactivación puede estar ligada a un estado de inmunosupresión, como malignidad hematológica, uso de corticoides, o en algunos casos la alteración de la inmunidad celular que se observa con frecuencia en las personas de edad avanzada<sup>81,170</sup>. En estos pacientes, ocurren cambios relacionados con el envejecimiento, los cuales juegan un papel relevante en el aumento de la susceptibilidad y severidad de la infección. El envejecimiento se caracteriza por la disminución de la respuesta inmune a la infección, debido a insuficiencia funcional de monocitos y macrófagos, e inadecuada fagocitosis.<sup>184</sup>

El fenómeno de inmunosenescencia y la declinación de la competencia inmunológica impactan sobre el riesgo de histoplasmosis. Estudios recientes sugieren que se encuentra afectado el proceso de presentación de antígenos y la función óptima de las células T, hay déficit de células dendríticas y de células T debido a la involución del timo. Las células T maduras exhiben una producción pobre y alterada de citoquinas. Por otra parte, el número de células B circulantes se reduce y su respuesta a los retos antigénicos a través de la producción de inmunoglobulinas es débil. La deficiencia en la función de las células B y en la interacción entre las células B y T provoca una disminución de la producción de anticuerpos específicos. Sin embargo, este fenómeno de inmunosenescencia no ha sido evaluado como factor de riesgo específicamente para la histoplasmosis<sup>171,185</sup>.

Las manifestaciones clínicas más relevantes observadas fueron tos, disnea, esputopurulento, pérdida de peso, fiebre, dolor abdominal, dolor torácico y cefalea, entre otros. Los adultos mayores presentan menos síntomas típicos de histoplasmosis, incluyendo fiebre y pérdida de peso y es más frecuente que se presenten con síntomas no específicos, como cansancio, debilidad y malestar general. En la literatura universal, el síntoma más frecuentemente descrito es la fiebre; sin embargo, cefalea, anorexia, pérdida de peso y malestar son encontrados comúnmente. En los trabajos revisados, menos de la mitad de los casos reportaron tos, al contrario de los hallazgos del presente estudio<sup>125,186,188</sup>.

En nuestra casuística, encontramos entre los órganos afectados hígado/bazo, ganglios linfáticos, mucosas y piel, entre otros. La literatura describe que el examen físico puede mostrar hepatoesplenomegalia y linfadenopatías o menos frecuentemente lesiones mucocutáneas tales como úlceras orofaríngeas. Estas manifestaciones clínicas representan enfermedad diseminada<sup>125,186,187</sup>.

Los pacientes presentaron las siguientes formas clínicas de histoplasmosis: en primer lugar la enfermedad pulmonar crónica, luego la enfermedad diseminada y por último la enfermedad pulmonar aguda. Una de las formas de la enfermedad que se describen con mayor frecuencia en este tipo de pacientes es la pulmonar crónica, la cual afecta principalmente a individuos con enfermedad pulmonar previa, es de evolución subaguda a crónica y puede producir progresivamente insuficiencia respiratoria y muerte cuando no es tratada. Puede confundirse con neumonía de la comunidad o tuberculosis, lo cual retarda el diagnóstico y tratamiento adecuado, causando una evolución tórpida o la muerte<sup>188</sup>. Dos de nuestros pacientes fallecieron con esta forma de enfermedad, debido al retardo en el

diagnóstico y tratamiento. La presentación pulmonar aguda puede ocurrir por la exposición a un inóculo fúngico masivo, tal como ocurrió en 6 de nuestros pacientes.

Otra forma clínica de histoplasmosis es la enfermedad progresiva diseminada. Esto se refiere a la diseminación del hongo hacia múltiples órganos. Es de evolución lenta. En esta forma de histoplasmosis, el huésped no es capaz de erradicar el microorganismo de los macrófagos parasitados. Son hallazgos frecuentes la pancitopenia y el aumento de fosfatasa alcalina. En la radiología del tórax se aprecian infiltrados difusos.

El espectro de la enfermedad varía desde un curso crónico, intermitente en personas inmunocompetentes hasta una enfermedad aguda y rápidamente fatal, que usualmente ocurre en niños y pacientes inmunocomprometidos. En adultos mayores, es frecuente observar la forma diseminada crónica de la enfermedad<sup>1,125,157,168,188</sup>.

Es importante resaltar que en nuestros pacientes observamos presentaciones poco usuales, tales como suprarrenal, ovárica y articular. También es relevante mencionar un caso que se presentó con una anemia hemolítica, la cual se resolvió con el tratamiento antifúngico. Solo se encontró un reporte de esta rara forma de enfermedad en la literatura consultada<sup>189</sup>. Tal como ocurre en la tuberculosis, la histoplasmosis puede imitar cualquier enfermedad diseminada, por su capacidad de invadir cualquier tejido<sup>124</sup>.

En relación a las comorbilidades infecciosas encontradas, llama la atención que 5 de los pacientes presentaban paracoccidioomicosis, diagnosticadas por examen directo, serología y/o cultivo. La asociación entre histoplasmosis y paracoccidioomicosis ha sido poco descrita previamente en la literatura. Las condiciones que predisponen a los pacientes a padecer histoplasmosis probablemente son las mismas que las de paracoccidioomicosis. Ha sido propuesto que ambos hongos comparten el mismo hábitat<sup>9,15,131</sup>.

Entre otras coinfecciones encontradas en los pacientes del estudio, destacan la enfermedad por micobacterias y el SIDA. Estos datos son consistentes con los discutidos previamente.<sup>9,15</sup>

Entre los hallazgos de laboratorio más relevantes, se encontraron 9 pacientes con eosinofilia, de los cuales uno refería antecedentes de alergia. Los otros no tenían explicación para esta condición. Desconocemos las causas de esto, pero una posible explicación podría ser debido a la respuesta inmune de citoquinas TH2. Es significativo

resaltar que después del tratamiento con itraconazol, los contajes de eosinófilos bajaron a niveles normales en estos pacientes. En los individuos que presentan este hallazgo, podría ser de mucha utilidad el monitoreo de estos valores para el seguimiento de la evolución de la enfermedad.

Para el diagnóstico micológico se utilizaron métodos convencionales. Uno de los más utilizados y de mayor rendimiento es el examen directo con microscopio óptico, ya sea de muestras biológicas como el esputo y otros líquidos corporales, así como de tejidos<sup>176</sup>. En nuestros pacientes, todas las biopsias, coloreadas con hematoxilina–eosina, PAS o Grocott, resultaron positivas. La coloración de Giemsa, en manos de un observador bien entrenado, resulta uno de los métodos más confiables y rápidos, especialmente en caso de enfermedad grave, cuando se encuentra en riesgo la vida del paciente. En esta casuística, todas las muestras menos una tenía estructuras fúngicas visibles en la coloración de Giemsa<sup>190</sup>. En uno de los pacientes, se observaron estructuras sugestivas de *Histoplasma spp* en monocitos circulantes en un frotis de sangre periférica, agilizando aun más el diagnóstico. Este método está reconocido en la literatura como de gran utilidad, especialmente en las formas diseminadas de la enfermedad<sup>191</sup>

En nuestro estudio, encontramos que la mitad de los cultivos resultaron positivos. A pesar de saber que es el estándar de oro para el diagnóstico de histoplasmosis, como discutido anteriormente no es práctico en pacientes con edad avanzada y con enfermedad severa, ya que el retardo en el inicio del tratamiento puede costar la vida del mismo<sup>125</sup>. Algunos autores afirman que la sensibilidad de este método, entre 50 y 80%, varía con el número de muestras tomadas, la fuente de la muestra y la carga parasitaria de las células<sup>60</sup>.

La serología es recomendada en todas las formas de histoplasmosis, como parte de la rutina diagnóstica<sup>191</sup>. En la Sección de Micología Médica, se utiliza el método de difusión doble en gel de agarosa. En algunas ocasiones, la presencia de anticuerpos en el suero es la única evidencia de la infección. En nuestros pacientes, se obtuvo un rendimiento de 19.5% con este método. A pesar de la baja sensibilidad de esta prueba, es altamente específica, de ahí su utilidad. Este método posee una gran limitación, aun en presencia de infección activa, puede resultar negativo hasta en un 50% de los pacientes inmunocomprometidos, incluyendo los de edad avanzada. Una explicación para la respuesta disminuida de anticuerpos anti-*Histoplasma* en estos pacientes sería que el uso de inmunosupresores o la misma inmunosenescencia inducen la producción de células B y T CD4+ disfuncionales, ocasionando que la prueba resulte negativa<sup>29,60,171,176</sup>. Por otra

parte, un resultado positivo puede ser consecuencia de una infección previa, más que a la ocurrencia de un episodio agudo<sup>15</sup>.

En los pacientes de edad avanzada, especialmente aquellos con enfermedad severa, la droga de elección para el tratamiento es anfotericina B, seguida por itraconazol, por al menos un año y medio. En enfermedad leve a moderada, se indica itraconazol, por el mismo periodo de tiempo. El tratamiento prolongado previene las recaídas que antes se observaban cuando las drogas se indicaban por 3 a 6 meses<sup>9,188,191</sup>. Sin embargo, es importante enfatizar que en este grupo de pacientes, itraconazol debe ser monitorizado de cerca debido a reportes de efectos adversos, tales como insuficiencia cardíaca y edema periférico<sup>192,193</sup>. Adicionalmente, es frecuente la polifarmacia en los pacientes de edad avanzada, por lo que entra en consideración el monitoreo de efectos adversos e interacciones medicamentosas<sup>165</sup>.

En conclusión, en un país endémico como Venezuela, el clínico debe tener un alto índice de sospecha al analizar los datos epidemiológicos y las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis, especialmente en las personas de edad avanzada, con el fin de llegar a un diagnóstico preciso y temprano. Debe practicar el examen microscópico, cultivo y pruebas serológicas en todos los casos. Los tres fallecimientos en nuestros pacientes ocurrieron por retraso en la toma de decisiones y malas elecciones de tratamiento o como ocurrió en un caso, nunca recibir tratamiento y hacer el diagnóstico en la autopsia. Es relevante enfatizar que el retardo en el diagnóstico y el tratamiento incorrecto pueden ocasionar una evolución fatal<sup>190,191</sup>.

### **Manifestaciones inusuales de Histoplasmosis**

Entre los pacientes del estudio, encontramos algunos de gran interés, en vista de tratarse de casos atípicos de la enfermedad. Aparte de las presentaciones mamaria, laríngea y osteoarticular, encontramos algunos casos como oculares (endoftalmitis, uveítis y úlcera corneal), ginecológico (localizado en trompas de Falopio y ovarios) y perforación del tabique nasal. En esta sección desarrollaremos las presentaciones laríngea, mamaria, anemia hemolítica y genitourinaria.

## Histoplasmosis laríngea

El compromiso de la laringe en pacientes con histoplasmosis es un evento infrecuente, especialmente en pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, se han descrito en la literatura casos de histoplasmosis diseminada con afectación laríngea y pacientes con lesiones únicas por *Histoplasma spp.* en esta zona<sup>194,195</sup>.

Describimos a continuación los casos de histoplasmosis laríngea evaluados en nuestro estudio.

Siendo la histoplasmosis laríngea una entidad muy poco frecuente, es importante evaluar de forma exhaustiva, la epidemiología del paciente, ya que nos permitiría sospechar el diagnóstico de la enfermedad. En nuestro estudio, observamos la asociación entre los pacientes y el contacto con aves de corral, remoción de polvo por limpieza de una casa antigua con excretas de murciélagos y palomas, y la coinfección por VIH/SIDA. En 3 pacientes no se pudo precisar el antecedente epidemiológico, sin embargo, dos de ellos procedían de zonas conocidas, endémicas de la micosis. Uno de ellos, procedente de San Cristóbal, presentaba coinfección con *Paracoccidioides spp.*, dato que no es sorprendente, ya que el estado Táchira también es endémico para este hongo. Esto se corresponde con nuestra hipótesis de que *Paracoccidioides spp.* e *Histoplasma spp.* comparten el mismo nicho ecológico<sup>9,10,40</sup>.

El síntoma más importante encontrado en nuestros pacientes fue la disfonía, seguido de disfagia. Solo uno de los pacientes, presentó la disfonía como único síntoma y no se encontraron otras alteraciones. En el resto, se hallaron evidencias de diseminación a otros órganos. Los síntomas más descritos en la literatura incluyen disfonía, disfagia, odinofagia, obstrucción respiratoria alta y tos seca, no productiva<sup>196-198</sup>. Adicionalmente, en uno de nuestros pacientes se observaron lesiones ulcerosas en la encía. Este hallazgo ha sido reportado anteriormente<sup>199</sup>.

Es de hacer notar que muchas enfermedades pueden presentar estos síntomas, incluyendo tuberculosis y enfermedades malignas. De allí la importancia de realizar el correcto diagnóstico para descartar todas estas patologías. Algunos autores refieren que

el diagnóstico diferencial debe hacerse con tuberculosis y carcinoma de la laringe, además de papilomatosis y otras lesiones granulomatosas<sup>196 200</sup>. En las áreas endémicas, como es el caso de Venezuela, con la leishmaniasis cutáneo-mucosa<sup>196,201,202</sup>.

Si bien la histoplasmosis, en los países endémicos, puede ocurrir en el 70% de los casos como primera manifestación del SIDA<sup>7</sup>, la localización laríngea en estos pacientes es excepcional. Por otra parte, el compromiso laríngea en los pacientes inmunocompetentes con histoplasmosis evoluciona lentamente y puede ocurrir como manifestación única o acompañada de otras, frecuentes en las micosis diseminadas, en las mucosas u otros órganos internos<sup>198</sup>.

El diagnóstico depende de las características clínicas y de un alto índice de sospecha. Por este motivo, además de un buen examen clínico, se deben considerar diferentes estudios complementarios, entre los cuales la histopatología es cardinal, para el diagnóstico diferencial entre enfermedad neoplásica e infecciosa. De ser posible, es importante realizar otras técnicas, como son el examen directo, el cultivo y la serología, en aras de garantizar un diagnóstico de certeza<sup>202,203</sup>.

El tratamiento es esencialmente médico, a base de itraconazol, que sigue siendo la droga de elección, a dosis de 6 a 11 mg/kg/día, con duración de 4 a 6 meses, dependiendo de la evolución del paciente y la enfermedad de base. Anfotericina B es aun el estándar de oro en los pacientes severamente enfermos. El pronóstico de estos pacientes es muy bueno, y si son tratados adecuadamente, la recuperación es completa. Es raro observar recaídas<sup>59</sup>.

En conclusión, la histoplasmosis laríngea primaria es una entidad muy rara. Por su presentación clínica puede ser confundida con una enfermedad maligna, por lo tanto, el examen histopatológico de la lesión es esencial.

### **Histoplasmosis mamaria**

La mastitis granulomatosa es una enfermedad inflamatoria benigna que se presenta con poca frecuencia. Puede simular otras patologías, tales como el carcinoma mamario u otros tumores. Habitualmente es unilateral y se manifiesta por una o más masas

inflamatorias, ubicadas con frecuencia por fuera de la areola mamaria. Las lesiones suelen ser dolorosas, formando masas de consistencia firme, las cuales pueden evolucionar hacia la formación de abscesos con fistulización y secreción constante.<sup>204-207</sup>

Puede ser ocasionada por agentes infecciosos, por procesos autoinmunes o ser de causa idiopática. Entre los agentes infecciosos se encuentran: *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus sp*, *Histoplasma capsulatum*, Actinomicetales, *Corynebacterium*, entre otros.<sup>208,209</sup>

La mastitis granulomatosa producida por *Histoplasma spp.* es poco frecuente. Ha sido documentada en mujeres entre los 20 y 74 años de edad, típicamente se presenta un aumento progresivo de volumen en la mama y pueden verse retracción de la piel o signos inflamatorios. En algún caso se han reportado adenopatías axilares.<sup>9,210</sup>

En este estudio se describen 7 casos de mastitis granulomatosa causadas por *Histoplasma spp.*

La glándula mamaria ha sido raramente reportada como un sitio de infección crónica granulomatosa y la mastitis por *Histoplasma sp* en particular es una entidad infrecuente. Sin embargo existen en la literatura reportes aislados de ésta infección.<sup>206,210-214</sup>

Es una enfermedad crónica, inflamatoria, benigna, que puede simular un carcinoma intraductal de mama. En nuestro estudio, encontramos siete mujeres, entre 25 y 52 años de edad, rango muy similar a lo reportado en otros estudios clínicos.<sup>206,210</sup> En todas se había planteado el diagnóstico de carcinoma mamario por la similitud de las imágenes mamográficas con lesiones malignas ductales, por lo cual se realizaron estudios para el descarte de esta enfermedad. Esto también ha sido descrito por otros autores.<sup>206,210-212</sup>

En relación con la epidemiología, encontramos que cuatro de las pacientes referían haber tenido contacto estrecho con aves de corral, una con murciélagos, una con antecedente de haber trabajado en agricultura, una con visita a cuevas y linfoma de Hodgkin en remisión; dos tenían hábitos tabáquicos y una con hábito alcohólico acentuado. Estos datos sugieren fuertemente la sospecha de histoplasmosis. Estos antecedentes epidemiológicos han sido descritos anteriormente.<sup>9,93</sup>

La aparición de mastitis por *Histoplasma spp.* en un país de alta endemicidad para histoplasmosis no es de extrañar, ya que la diseminación hematogena subclínica a otros

órganos después de una primoinfección pulmonar benigna, está bien documentada.<sup>207,213</sup>. La presencia de nódulos pulmonares calcificados y de un patrón intersticial en la radiología torácica, nos demuestra la afectación pulmonar primaria; así como la lesión en las mamas y las linfadenopatías son evidencia de la diseminación. Las linfadenopatías axilares pueden hacer sospechar erróneamente la presencia de carcinoma, tal como ha sido descrito anteriormente.<sup>210</sup>. Dos de los presentes casos presentaban esta situación.

El diagnóstico micológico se realizó por examen directo, utilizando la coloración de Giemsa en cinco pacientes, por cultivo en dos y por biopsia de tejido en cuatro. Aunque el patrón de oro para el diagnóstico de la histoplasmosis tradicionalmente ha sido el cultivo, este tiene la desventaja del tiempo que tarda el hongo en crecer (6 a 8 semanas). Además, no siempre se solicita este estudio cuando se investigan tumores mamarios. Por este motivo, la biopsia es indispensable y siempre se realiza. En este sentido, esta prueba, en manos de profesionales expertos, es mucho más eficiente, debido a que con la utilización de coloraciones especiales (Giemsa, Grocott y PAS) el diagnóstico es rápido y certero.<sup>210</sup>

El tratamiento de esta afección es mediante itraconazol, la droga de elección para histoplasmosis, combinado con cirugía, con muy buenos resultados, tal como fue observado en nuestras pacientes y como ha sido referido en la literatura consultada.<sup>206,210,211</sup>

Es difícil determinar por qué en este país endémico no se ha descrito con más frecuencia la mastitis por *Histoplasma spp.* Esto puede ser debido a la falta de sospecha cuando se estudian las pacientes con tumores mamarios o a la falla en reconocer el agente causal en el tejido. El uso de coloraciones especiales es indispensable para la detección del hongo en los cortes histopatológicos.<sup>210</sup>

### **Anemia Hemolítica como presentación de histoplasmosis**

Se describe un caso de histoplasmosis con presentación inusual, la anemia hemolítica. En la literatura revisada, se encontraron dos casos reportados, ambos en 2012, uno por Chang y col.<sup>215</sup>, quienes describen una paciente muy similar, de 65 años, con anemia hemolítica (Coombs directo positivo), una lesión pulmonar derecha con afectación pleural,

pancitopenia, alteración de enzimas hepáticas. El diagnóstico se realizó por examen directo de esputo y médula ósea, cuyo cultivo fue positivo. El segundo, descrito por Negri y col.<sup>216</sup>, era una paciente de 43 años, con diagnóstico de artritis reumatoidea erosiva, nodular y seropositiva de 15 años de evolución, en tratamiento con metotrexate, con anemia hemolítica, leucopenia y neutropenia sin esplenomegalia. Se sospechó Síndrome de Felty debido a la neutropenia y anemia hemolítica.

Este paciente refería, un mes antes del inicio de síntomas, haber manipulado 1500 gallinas, en una hacienda avícola, antecedente importante para histoplasmosis.

El diagnóstico precoz requiere un alto grado de sospecha. El hongo debe ser buscado en distintas muestras. En nuestro paciente, se realizó mediante la biopsia del tejido pulmonar, en donde se demostró la presencia del hongo, en coloraciones especiales. La inmunodifusión doble resultó negativa. Se ha descrito que esta prueba puede tener diferente sensibilidad en pacientes con histoplasmosis diseminada, incluyendo los inmunocompetentes, por lo que debe estar acompañada por otros métodos diagnósticos<sup>29,217</sup>.

El tratamiento se realizó con itraconazol, con mejoría de la patología pulmonar y de la anemia hemolítica. La dosis de ataque fue de 600 mg al día la primera semana, reduciendo la dosis a 400 mg, hasta completar 4 meses, similar a lo recomendado en la literatura<sup>9,67,188</sup>.

En un paciente como el descrito en nuestro estudio, con antecedentes epidemiológicos positivos, aparentemente inmunocompetente, con o sin otros factores, tales como edad mayor a 60 años, con exposición a altos inóculos del hongo, que se presente con síntomas generales, manifestaciones pulmonares y alteraciones de laboratorio, especialmente hematológicas, debe investigarse esta enfermedad, particularmente si se han descartado otras causas.

### **Histoplasmosis ginecológica**

La histoplasmosis tiene la misma patogenia que otras enfermedades granulomatosas crónicas, como es el caso de la tuberculosis y otras micosis. Por este motivo no es de extrañar que en algunas ocasiones se observe la coexistencia de ambos

microorganismos, principalmente en pacientes inmunocomprometidos, aunque también puede ocurrir en personas inmunocompetentes <sup>218</sup>.

La histoplasmosis diseminada con este tipo de presentación es extremadamente rara. En el caso descrito, se presentó una patología de abdomen y pelvis con hallazgo de *Histoplasma spp* y bacilos acidorresistentes en el peritoneo, ovario, apéndice y epiplón. Esta paciente no se encontraba en situación de inmunocompromiso ni tenía otras comorbilidades. Los únicos factores predisponentes fueron la edad mayor de 60 años, el antecedente de limpieza de un ático con abundantes excretas de palomas, era fumadora y presentaba un estado depresivo.

La histoplasmosis diseminada progresiva ocurre casi exclusivamente en el adulto y puede afectar órganos de cualquier parte de la economía, al igual que las micobacterias, en especial la tuberculosis. Estas dos enfermedades poseen la misma patogenia y no es de extrañar la ocurrencia de una coinfección <sup>1,8,9,39,64</sup>.

Esta entidad puede formar parte de un proceso multisistémico o presentarse en forma aislada, debido probablemente a la reactivación de un foco pulmonar endógeno, como resultado de una diseminación hematógena. También puede ocurrir por inoculación directa de una fuente exógena o por extensión directa desde un foco adyacente. Esto es válido también para la tuberculosis <sup>8,39,64,219</sup>.

La clínica de estos pacientes es inespecífica, con un curso lento y síntomas de bajo grado, con predominio de fiebre y pérdida de peso <sup>39</sup>. En el caso de nuestra paciente, se presentó con ascitis, lo cual hizo pensar en primer lugar en una enfermedad neoplásica. Al ser descartada esta, es referida a la Sección de Micología para el diagnóstico de la infección.

Han sido reportados casos de enfermedad genital en diferentes series de autopsias <sup>220</sup>. En éstas la evidencia de la enfermedad se encontraba en la histopatología, aun en pacientes sin descripción de signos ni síntomas específicos, por lo cual se han denominado “clínicamente silentes”.

Esto nos hace suponer que es una entidad más frecuente de lo que parece y que lo más probable es que haya subregistro de casos <sup>220</sup>. Isotalo et al <sup>221</sup> en el año 2000 reportó una paciente con lupus eritematoso sistémico y fístula colorrectal, a quien se realizó una

intervención quirúrgica de la misma y como hallazgo casual, se evidenció infección por *Histoplasma spp* en el ovario, aunque no había presentado ningún síntoma.

En esta paciente no se pudo dilucidar si se trataba de una reinfección o de una reactivación, en vista de que tenía un antecedente antiguo de haber vivido en una granja avícola (de gallinas ponedoras) y uno reciente de limpiar un departamento con abundantes excretas de palomas. Presentaba otros factores de riesgo como son la edad y la depresión, además del hábito tabáquico acentuado.

Por otra parte, la tuberculosis de los ovarios y trompas de Falopio ha sido descrita ampliamente, ya que presenta mayor frecuencia de manifestaciones clínicas que la histoplasmosis, por lo cual no sería descabellado pensar que los signos y síntomas que presentó nuestra paciente fueran más debidos a la tuberculosis que a la histoplasmosis, siendo esta última un hallazgo casual<sup>221</sup>.

Se ha descrito la coinfección por *Histoplasma spp* y *M. tuberculosis*, en pacientes con SIDA, pero es muy poco frecuente en pacientes inmunocompetentes. La asociación entre estas dos enfermedades no es de extrañar, especialmente en nuestro país, endémico para las dos entidades, en vista de que es conocido que la patogenia de ambas es similar. Por lo tanto, en un paciente mayor de 60 años de edad, con afectación extrapulmonar, de curso crónico, es importante descartar ambas enfermedades<sup>9,39,168,218</sup>.

El diagnóstico se realiza identificando la presencia del hongo mediante el examen directo, el cultivo y pruebas serológicas. En nuestra paciente, el estudio de las láminas de biopsia dió con el diagnóstico en ambas entidades.

El tratamiento idealmente es quirúrgico, acompañado por anfotericina B e itraconazol, por al menos 1 año<sup>147,148</sup>. Es importante destacar que en las personas mayores de 60 años, el tratamiento debe prolongarse por un año o más dependiendo de la evolución, dada por la clínica y el monitoreo de los exámenes de laboratorio, en especial los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular. La eosinofilia ha mostrado ser en nuestros pacientes un factor pronóstico importante.

La evolución del paciente antes mencionado fue muy tórpida, ya que, además de la cirugía, se indicó tratamiento adecuado para el hongo, y al no haber mejoría sustancial y en vista del PPD positivo, se evaluó el Ziehl Nielsen de los tejidos y se encontró también

la micobacteria. Esto nos debe alertar acerca de no desestimar la ocurrencia de coinfecciones.

Finalmente, dentro de nuestra casuística, hemos encontrado presentaciones inusuales, en las cuales se llegó al diagnóstico debido a la competencia de profesionales que sospecharon la enfermedad. Esto nos alerta a pensar que las formas atípicas de presentación de histoplasmosis son más frecuentes de lo que se piensa<sup>147,221-223</sup>.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

1. Con este trabajo se demuestra que la histoplasmosis representa una de las micosis endémicas más importantes en Venezuela. Por esta razón, los médicos deben ser conscientes de los síndromes clínicos que causa y tomar ventaja de los datos epidemiológicos presentes en el paciente, que sugieran factores de riesgo para contraer la infección. Esto, con la finalidad de realizar un diagnóstico rápido y certero de la enfermedad, evitando así la muerte del paciente.
2. En nuestro estudio, la histoplasmosis resultó ser una coinfección frecuente en los pacientes con VIH/SIDA.
3. En lo que respecta a la edad, se observó que la mayoría de los casos se encontraron entre los 20 y 49 años. Esto tiene relación con la presencia de un alto número de pacientes con infección por VIH/ SIDA. También se observó un número no despreciable de casos en niños (17,4%) y en personas mayores de 60 años (5,4%).
4. Es importante resaltar que en la histoplasmosis existe una clara relación entre la edad y el sexo. En nuestro estudio observamos un mayor número de pacientes masculinos en todos los grupos etarios, con excepción de los pacientes con más de 60 años, posiblemente debido a la disminución de los estrógenos, que son protectores en la mujer.
5. En relación a las formas clínicas de esta enfermedad, se observó que casi todos los que tenían SIDA presentaron la forma diseminada, solo uno de

ellos presentó una forma pulmonar. Este paciente tenía un conteo de CD4 mayor de 200 cel/ml, comportándose como inmunocompetente. Por otro lado, de los pacientes que no eran VIH positivos, 54,62% presentaron infección diseminada y 44,47% presentaron formas pulmonares. 93 de estos pacientes con enfermedad diseminada tenían estados de inmunocompromiso tales como leucemias, linfomas, cáncer, condiciones inmunológicas, entre otros.

6. Es importante recalcar que la patogenia de la histoplasmosis es idéntica a la de la tuberculosis y otras micosis profundas. Por tal motivo puede afectar cualquier órgano de la economía y simular cualquier enfermedad
7. En nuestro estudio evidenciamos que el examen directo fue el método más fácil y eficaz para diagnosticar oportunamente la histoplasmosis. Este debe ser realizado por personal con experiencia en el diagnóstico de las micosis. Todos los métodos descritos para el diagnóstico de histoplasmosis tienen un porcentaje de falsos negativos. Por esta razón, es conveniente utilizar diferentes técnicas para aumentar la probabilidad de obtener un diagnóstico correcto
8. La AMB es el tratamiento recomendado para la histoplasmosis en pacientes con o sin SIDA, que requieran hospitalización. En nuestro estudio, observamos que los pacientes que recibieron AMB sola o en combinación con ITC evolucionaron satisfactoriamente. ITC es la droga de elección para el tratamiento de pacientes que no se encuentran severamente enfermos o con afectación del sistema nervioso central. La duración del tratamiento depende de la edad del paciente y de la forma clínica que presente. No recomendamos fluconazol ni voriconazol, ya que su eficacia es menor en el tratamiento de esta patología.
9. Tal como se ha recomendado en muchos estudios retrospectivos, el registro de los datos epidemiológicos en las historias clínicas debe ser mejorado, para aumentar la sospecha de las enfermedades endémicas, frecuentes en nuestro país.

10. Debido al incremento de estas enfermedades, en el caso de las micosis endémicas, se debe promover la notificación obligatoria de las mismas, con la finalidad de que el médico esté consciente de su existencia.

### **Limitaciones del estudio**

No fue posible evaluar pacientes en algunos periodos de los años estudiados, en vista de que por diversas razones, en algunos momentos la Sección de Micología estuvo cerrada.

Los datos en algunas historias se encontraban incompletos, sobre todo en los aspectos epidemiológicos, en particular las procedentes del Hospital Universitario de Caracas y otros hospitales.

A la mayoría de los pacientes no se les practicaron todos los métodos de diagnóstico micológico disponibles en el país.

Hubo robos en la Sección de Micología Médica de los datos de historias digitalizadas de los pacientes, por lo que muchos datos se perdieron.

### **REFERENCIAS**

1. Rippon JW. Histoplasmosis. Medical Mycology. Third Edition. WB Saunders Company. 1988; Capítulo 15: 381-423
2. Dodd K, Tomkis EH. A case of histoplasmosis of Darling in an infant. Am. J. Trop. Med 1934; 14:127-137
3. Campins H, Scharyj M. Investigación de la sensibilidad cutánea a la histoplasmina en Venezuela. Arch. Ven. Pat. Trop. y Parasitol Med. 1950; 2: 75
4. Campins H, Zubillaga C, Gómez López L, Dorantes M. Estudio de una epidemia de histoplasmosis en el estado Lara, Venezuela. Gac Med Caracas 1955; 62:85
5. Borelli D. *Histoplasma capsulatum* aislado del suelo en el Distrito Federal. Acta Cient Venez 1957;8(5):118

6. Ajello L, Briceño-Maaz T, Campins H, Moore JC. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from *Steatormis caripensis* Cave in Venezuela. *Mycop et Micol Appl.* 1960; 12:199-206
7. Bahr NC, Antinori S, Wheat LJ, Sarosi GA. Histoplasmosis Infections Worldwide: Thinking Outside of the Ohio River Valley. *Curr Trop Med Rep.* 2015, 2(2): 70-80
8. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am.* 2016;30:207-27
9. Mata-Essayag S, Colella MT, Roselló A, Hartung C, Landaeta ME, Pérez C et al. Histoplasmosis, a Study of 158 cases in Venezuela, 2000-2005. *Medicine* 2008;87(4):193-202.
10. Merino-Alado R, Mata-Essayag S, Pineda J, Moronta G, Briceño-Caveda E, Mujica V, Landaeta ME, Garrido L, Pineda V, Colella MT. Oral Manifestations Associated to Paracoccidioidomycosis and Histoplasmosis. *Pesq Bras Odontopediat Clin Int* 2018, 18(1):e3846
11. Albornoz MB. Micosis profundas más frecuentes en nuestra población infantil. *Bol Inf de las Micos en Venez* 1985; 1: 8-9
12. Yamin G. Histoplasmosis en el Hospital de Niños "J. M. de los Ríos". *Bol. Hosp. Niños de Caracas* 1988; 24 (1-2): 7-10
13. Calatroni María I, Colella MT, Roselló A, Pérez C, Landaeta ME, Dawaher J, Insausti CL, Lara D, Duarte A, Mata-Essayag S. Histoplasmosis en Pacientes con Enfermedades Hemato-oncológicas. *Inform Med.* 2013; 15 (3): 5-14
14. Mata-Essayag S., Colella MT., Landaeta ME., Rosello A., Hartung C. Garrido L, Pérez C, Olaizola C, Toro F, Magaldi S. Estudio de 40 casos de Histoplasmosis en niños y revisión de la literatura. *Arch Ven Puer Ped*2006; 69(2): 53-59.
15. Landaeta-Nezer ME, Mata-Essayag S, Colella MT, Pineda V, Rosello A, Mata, S. Histoplasmosis in AIDS Patients in Venezuela. *J J AIDS HIV.* 2015, 1(1): 006.
16. Reviákina, V, Panizo, M., Dolande, M. et al. Micosis profundas sistémicas: Casuística del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" durante 5 años (1997-2001). *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* 2002;22(2):164-168

17. Lopez L, Valencia Y, Tobon A, Velasquez O, Santa C. Childhood histoplasmosis in Colombia: Clinical and laboratory observations of 45 patients. *Med Mycol* 2016; 54: 677–683
18. Houssoon A, Krishna MT. Does this patient have an immunodeficiency?. *Clin Med* 2011; 11(4): 380-384.
19. Baldo JI, Campins H, Ayala C. Histoplasmosis en Venezuela. *Mycopathol et mycol Appl.* 1961;15:177-216
20. Pollak L., Rodriguez C., Adrianza M. Histoplasmosis pulmonar, presentación de un caso. *Acta Med. Venezol* 1953; 1: 242-245.
21. Angulo A., Carbonell L. Labor Realizada en el Campo Anatómo-Patológico. *Mycopathol et Mycol Appl* 1961; 15: 61-76.
22. Landaeta ME, Colella MT, Caldera J, Roselló A, Mata-Essayag S. Presentaciones atípicas de histoplasmosis. *Acta Med Colomb* 2015;40: 254-259.
23. GTA J., Akaa P., Banwat E., Dauda, M. A review of literature on unusual clinical presentations and potential challenges in diagnosis of histoplasmosis. *J Clin Med Res* 2010; 2(10): 159-166.
24. Negri M, Gontero R, Benavente E, Zunino A, Ceccato F, Paira S. Manifestaciones inusuales de histoplasmosis en enfermedades del tejido conectivo. *Rev Arg Reumatol.* 2012;23(2): 26-39
25. Landaeta ME., Mata-Essayag S., Colella MT., Pineda V., Inaty J. Presentaciones atípicas de histoplasmosis: anemia hemolítica. Descripción de un caso y revisión de la literatura. *Kasmera* 2016; 44 (1): 22 – 25
26. Vargas H. Histoplasmosis. *Bol Inf de las Micos en Venez.*1997; 30: 33-36
27. De Sousa A. Valor de la histoplasmina como orientación diagnóstica de la histoplasmosis en nuestra población infantil. *Bol Inf de las Micos en Venez* 1987; 7: 11-12.
28. Castro M, Dominguez M, Gomez F, Gonzáles A. Estudio clínico epidemiológico de histoplasmosis en niños entre 6 meses y 5 años en el barrio La Floresta, Tinaquillo, Edo. Cojedes. *Bol Inf de las Micos en Venez.* 1990; 16:14-15.

29. Wheat LJ, Connolly P, Hadad N, Le Monte A, Brizendine E, Hafner R. Antigen Clearance During Treatment of Disseminated Histoplasmosis with Itraconazole versus Fluconazole in Patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (1): 248-250.
30. Salfelder K, Reyes de Liscano T. Lesiones Histoplasmáticas autópsicas como índice epidemiológico de la enfermedad en los Andes venezolanos. *Mycopathol et Mycol Appl* 1965; 26 (1): 19-30.
31. Principe A, Convit J, Pifano F, Resultados de las encuestas epidemiológicas sobre histoplasmosis, coccidioidomicosis y tuberculosis, realizadas en algunas regiones de Venezuela. *Mycopathol et Mycol Appl*. 1961; 15: 11-51
32. Rodriguez DVS, Molero DLM, Vagas DCN, Mesa L, Vargas H. Encuesta epidemiológica con histoplasmina en población infantil de Zipayare Edo. Zulia. *Bol Inf de las Micos en Venez* 1986;6: 34.
33. Mesa L, Rodriguez DVS, Molero DLM, Vargas H, Vargas DCN. Sensibilidad cutánea a la histoplasmina y coccidioidina en población estudiantil en Goajira Venezolana. *Bol Inf de las Micos en Venez* 1986;6: 30.
34. Vargas H, Albornoz M. Estudio epidemiológico del caserío La Culebra (Alto Orinoco). *Bol Inf de las Micos en Venez* 1987; 7: 15.
35. Albornoz M. Comentarios sobre el estudio epidemiológico de la histoplasmosis y paracoccidioidomicosis en la población del municipio foráneo Las Ollas de Caramacate (Edo Aragua). *Bol Inf de las Micos en Venez* 1994; 26: 8-9.
36. Cermeño J. Epidemiological survey of histoplasmine and paracoccidioidine skin reactivity in an agricultural area in Bolivar state, Venezuela. *Eur J Epidemiol* 2004;19(2): 189-93.
37. Kassisse J, Kassisse E, Mata S, Garrido L, Mendoza M et al. Brote de histoplasmosis aguda en escolares de El Mayar (Edo. Sucre), Venezuela. *Arch Ven Puer Ped* 2016;79 (4):132-138.
38. Albornoz M. Pruebas cutáneas en el estudio de la hipersensibilidad retardada. *Bol Inf de las Micos en Venez* 1990; 16: 16-20.
39. Vargas, H. Histoplasmosis. *Bol Inf de las Micos en Venez* 1990; 16: 38
40. Mata-Essayag S, Landaeta ME, Merino R, Garrido L, Mota D, Pineda J, Colella MT, Pineda V, Serrano A, Quijada S, Savino ME, Dawaher J, Linares O, Kassisse E. Histoplasmosis En Venezuela: Un Enemigo No Sospechado. *Trib Invest* 2018 (APIU/UCV) 2018; 19(1):92-104.

41. Restrepo A. Micología Médica en Colombia. Bol inf micosis Vzla 1996;28:6-8
42. Cabello H, Manieu D, Noriega LM, Meneses M, Peralta M, Larraguibel C. Pulmonary Histoplasmosis Rev Chil Infect 2002;19(1):54-9.
43. Emmons, C. W. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from Soil. Pub Health Rep. 1949;64:892-896
44. Ibach M., Larsh H., Furcoloww M. Epidemic histoplasmosis and airborne *Histoplasma capsulatum*. Proc Soc Exp Biol Med 1954;85: 72-74.
45. Emmons C. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil in Washington, D.C. Pub. Health Rep 1961; 76: 591.
46. Wheat J. Histoplasmosis (Experience During Outbreaks in Indianapolis and Review of the Literature). Medicine 1997; 76 (5): 339-354
47. Sepúlveda VE, Márquez R, Turissini DA, Goldman WE, Matute DR. Genome sequences reveal cryptic speciation in the human pathogen *Histoplasma capsulatum*. mBio 2017; 8:e01339-17
48. Albornoz M., Albornoz R. Estudio de la sensibilidad específica en residentes de un área endémica a la paracoccidioidomicosis en Venezuela. Mycop et Micol Appl 1971; 45(2): 65-75.
49. Cermeño JR, Hernández I, Cabello I, Orellán Y, Cermeño JJ, Albornoz R, Padrón E, Godoy G. *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum* en excretas de palomas (*Columbia livia*) en el Estado Bolívar, Venezuela. (*Cryptococcus neoformans* and *Histoplasma capsulatum* in dove's (*Columbia livia*) excreta in Bolívar State, Venezuela). Rev Latinoam Microbiol 2006; 48 (1): 6-9
50. Martínez J. Determinación de *Histoplasma capsulatum* en excretas y murciélagos provenientes de áreas endémicas de Venezuela. Tesis para optar al título de licenciada en bioanálisis. 2009.
51. Conant N. Micología. 3era Edición. Nueva Editorial Interamericana S.A, México.1972: 170-212.
52. Emmons, CW. Histoplasmosis: Animal Reservoirs and Other Sources in Nature of the Pathogenic Fungus, *Histoplasma*. Am J Public Health Nations Health. 1950; 40(4): 436-440.
53. Suárez JA, Torres J, Naranjo L, Torres Viera C, Abdul-Hadi S, Ríos A, Franciosi J, Dolande M, Rodríguez S, Zerpa N, Capino J. Brote de Histoplasmosis asociada a la cueva Alfredo Jahn en Venezuela. Vitae 2002;12

54. Telo C., Nuñez MJ, Alayo E., Silva M, Mata-Essayag S, Rosello A, Landaeta M, Redondo M, Silva M. Epidemic Outbreak of Acute Pulmonary Histoplasmosis Related to a visit to Alfredo Jahn Cave, Miranda State, Venezuela. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting. Washington, DC. 2007: M-730:635
55. Whitt SP, Koch GA, Fender B, Ratnasamy N, Everett ED. Histoplasmosis in pregnancy: case series and report of transplacental transmission. Arch Intern Med 2004;164:454-458
56. Carlucci JG., Halasa N., Creech CB., Dulek DE., Gómez-Duarte OG. et al Vertical Transmission of Histoplasmosis Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. J Pediatric Infect Dis Soc 2016; 5(2): e9-e12.
57. Goodwin R A Jr, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM. Disseminated histoplasmosis: Clinical and pathologic correlations. Medicine 1980; 59: 1-33.
58. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, Norris SA, Webb DH, Zeckel ML. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: Clinical findings, diagnosis and treatment and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1990; 69(6): 361- 74.
59. Wheat J, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey D, Loyd JE and Kauffman C. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2007;45:807–25
60. Deepe GS. Chapter 264: *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin. 7th ed. 2010: 3305-3318.
61. Roussey JA, Olszewski MA, Osterholzer JJ. Immunoregulation in Fungal Diseases. Microorganisms 2016; 4: 47
62. Kauffman C. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. Clin. Microbiol. Rev. 2007; 20(1): 115-132
63. Kauffman C. Fungal infections. In: Yoshikawa T.T. and Norman D.C. (eds.), Infectious Disease in the Aging: A Clinical Handbook, Humana Press, Springer Science + Business Media, LLC 2009, Part II: 347-366
64. Mittal J, Ponce MG, Gendlina I, Nosanchuk JD. *Histoplasma Capsulatum*: Mechanisms for Pathogenesis. Curr Top Microbiol Immunol [25 Jul 2018]. DOI: 10.1007/82\_2018\_114

65. Fischer GB, Mocelin H, Severo CB, Oliveira Fde M, Xavier MO, Severo LC. Histoplasmosis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(4):172-7
66. Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Op Infect Dis* 2008; 21: 421-425.
67. Wheat LJ, Connolly P, Hadad N, Le Monte A, Brizendine E, Hafner R. Antigen Clearance During Treatment of Disseminated Histoplasmosis with Itraconazole versus Fluconazole in Patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (1): 248-250.
68. Kontoyiannis DP. A Clinical Perspective for the Management of Invasive Fungal Infections: Focus on IDSA Guidelines. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 175S-187S.
69. LeMonte AM, Washum KE, Smedema ML, Schnizlein-Bick C, Kohler SM, Wheat LJ. Amphotericin B combined with itraconazole or fluconazole for treatment of histoplasmosis. *J Infect Dis* 2000; 182 (2):545-50
70. Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, Cornely OA, Gaona-Flores V, Afif C, Graham DR, Greenberg RN, Hadley S, Langston A, Negrone R, Perfect JR, Pitisuttithum P, Restrepo A, Schiller G, Pedicone L, Ullmann AJ. Safety of Long-Term Oral Posaconazole Use in the Treatment of Refractory Invasive Fungal Infections *Clin Infect Dis* 2006; 42:1726–34
71. Thompson GR, Rendon A, Ribeiro dos Santos R, Queiroz-Telles F, Ostrosky-Zeichner L, Azie N, Maher R, Lee M, Kovanda L, Engelhardt M, Vazquez JA, Cornely OA, Perfect JR. Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses, *Clin Infect Dis* 2016;63(3):356–362
72. Sonkhya N, Mehta R, Sonkhya D, Gupta S, Faujdar M. Primary Histoplasmosis of Larynx: A Case Series and Review of Literature. *Int J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;2:47-51
73. Mata-Essayag S, Landaeta ME, Colella MT, Pineda P, Dawaher J, Pardi G, Romero G. Histoplasmosis Mamaria. Estudio de una Serie de Casos. *Informed* 2014; 16 (2): 71-74
74. Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, Ponce-de-León LA. Epidemiology of Invasive Fungal Infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep* 2012;6:23–34
75. Griffin D. Atmospheric movement of microorganisms in clouds of desert dust and implications for human health. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20 (3): 459-477.
76. Barriga Angulo G, Mercado González F. Microbios africanos de vacaciones en el Caribe (Polvo atmosférico y sus implicaciones para la salud humana) *Rev Mex Patol Clin* 2007; 54(4):168-176

77. Wood KL, Hage CA, Knox KS, et al. Histoplasmosis after treatment with anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Am J Resp Crit Care Med*. 2003;167: 1279 – 1282.
78. Bakleh M, Tleyjeh I, Matteson EL, Osmon DR, Barbari EF. Infectious complications of tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists. *Int J Dermatol*. 2005;44:443-8.
79. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1261-5.
80. Zattar GA, Cardoso F, Nakandakari S, Soares CT. Cutaneous histoplasmosis as a complication after anti-TNF use - Case report. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3 Suppl 1):S104-7.
81. Kauffman CA. Fungal Infections in Older Adults. *CID*. 2001; 33: 550-55.
82. Caceres DH, Tobón AM, Restrepo A, Chiller T, Gómez B L. The important role of co-infections in patients with AIDS and progressive disseminated histoplasmosis (PDH): A cohort from Colombia. *Med Mycol Case Rep* 2018; 19:41–44
83. Antinori S. *Histoplasma capsulatum*: more widespread than previously thought. *Am J Trop Med Hyg*. 2014, 90(6): 982–983.
84. Wheat L. Histoplasmosis in Indianapolis. *Clin Infect Dis* 1992; 14(1): 91-99.
85. Taylor ML, Chávez-Tapia C, Vargas-Yañez R, Rodriguez-Arellanes G, Peña-Sandoval GR, Toriello C, Reyes-Montes MR. Environmental conditions favoring bat infection with *Histoplasma capsulatum* in Mexican shelters. *Am J Trop Med Hyg*. 1999; 61:914-9.
86. Borelli D, Marcano C. transmisión experimental de micosis profundas por predación. *Med cut*. 1972;6(3):193-198
87. Gonzalez Ochoa A. histoplasmosis primaria pulmonar aguda. *Mycopathol Appl*. 1961; 15: 299-305
88. Perez-Lazo G, Maquera-Afaray J, Mejia CR, Castillo R. Histoplasmosis diseminada e infección por VIH: serie de casos en un hospital peruano. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34 (4): 365-369
89. Townsend JL, Shanbhag S, Hancock J, Bowman K, Nijhawan AE; Histoplasmosis-Induced Hemophagocytic Syndrome: A Case Series and Review of the Literature, *Open Forum Infect Dis* 2015;2(2): ofv055
90. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, et al. (2015) Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLOS ONE* 10(12): e0143304

91. Stockberger SM, Tarver RD, Wheat LJ. Disseminated histoplasmosis in AIDS: Findings on chest radiographs. *AJR Am J Roentgenol.* 1993, 160(1):15-19.
92. Kauffman C. Histoplasmosis. *Clin Chest Med* 2009; 30: 217-225.
93. Garrido L, Mata-Essayag S, Hartung C, Landaeta M, Pacheco I, Fuentes Z. Pulmonary Histoplasmosis: Unusual pathologic findings. *Pathol Res Pract.* 2006; 202: 373-378.
94. Wheat LJ, Knox KS, Hage CA, Approach to the Diagnosis of Histoplasmosis, Blastomycosis and Coccidioidomycosis. *Curr Treat Opt Infect Dis* 2014; 6:337–351
95. Tobón AM. Protocolo de estudio y manejo de histoplasmosis Histoplasmosis study and management protocol. *Infectio.* 2012, 16(Supl 3): 126-128. 22.
96. Arango-Bustamante K, Restrepo A, Cano LE, de Bedout C, Tobon AM et al. Diagnostic Value of Culture and Serological Tests in the Diagnosis of Histoplasmosis in HIV and non-HIV Colombian Patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2013, 89(5): 937–942
97. Leimann BC, Pizzini CV, Muniz MM, Albuquerque PC, Monteiro PC et al. Histoplasmosis in a Brazilian center: clinical forms and laboratory tests. *Rev Iberoam Micol.* 2005, 22(3):141–146
98. Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Iovannitti C, Helou S et al. Chronic meningoencephalitis due to *Histoplasma capsulatum*. Usefulness of serodiagnostic procedures in diagnosis. *Serodiagn Immunother Infect Dis.* 1995, 7(2): 84–89
99. Kaufman L, Huppert M, Fava-Netto C, Pollak L, Restrepo A. Manual de procedimientos estandarizados para el serodiagnóstico de las micosis sistemicas. PAHO. 1972, 1:10–16
100. Bauman DS, Smith CD. Comparison of immunodiffusion and complement fixation tests in the diagnosis of histoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 1975, 2(2): 77–80.
101. Wheat LJ, Garringer T, Brizendine E, et al. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection based upon experience at the histoplasmosis reference laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43:29–37
102. Colella M, Mata-Essayag S, Hartung C et al. Identificación de *Histoplasma capsulatum* en muestras clínicas mediante la técnica de PCR en dos rondas. *Kasmera* 2007; 35 (2):156-163
103. Hage CA, Azar MM, Bahr N, Loyd J, Wheat LJ. Histoplasmosis: Up-to-Date Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36(05): 729-745
104. Dismukes WE. Antifungal therapy: lessons learned over the past 27 years. *Clin Infect Dis.* 2006, 42(9):1289–1296.

105. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Durkin M, Brizendine E, Mann P, Patel R, McNicholas PM, Goldman M. Activity of newer triazoles against *Histoplasma capsulatum* from patients with AIDS who failed fluconazole. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(6):1235-9. Epub 2006 Apr 20.
106. Gupta V, Sharma A, Sharma R, Diwan S, Saini S. Azoles as Effective Antifungal Agents: Trends, Scope and Relevance. *Nat Prod J* 2014;4(2): 82-92
107. Informe Nacional de Avances en la Implementación de la Declaración de Compromisos Sobre VIH/SIDA (2001) y la Declaración Política Sobre VIH/SIDA (2011) Presentado por la República Bolivariana de Venezuela. Marzo 2014.
108. Nacher M, Adenis A, Blanchet D, Vantilcke V, Demar M et al. Risk factors for disseminated histoplasmosis in a cohort of HIV-infected patients in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014, 8(1): e2638.
109. Nacher M, Adenis A, Mc Donald S, Do Socorro Mendonca Gomes M, Singh S et al. Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients in South America: a neglected killer continues on its rampage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013, 7(11): e2319.
110. Tobón AM, Medina A, Orozco L, Restrepo C, Molina D, de Bedout C, Restrepo A. Progressive disseminated histoplasmosis in a cohort of patients with HIV coinfection. *Acta Med Colomb.* 2011, 36(2) : 63-67 .
111. Sarosi GA, Davies SF. Endemic mycosis complicating human immunodeficiency virus infection. *West J Med.* 1996, 164: 335-340. 20.
112. Arango M, Castañeda E, Agudelo CI, De Bedout C, Agudelo CA. Histoplasmosis: results of the Colombian National Survey, 1992-2008. *Biomédica.* 2011, 31(3): 344-356.
113. García Tamayo G, Merheb JC. La anatomía patológica del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en Venezuela. Estudio de 50 autopsias. *Rev Soc Ven Alerg Inmunol.* 1989, 6:23-29.
114. Merheb Guillot JC, García Tamayo J. Micotic infections in immunocompromised patients: anatomopathology study of 404 autopsy. *Arch Venez Farmacol Ter.* 1991, 10(1): 37- 45.
115. Dos-Santos A, Guzman Z. Estudio de micosis profundas sistemicas en necropsias realizadas en el Instituto Anatomopatologico "Jose A. O'Daly". Tesis para optar al grado de Bioanalista. Universidad Central de Venezuela, Escuela de Bioanálisis, 2006.

116. Nacher M, Adenis A, Adriouch L, Dufour J, Papot E et al. What Is AIDS in the Amazon and the Guianas? Establishing the Burden of Disseminated Histoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2011, 84(2): 239–240.
117. Rios-Fabra A, Moreno AR, Istúriz RE. Fungal infection in Latin American countries. *Infect Dis Clin North Am.* 1994, 8(1): 129-154.
118. Borelli D. *Histoplasma capsulatum* aislado del suelo en el Distrito Federal. *Acta Cient Venez* 1957;8(5):118
119. Goodwin RA Jr, Des Prez RM. Pathogenesis and clinical spectrum of histoplasmosis. *South Med J.* 1973, 66(1): 13- 25.
120. Myint T, Anderson AM, Sanchez AI, Farabi A, Hage C, Baddley JW, Jhaveri M, Greenberg RN, Bamberger DM, Rodgers M, Crawford TN, Wheat LJ. Histoplasmosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS) Multicenter Study of Outcomes and Factors Associated With Relapse. *Medicine* 2014;93: 11-18
121. Iriart X, Blanchet D, Menard S, Lavergne RA, Chauvin P et al. A complementary tool for management of disseminated *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infections in AIDS patients. *Int J Med Microbiol.* 2014, 304(8): 1062- 1065.
122. Mata-Essayag S, Magaldi S, Hartung de Capriles C, Deibis L, Verde G, Perez C. “In vitro” Antifungal activity of protease inhibitors. *Mycopathol.* 2001; 152
123. Negroni R. Histoplasmosis en América Latina. *Biomédica Instituto Nacional de Salud.* 2011, 31(3):1-3.
124. Jombo GTA, Akaa PD, Banwat EB, Dauda MA. A review of literature on unusual clinical presentations and potential challenges in diagnosis of histoplasmosis. *J Clin Med Res* 2010, 2(10): 159-166.
125. Kurowski A, Ostapchu M. Overview of Histoplasmosis. *Am Fam Phys.* 2002, 66(12): 2247-2253.
126. Vantilcke V, Boukhari R, Jolivet A, Vautrin C, Misslin C et al. Fever in hospitalized HIV-infected patients in Western French Guiana: first think histoplasmosis. *Int J STD AIDS.* 2014, 25(9): 656–661.
127. Chang P, Rodas C. Skin lesions in histoplasmosis. *Clin Dermatol.* 2012, 30(6): 592-598.

128. Rodríguez Rochedo MPR, Moritz Trope B, Lopes MSS, Cuzzi T, Ramos-e-Silva M. Disseminated Histoplasmosis in an AIDS Patient. *J AIDS Clin Res.* 2014, 5:12.
129. Cáceres D, Gomez B et al. Histoplasmosis y SIDA: Factores de riesgo clínico y de laboratorio asociados al pronóstico de la enfermedad. *Infectio.* 2012, 16(Supl 3):44-50.
130. Arvelález-Pascucci J, Cabrera-Cornieles K, Landaeta ME. Histoplasmosis. Epidemiología, clínica y tratamiento. *Bol Venez Infect.* 2014, 25(2):137-143.
131. Dawaher J, Colella MT, Roselló A, Pérez C, Olaizola C et al. Paracoccidioidomycosis: Clinical Considerations, Epidemiology and Treatment. *Kasmera.* 40(2): 160-171.
132. Negroni R, Messina F, Arechavala A, Santiso G, Bianchi M. Eficacia del tratamiento y de la profilaxis antifúngica secundaria en la histoplasmosis asociada al SIDA. Experiencia del Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz, de la ciudad de Buenos Aires. *Rev Iberoam Micol.* 2017;34(2):94–98: 135.
133. Keen C, Lee H , Galati L, Fantauzzi J, Blinkhorn R, Jennings TA, Chaturvedi S, Judson Marc A. A necrotic tonsillar lesion: An unusual presentation of disseminated histoplasmosis. *Resp Med Case Rep* 2017; 22:44e46
134. Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system: a clinical review. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69:244–60.
135. Trofa D, Nosanchuk JD. Histoplasmosis of the Central Nervous System. *J Neuroparasitol.* 2012; 3: 1-7.
136. Wheat J. Histoplasmosis (Experience During Outbreaks in Indianapolis and Review of the Literature). *Medicine* 1997; 76 (5): 339-354
137. Albornoz MB. Meningitis por *Histoplasma capsulatum*. *Bol Inf Micosis Vzla.* 1985;3:14–16.
138. Afessa B, Green W, Chiao J, Frederick W. Pulmonary complications of HIV infection. Autopsy findings. *Chest.* 1998;113:1225–1229.
139. Mizrachi R, Chacon M, Lehenhart J, Sucre C, Tapia de Fossaert G. Aislamiento de *Histoplasma capsulatum* a partir del líquido cefalorraquídeo. *Rev Fund J M Vargas.* 1984;8:211–220.

140. Negroni R, Abate E, Arechavala A, Bonvehi P. Problemas clínicos en micología medica. Rev Iberoam Micol 2004; 21:44-46
141. Severo LC, Oliveira FM, Irion K, Porto NS, Londero AT. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil: a 21-year experience. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2001;43:183–187.
142. Albornoz MB. Micosis profundas más frecuentes en nuestra población infantil. Bol info Micosis Vzla 1985;1:8-9
143. Arevalo C, Seivane D, Rodriguez H, Calebotta A. Histoplasmosis enpacientes con SIDA: presentacion de dos casos con lesiones en la lenguay en piel respectivamente. Dermatol Venez. 1990;28:25–29.
144. Ashford DA, Hajjeh RA, Kelley MF, Kaufman L, Hutwagner L, McNeil MM. Outbreak of histoplasmosis among cavers attending the National Speleological Society Annual Convention, Texas 1994. Am J Trop Med Hyg. 1999;60:899–903.
145. Arias F , Mata-Essayag S, Landaeta ME , Hartung de Capriles C, Perez C, Nuñez MJ, Carvajal A, Silva M. *Candida albicans* osteomyelitis: case report and literature review. Int J Infect Dis 2004; 8: 307—314
146. Benaim Pinto H. La paracoccidioidomicosis brasiliensis como enfermedad sistémica. Comentarios a la casuística venezolana Mycopathol et Mycol Appl. 1961;15: 90-114
147. Kohli R Hadley S. Fungal arthritis and osteomyelitis. Infect Dis Clin North Am. 2005; 19: 831-51.
148. Kemper CA, Deresinski SC. Fungal disease of bone and joint. In: Elias J. Anaissie, MD, Michael R. McGinnis, PhD, and Michael A. Pfaller, MD. Clinical Mycology (Second Edition) ch 25. 2009; 525–545.
149. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Gaborit C, Rosset P, Rusch E, Bernard L. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. J Hosp Infect 2012;82(1):40-48
150. Darouiche RO, Cadle RM, Zenon GJ, Weinert MF, Hamill RJ, Lidsky MD.. Articular histoplasmosis. J Rheumatol. 1992;19:1991–1993.
151. Fowler, V. G., Jr., F. M. Nacinovich, J. A. Alspaugh, and G. R. Corey. 1998. Prosthetic joint infection due to *Histoplasma capsulatum*: case report and review. Clin. Infect. Dis. 26:1017.

152. Weinberg JM, Ali R, Badve S, et al. Musculoskeletal histoplasmosis. A case report and review of the literature. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A(11):1718–22.
153. Tali ET. [Spinal Infections]. *Eur J Radiol*. 2004;50(2):120-133
154. Harrington JT. Mycobacterial and fungal arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10(4): 335–8.
155. Friedman BC, Simon GL. Candida vertebral osteomyelitis: report of three cases and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987;8(1):31–6.
156. Tobón Orozco ÁM, Agudelo Restrepo CA, Pérez Figueroa MdP, Molina Uribe G, Bedout Gómez Cd, Restrepo Moreno Á. El Caso de Infecciosas. *Histoplasmosis ósea. Medicina UPB* 2005;24(1):67-74
157. Goodwin RA, Des Prez RM. Pathogenesis and Clinical Spectrum of Histoplasmosis. *South Med J* 1973;66(1):13-25
158. de Moraes SS , Mafra Mde O , Canterle EM , de Lima LL , Ribeiro SL. [Histoplasmosis mimicking tuberculosis spondylodiscitis in a patient with rheumatoid arthritis]. *Act Reumatol Port* 2008; 33(3):360-363
159. Jones, R. C., and R. A. Goodwin.. Histoplasmosis of bone. *Am. J. Med.*1981;70:864–866.
160. Hernández-Sampelayo Matos T, Zarzoso Fernández S, Navarro Gómez ML, Santos Sebastián MM, González Martínez F, Saavedra Lozano J. Osteomielitis y artritis séptica. Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid 2011
161. Huang L, Wu Y, Miao X. Localized *Histoplasma capsulatum* osteomyelitis of the fibula in an immunocompetent teenage boy: a case report. *BMC Infect Dis*. 2013, 13:132-136
162. Negroni R, Arechavala AI, Maiolo EI. Histoplasmosis clásica en pacientes Inmunocomprometidos. Classical histoplasmosis in the immunosuppressive patient. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010;38(2):59-69
163. Hazeldine, J, Lord JM. Innate immunesenescence: underlying mechanisms and clinical relevance. *Biogerontol*. 2015;16(2):187-201
164. Dimopoulos G, Koulenti D, Blot S, et al. Critically ill elderly adults with infection: Analysis of the Extended Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *J Amer Geriatr Soc*. 2013, 61:2065-2071
165. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:133–163.

166. Blot S, Cankurtaran M, Petrovic M, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial bloodstream infection in elderly critically patients: a comparison between middle-aged, old, and very old patients. *Crit Care Med.* 2009;37:1634–1641.
167. Dimopoulos G, Paiva JA, Meersseman W, et al. Efficacy and safety of anidulafungin in elderly, critically ill patients with invasive *Candida* infections: a post hoc analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40:521–526.
168. Kauffman C. Fungal infections. In: Yoshikawa T.T. and Norman D.C. (eds.), *Infectious Disease in the Aging: A Clinical Handbook*, Humana Press, Springer Science + Business Media, LLC 2009, Part II: 347-366
169. Nicolas F, Le Gall JR, Alperovitch A, Loirat P, Villers D. Influence of patients' age on survival, level of therapy and length of stay in intensive care units. *Intens Care Med.* 1987;13:9–13.
170. Kauffman C. Endemic Mycoses in Older Adults. *Infect Dis Clin Pract.* 1995;4(1):41-45
171. Ledtke C, Tomford JW, Jain A, Isada CM, van Duin D. Clinical presentation and management of histoplasmosis in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(2): 265-70.
172. Hoff GL, Bigler WJ. The role of bats in the propagation and spread of histoplasmosis: a review. *J Wildlife Dis.* 1981;17(2): 191-196
173. Lowell JR, Shuford EH. The Value of the Skin Test and Complement Fixation Test in the Diagnosis of Chronic Pulmonary Histoplasmosis. *Am Rev Resp Dis* 1976; 114(6):1069-75
174. Bonifaz A. Chapter 20: Histoplasmosis. In: *Micología Médica Básica*. 4<sup>a</sup> ed McGraw-Hill, México 2012: 279-296.
175. Angulo-Ortega Alberto. Las formas circunscritas de histoplasmosis pulmonar (Histoplasmosomas) *Mycopathol et Mycol Appl* 1961;15:217-230
176. Miranda C, Jakera MA, Fitzhugh-Kull VA, Dever LL. Oropharyngeal histoplasmosis: The diagnosis lies in the biopsy. *IDCases* 2018; 1:133–35
177. Baddley JW, McKinsey DS et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007, 45(7): 807–825.
178. Chu JH, Feudtner C, Heydon K, Walsh TJ, Zaoutis TE. Hospitalizations for endemic mycoses: a population-based national study. *Clin Infect Dis.* 2006;42:822–5.

179. Gupta A, Ghosh A, Singh G, Xess I. A Twenty-First-Century Perspective of Disseminated Histoplasmosis in India: Literature Review and Retrospective Analysis of Published and Unpublished Cases at a Tertiary Care Hospital in North India. *Mycopathologia* (2017) 182:1077–1093
180. Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ, Dotson JL., Assi MA, Antoun SA, Hamoud KA, Burdette SD, Freifeld AG, McKinsey DS, Money ME, Myint T, Andes DR, Hoey CA, Kaul DA, Dickter JK, Liebers DE, Miller RA, Muth WE, Prakash V, Steiner FT, Walker RC, Hage CA. Histoplasmosis Complicating Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Blocker Therapy: A Retrospective Analysis of 98 Cases. *Clin Infect Dis* 2015;61(3):409–17
181. Restrepo A. Histoplasmosis. In: *Enfermedades Infecciosas*. Medellin, Colombia: Corporacion para Investigaciones Biologicas; 2003:28.
182. Adderson EE. Histoplasmosis in a pediatric oncology center. *J Pediatr*.2004;144:100–106.
183. Emmons CW. Chapter 20: Histoplasmosis. In: Emmons CW. *Medical Mycology*, Third Ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1977: 305-341
184. Linton PJ, Thoman ML. Immunosenescence in monocytes, macrophages, and dendritic cells: Lessons learned from the lung and heart. *Immunology Letters*. 2014;162(1):290-297
185. Marion CR, High KP. Tuberculosis in Older Adults. In: Yoshikawa TT, Norman DC. *Infectious Disease in the Aging, A Clinical Handbook*. Second Edition, Humana Press, (Springer Science+Business Media, LLC) 2009 part II : 97-110
186. Antonello VS, Ferrazza Zaltron V, Vial M, Mattos de Oliveira F, Severo LC. Oropharyngeal histoplasmosis: report of eleven cases and review of the literature. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44(1):26-29
187. Sadat SMA, Robin MAH, Rita SN, Akhter F, Uddin AFMK. Oral Histoplasmosis with Previously Treated Pulmonary Tuberculosis: A Case Report. *Med Today* 2013; 25 (02):99-102
188. Tobón AM. Histoplasmosis study and management protocol. *Infectio*.2012;16(Supl 3): 126-128 Chang YT, Huang SC, Hu SY, Tsan YT, Wang LM, Wang RC. Disseminated histoplasmosis presenting as haemolytic anaemia. *Postgrad Med J*. 2010;86:443-444
189. Chang YT, Huang SC, Hu SY, Tsan YT, Wang LM, Wang RC. Disseminated histoplasmosis presenting as haemolytic anaemia. *Postgrad Med J*. 2010;86:443-444

190. Wheat LJ, Knox KS, Hage CA, Approach to the Diagnosis of Histoplasmosis, Blastomycosis and Coccidioidomycosis. *Curr Treat Opt Infect Dis* 2014; 6:337–351
191. Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2008; 21:421–5.
192. Fernández Urrusuno R, Corral Baena S, Montero Balosa MC, Llamas Rodríguez L, Serrano Martino C, Flores Dorado M. Riesgos asociados a la utilización de antimicrobianos en personas mayores. *Ars Pharm*. 2013; 54(3): 19-36.
193. Itraconazole - High dose regimens may precipitate heart disorders (UK). WHO Pharmaceuticals Newsletter 2002; 01:1-18
194. Ferrari TCA, Soares JMA, Salles JMP, Handam JS, Azevedo RCS, Xavier MAP, Faria LC. Laryngeal histoplasmosis in an immunocompetent patient from a non-endemic region: case report. *Mycoses* 2009;52(6):539–540
195. Sobrinho FP, Negra MD, Queiroz W, Ribeiro UJ, Bittencourt S, Klautau GB, Histoplasmosis of the Larynx. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73(6):857-861.
196. Troncoso A, Gulotta H, Olenchuck A y Bava J. Histoplasmosis laríngea como manifestación de SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(5):273-8
197. Subramanian A, Abdullah H, Hairuzah I. Histoplasmosis of Larynx. *Med J Malaysia* 2005;60(3):386-388.
198. Katoch P, Bhardwaj S. Primary Laryngeal Histoplasmosis: Case Report. *JK Science* 2009; 11(2): 89-90.
199. Habib SK, Patwary SA, Imran Khan MA, Miah T, Gupta RD, Ahasan HN. Primary Histoplasmosis of Vocal Cord in an Immunocompetent Elderly Man- A case Report with Literature Review. *J Medicine* 2012; 13 : 77-81
200. Phatak AM, Bhattacharya I, Misra V, Prabhu AM, Natraj U. Disseminated Histoplasmosis Mimicking Laryngeal Carcinoma from Central India: A Case Report. *Indian J Pathol Microbiol* 2006;49(3): 452-454.
201. Negroni R. Micosis del aparato respiratorio. En: Negroni R, editor. *Lecciones de Clínica Micológica*. Buenos Aires: La Agenda 1997: 43-72.
202. Sonkhya N, Mehta R, Sonkhya D, Gupta S, Faujdar M. Primary Histoplasmosis of Larynx: A Case Series and Review of Literature. *Int J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013;2:47-51
203. Caballero H, Torres V, Pérez C, Ojeda P. Histoplasmosis traqueal: reporte de un caso en la Clínica de Marly Bogotá, Colombia / Thracheal hystoplasmosis: case report Clínica Marly Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Neumol* 2007;19(4):210-213

204. Pérez JA, Bohle J, Sánchez G, Carrasco C, Pablo M. Mastitis granulomatosa idiopática. Diagnóstico y tratamiento en 14 casos. (Idiopathic granulomatous mastitis. Report of 14 cases). Rev. Chil Cir. 2007;59:259-263.
205. Matzumura Kasano J, Prialé De la Peña P, Gutiérrez Crespo H. Mastitis granulomatosa crónica idiopática. Rev Per Obst Enf 2008;4:122-125.
206. Payne S, Kim S, Das K, Mirani N. A 36-Year-Old Woman With a Unilateral Breast Mass. Arch Pathol Lab Med 2006;130:e1-e2.
207. Wheat J. Histoplasma. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. Infectious Diseases. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Williams & Wilkins. 2004:2218-2226.
208. Bakaris S, Yuksel M, Ciragil P, Guven MA, Ezberci F, Bulbuloglu E. Granulomatous mastitis including breast tuberculosis and idiopathic lobular granulomatous mastitis. Can J Surg 2006;49:427-430.
209. Ruiz-Moreno JL, Peña-Santos G. Mastitis tuberculosa bilateral en paciente nulípara, que inicialmente se trató como mastitis granulomatosa idiopática. Ginecol Obstet Mex 2012;80:228-231.
210. Salfelder K, Schwarz J. Mycotic "Pseudotumors" of the Breast. Report of Four Cases. Arch Surg 1975;110:751-754.
211. Houn HY, Granger JK. Granulomatous mastitis secondary to histoplasmosis: report of a case diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. Diagn Cytopathol. 1991;7:282-5.
212. Farmer C, Stanley MW, Bardales RH, Korourian S, Shah H, Bradsher R, Klimberg V. Mycoses of the breast: Diagnosis by fine-needle aspiration. Diagn Cytopathol. 1995;12:51-55.
213. Wheat, J. Histoplasmosis: Experience During Outbreaks in Indianapolis and Review of the Literature. Medicine 1997;76:339-354.
214. Lee JH, Oh KK, Kim EK, Kwack KS, Jung WH, Lee HK. Radiologic and clinical features of idiopathic granulomatous lobular mastitis mimicking advanced breast cancer. Yonsei. Med. J. 2006;47:78-84.
215. Chang YT, Huang SC, Hu SY, *et al.* Disseminated histoplasmosis presenting as haemolytic anaemia. Postgrad Med J 2010;86: 443-444
216. Negri M, Gontero R, Benavente E, Zunino A, Ceccato F, Paira S. Manifestaciones inusuales de histoplasmosis en enfermedades del tejido conectivo Rev Arg Reumatol. 2012;23(2): 26-39

217. Kauffman C. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update Clin. Microbiol. Rev. 2007; 20(1): 115-132
218. Agudelo CA., Restrepo CA., Molina DA, TobonAM, Kauffman CA., Murillo C, Restrepo A. Tuberculosis and Histoplasmosis Co-Infection in AIDS Patients. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2012; 87 (6): 1094–1098.
219. Allendoerfer R, Deepe GS. Blockade of endogenous TNF-alpha exacerbates primary and secondary pulmonary histoplasmosis by differential mechanisms.J Immunol. 1998;160(12):6072-82.
220. Friskel E, Klotz SA., Bartholomew W, Dixon A. Two Unusual Presentations of Urogenital Histoplasmosis and a Review of the Literature. Clin Infect Dis 2000;31: 189–91.
221. Isotalo PA., McCarthy AE., Eidus L. Ovarian histoplasmosis in systemic lupus erythematosus. Pathology. 2000; 32 (2): 139-141.
222. Chakrabarti A. Epidemiology of central nervous system mycoses. Neurol India. 2007; 55: 191–197
223. Schestatsky P., Chedid MF, Amaral OB, Unis G, Oliveira FM, Severo LC. Isolated central nervous system histoplasmosis in immunocompetent hosts: a series of 11 cases. Scand J Infect Dis. 2006; 38: 43–48.

## ANEXO A

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS DE PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_  
 Teléfono \_\_\_\_\_ Lugar de nacimiento \_\_\_\_\_ Procedencia \_\_\_\_\_  
 Ocupación \_\_\_\_\_  
 Antecedentes epidemiológicos

	Si	No		Si	No
Contacto con aves de corral			Deslave		
Contacto con murciélagos			Hábito tabáquico		
Visitas a cuevas			Hábitos alcohólicos		
Construcciones o remodelaciones cercanas			Asma u otras alergias		
Construcción del Metro			Chimó		

Otros \_\_\_\_\_

Comorbilidad (enfermedades concomitantes)

SIDA: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ CD4: \_\_\_\_\_ Carga Viral: \_\_\_\_\_

Motivo de consulta

Clínica	Si	No
Fiebre		
Adenomegalias		
Hepatomegalia		
Esplenomegalia		
Tos		
Disnea		
Expectoración		
Cefalea		
Trastornos de conciencia		
Trastornos de conducta		
Alteración de pares craneales		
Lesiones cutáneas		
Lesiones Mucosas		
Lesión en lengua		
Otros*		

\*Especifique \_\_\_\_\_

Laboratorio	Inicio (Fecha)	Control (Fecha)
Hemoglobina		
Leucocitos		
Neutrófilos		
Eosinófilos		
Plaquetas		
VSG		
Prot C reactiva		
HDL		
AST		
ALT		
Cortisol plasmático		

Hallazgos en líquido cefalorraquídeo (si disponible)

---

Hallazgos en Rx de tórax

---

Otras imágenes (Tipo y hallazgos)

---

**Diagnóstico Micológico**

Muestra procesada (marque con X)

Espudo	
Lavado bronquial	
Líquido cefalorraquídeo	
Piel	
Mucosa	
Ganglio	
Médula ósea	
Sangre	
Otro tejido (especificar)	

Tipo de prueba realizada

Giemsa	
Cultivo	
Biopsia	
Serología	

Intradermorreacción: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Tratamiento

---

Evolución

Mejoría	
Recaida	
Muerte*	
Desconocida	

\*Hallazgos de autopsia: \_\_\_\_\_

## ANEXO B

### **Centros de donde fueron referidos los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis a la Sección de Micología Médica IMT-UCV. 1994-2012 (continuación tabla 7)**

Otros Hospitales Públicos: Hospital Dr. José Ignacio Baldo, Hospital Miguel Pérez Carreño, Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Hospital de Niños JM de los Ríos, Hospital General del Oeste Dr. José Gregorio Hernández, Hospital Ortopédico Infantil, Oncológico Luis Razetti, Hospital Domingo Luciani, Pediátrico Elías Toro, Oncológico Padre Machado, Hospital Jesús Yerena, Hospital Vargas de Caracas, José María Vargas de la Guaira, Hospital Guatire-Guarenas, Julio Criollo Rivas, Hospital de Porlamar, Periférico de Catia, San Juan de Dios, San Juan de los Morros.

Clínicas privadas: Clínica Atias, La Arboleda, El Avila, Briceño Rossi, Hospital de Clínicas Caracas, Rescarven, Centro Médico de Caracas, Centro Médico Docente La Trinidad, Instituto Médico La Floresta, Instituto Clínico La Florida, Instituto Diagnóstico, Policlínica Metropolitana, Clínica Vista Alegre, Clínica Bello Campo, Clínica de Empleados del Metro de Caracas, Clínica Nueva Caracas en Santa Mónica, Clínica Padre Machado, Clínica Piedra Azul, La Urbina, Las Ciencias, Torre Majestic, Méndez Gimón, Sanatrix, Santa Sofía

Ambulatorios y otros institutos: Ambulatorios de Charallave y Carrizal, IPASME, Instituto de Inmunología de la UCV, Instituto de Biomedicina UCV, IVSS Altagracia y Las Minas de Baruta, el Servicio Médico de Empleados de la UCV, y otros del MPPS

## ANEXO C

### Histoplasmosis, según ocupaciones. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012(Continuación tabla 9).

Ocupación	Contacto con tierra	
	si	No
Estudiante		92
Construccion	45	
Comercio		43
Hogar	35	
Agricultura	27	
Transporte	19	
Administrador		17
Cocina		13
Vigilancia	13	
Oficinista		12
Personal De Salud		12
Docencia		11
Sistemas		11
Desempleado		10
Costura		8
Docente		7
Domestica	7	
Estilista		6
Espeleologo	4	
Produccion	4	
Encargado Estacionamiento	3	
Funcionario		3
Mensajero		3
Abogado		2
Actor		2
Auditor		2
Fotografo	2	
Geoquimica	2	
Indigente	2	
Mecanico	2	
Alfarero	1	
Avicultor	1	
Biologo	1	
Bombero	1	
Decorador	1	
Enterrador	1	
Gerente Social		1
Jinete	1	
Jugador Voleibol	1	
Locutor		1
Minero	1	
Monja		1
Periodista		1
Recreador	1	
Trabajadora Sexual	1	
Traductor De Idiomas		1
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>259</b>

No disponibles: 118

## ANEXO D

### Histoplasmosis, Otros síntomas y signos. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012(Continuación tabla 16).

Síntomas y signos	N
Anorexia/hiporexia	35
Disfonía, disfagia, lesión cuerda vocal	28
Dolor abdominal	22
Nauseas/vómitos	21
Astenia	21
Sudoración	16
Dolor torácico	14
Convulsiones	14
Ascitis	12
Derrame pleural	12
Palidez	10
Hemoptisis	7
Lesiones en mama	7
Parestesias	6
Trastornos del lenguaje	6
Lesión paladar	5
Sinusitis	5
Hidrocefalia	5
Rinorrea	4
Hemiparesia	3
Vértigo	3
Otitis	3
Absceso traqueal	2
S. Addison	2
Derrame pericárdico	2
Neuropatía	1
Paraparesia	1
Lesión colon	1
Coriorretinitis	1
Úlcera corneal	1
Uveitis	1
Endoftalmitis	1

Algunos pacientes presentaron más de un síntoma/signo

## ANEXO E

### Histoplasmosis, Otras muestras utilizadas para el diagnóstico. Sección de Micología Médica IMT-UCV, Caracas. 1994-2012 (Continuación tablas 20 y 21)

Muestra	N
Pólipo laríngeo	6
Hueso	6
Líquido pleural	5
Mama	3
Secreción sinusal	3
Hígado	2
Aspirado bronquial	2
Cerebro	2
Masa mediastinal	1
Ileo	1
Esófago	1
Pleura	1
Córnea	1
Vítreo	1
Punción suprarrenales	1
Tabique nasal	1
Mucosa bronquial	1
Lengua	1
Líquido ascítico	1
Trompas y ovarios	1
Líquido articular	1
Cápsula articular	1

Algunos pacientes tenían más de una muestra