



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
COMISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN INFECTOLOGIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

HISTOPLASMOSIS. EPIDEMIOLOGIA, CLINICA Y TRATAMIENTO

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Infectología

Joanne Arvelaez Pascucci

Kleira M. Cabrera Cornieles

Tutor: María Eugenia Landaeta

Caracas, Diciembre 2013

Dra. María Eugenia Landaeta

Tutora

Dra. María Eugenia Landaeta

Director del Curso de Postgrado de Infectología

Dra. Jocays Caldera

Coordinador del Curso de Postgrado de Infectología

Lic. Douglas Angulo

Asesor Estadístico

AGRADECIMIENTOS

A nuestros padres, que con su máximo apoyo fueron el pilar fundamental para que cada día siguiéramos con ahínco y tenacidad nuestro trabajo académico y finalmente verlo cristalizado.

A nuestra tutora Dra. María Eugenia Landaeta por haber aceptado ser la persona que dirigió y orientó con la mejor disposición este trabajo de grado para que lo culmináramos exitosamente.

A todos aquellos profesores y adjuntos del Servicio de Infectología, que de una u otra manera han dejado una huella importante en nuestra formación.

Al asesor estadístico, licenciado Douglas Angulo, por su disposición y colaboración para revisar este trabajo.

Al personal que labora en el Departamento de Información de Salud que con su colaboración permiten que el trabajo como investigador sea más fácil.

A todos los pacientes que con su receptividad nos permitieron aplicar nuestros conocimientos y así mismo fortalecer el respeto y el amor por nuestra profesión.

A todas aquellas personas que han aportado su grano de arena en este proyecto.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
METODOS	28
RESULTADOS	30
DISCUSION	33
CONCLUSIONES	38
RECOMENDACIONES	39
REFERENCIAS	40

HISTOPLASMOSIS. EPIDEMIOLOGIA, CLINICA Y TRATAMIENTO.

Joanne Arvelaez Pascucci, C.I: 14491950. Sexo: Femenino, Email: joannearvelaez@gmail.com. Telef: 0414-4556908. Dirección: Conjunto Residencial Tamanaco. Baruta. Caracas.

Kleira Cabrera Cornieles, C.I. Sexo: Femenino, Email: kcabrera24@hotmail.com. Telef: 0414-0948549 .Dirección: Urbanización Vista Hermosa dos, Manzana 3. Ciudad Bolívar.

Tutor: **María Eugenia Landaeta**, C.I: 6.366.982 Sexo: Femenino, Email: mariaeugenialandaeta1@gmail.com. Telef: 0412-.2153149 Dirección: Calle San Pedro, Quinta 33, Prados del Este, Caracas.

Resumen

Objetivo: Describir las características clínico-epidemiológicas y estrategias diagnóstico-terapéuticas, asociadas a infección por *Histoplasma capsulatum* en el Hospital Universitario de Caracas. **Métodos:** estudio descriptivo, retrospectivo y de cohorte. Se realizó la recolección de datos de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de infección por *Histoplasma capsulatum* del Hospital Universitario de Caracas durante los años 1999-2009. **Resultados:** De 105 pacientes estudiados, se evidencia que predomina el grupo etario de 22 a 46 años, 77,1% son hombres, 49,5% tienen hábito tabáquico, 7,6% se relacionó con construcciones y remodelaciones. La fiebre fue la manifestación clínica más frecuente 84,8%. El diagnóstico se realizó mediante serología en 56,2%, y las muestras biológicas procesadas en mayor número fueron sangre y médula ósea con 49,5%. La presentación más frecuente fue la histoplasmosis diseminada. El tratamiento fue con anfotericina B e itraconazol, la mayoría de los pacientes evolucionaron hacia la mejoría. **Conclusiones:** La histoplasmosis es la infección oportunista endémica más frecuente, especialmente en pacientes con VIH-SIDA, la serología fue el método de diagnóstico de mayor rendimiento. El tratamiento con anfotericina B e itraconazol fue el preferido, la mayoría de los pacientes mejoró. Es importante el estudio de las enfermedades endémicas en nuestros pacientes, especialmente aquellos con VIH-SIDA.

Palabras clave: Histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum*, VIH-SIDA.

Abstract

Objective: To describe the clinical and epidemiological characteristics and diagnostic-therapeutic strategies associated with *Histoplasma capsulatum* infection at the University Hospital of Caracas. **Methods:** A descriptive, retrospective cohort study. We performed a data collection from medical records of patients diagnosed with *Histoplasma capsulatum* infection at Caracas University Hospital during the years 1999-2009. **Results:** Of 105 patients studied, the predominant age group was 22-46 years old, 77.1% male, 49.5% had smoking habits, 7.6% were related to construction and renovation. Fever was the most common clinical manifestation 84.8%. The diagnosis was made by serology in 56.2%, and biological samples processed in highest number were blood and bone marrow with 49.5%. The most

common presentation was disseminated histoplasmosis. The preferred treatment was amphotericin B and itraconazole, most patients evolved toward improvement.

Conclusions: Histoplasmosis is the most common endemic opportunistic infection, especially in patients with HIV-AIDS; serology was the main diagnostic method. Treatment with amphotericin B and itraconazole was preferred, most of the patients improved. It is important to study endemic diseases in our patients, especially those with HIV-AIDS.

Keywords: histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum*, HIV-AIDS

INTRODUCCION

La Histoplasmosis es la micosis endémica más frecuente de las Américas, suele presentarse en huéspedes inmunocompetentes e inmunocomprometidos. Esta investigación se propone estudiar los aspectos clínico epidemiológico, presentación clínica, hallazgos de laboratorio y radiológicos más frecuentes en estos pacientes, así como también la evolución clínica de acuerdo al tratamiento administrado.

Planteamiento y delimitación del problema

Cuáles son las características clínico-epidemiológicas y estrategias diagnóstico-terapéuticas, asociadas a la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes del Hospital Universitario de Caracas, en el periodo comprendido entre 1999 y 2009?

Justificación e importancia

La Histoplasmosis es una enfermedad granulomatosa causada por un hongo dimorfo; *Histoplasma capsulatum*. Su distribución es mundial con una gran variación de la incidencia en diversos lugares. En Latinoamérica, las áreas de predominio más alto están en Venezuela, Colombia, Ecuador, Brasil, Paraguay, Uruguay y Argentina. En Norteamérica, en Mississippi y los Valles del Río Ohio son las áreas endémicas principales. En Asia y Europa solamente algunos casos han sido reportados. ⁽¹⁻⁴⁾.

Los datos epidemiológicos actuales han identificado tendencias al aumento en la incidencia de la histoplasmosis en Venezuela y otras ciudades, por lo que esta entidad ha emergido como un problema en muchas áreas urbanas, aunque también es considerada sobre todo como una enfermedad de las comunidades rurales. ⁽¹⁻⁵⁾

Todos los cambios climáticos, desastres naturales, contaminación, derrumbes, desarrollo urbano, deterioro de las condiciones socioeconómicas de la población y la progresión del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, entre otras cosas, han contribuido a esta tendencia. ⁽¹⁻⁷⁾

Por los motivos antes mencionados en nuestro estudio caracterizaremos los pacientes que han sido hospitalizados en el HUC con diagnóstico de histoplasmosis, en relación a su epidemiología, sus diferentes formas de presentación, diagnóstico y manejo durante los últimos diez (10) años.

Antecedentes

La histoplasmosis es la micosis endémica que más comúnmente causa infecciones en humanos. Se adquiere al inhalar fragmentos del micelio y microconidias del hongo. Suele ser autolimitada, pero puede producir una infección potencialmente mortal en los pacientes con enfermedades preexistentes. Este patógeno persiste como una causa frecuente de infección oportunista entre los pacientes cuyo sistema inmunitario está deteriorado por fármacos o por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). ^(1,2)

La histoplasmosis tiene una amplia distribución geográfica, predominando en América y África. En América se extiende desde el sur de Canadá a las regiones centrales de Argentina. Las zonas endémicas de mayor importancia corresponden a los valles de los ríos Mississippi, Missouri y Ohio en América del Norte y a la cuenca del Río de la Plata en América del Sur. En Europa se han descrito pocos casos autóctonos. También se han diagnosticado casos en otros países. ⁽¹⁻³⁾

En Venezuela, la histoplasmosis se conoce desde 1949, gracias a encuestas epidemiológicas realizadas por los doctores Campíns y Pollack. La primera epidemia documentada fue la de 1955, en un grupo de escolares que visitaron la Cueva de la Vieja, en Sanare (Edo. Lara), y en ella se realizó el primer aislamiento de *Histoplasma capsulatum* del suelo en Venezuela. Posteriormente, fueron reportados otros aislamientos en la Cueva del Guácharo (estado Monagas), en el estado Miranda y en los alrededores de Caracas. La enfermedad tiene relación con la ocupación y la exposición a gran número de microconidias. Se ha descrito en agricultores, cuidadores de aves de corral, inmigrantes que proceden de áreas endémicas y en personas que realizan actividades tan comunes como derribar árboles, limpiar el sótano de una casa o barrer las hojas que caen debajo de un árbol. También se ha descrito en mineros, arqueólogos, espeleólogos, turistas y obreros de la construcción, cuyo común denominador es el trabajo o la visita a cuevas y edificios, nichos cerrados que tienen condiciones ambientales similares a las que necesita *Histoplasma capsulatum* para su desarrollo; por lo tanto, todas estas actividades son consideradas como factores de riesgo para la adquisición de la enfermedad. En estos sitios, las microconidias infectantes son transportadas por el aire, hecho que se produce al remover la materia orgánica depositada por los murciélagos y los pájaros en el suelo. La cantidad del inóculo infectante condiciona la aparición de casos aislados o de epidemias e incide en la intensidad de las manifestaciones clínicas de las personas expuestas.⁽³⁾

Para realizar el diagnóstico de histoplasmosis es indispensable tomar en cuenta los antecedentes epidemiológicos, entre ellos, el factor ocupacional y las

visitas a zonas endémicas. El conocimiento sobre el desarrollo de la enfermedad orientará el diagnóstico. ⁽¹⁻⁴⁾

La histoplasmosis diseminada es frecuente en personas infectadas por el VIH que viven en zonas donde la infección por este hongo es endémica. En el SIDA, la histoplasmosis se caracteriza por ser multisistémica, con elevada frecuencia de lesiones cutáneo-mucosas y pulmonares, baja rentabilidad de los métodos inmunológicos de diagnóstico, frecuente aislamiento del hongo de médula ósea y sangre y mala respuesta al tratamiento. El mecanismo patogénico puede ser tanto la reactivación de una infección latente crónica, como la progresión a enfermedad de una infección recientemente adquirida. El paciente con SIDA tiene riesgo de esta enfermedad cuando el nivel de linfocitos CD4 es de 75 cel/mm³ o menos. La sintomatología es inespecífica y puede manifestarse solamente por fiebre y repercusión general. En 10 a 20% de los casos se manifiesta por shock séptico, falla hepática y/o renal, distrés respiratorio y coagulopatía. Los pulmones casi siempre están afectados, aunque la radiografía del tórax puede ser normal. Los patrones radiológicos pulmonares pueden ser variados: infiltrados pulmonares o siembras miliares, con o sin adenomegalias hiliares y/o mediastinales. Es frecuente la hepatomegalia y esplenomegalia. Las lesiones cutáneas pueden aparecer como primera manifestación y en muchos de los enfermos se asocian a las lesiones pulmonares, orientando hacia su etiología. ⁽⁴⁾

En Argentina, Corti et al ⁽⁸⁾, en el 2004, encontraron una incidencia de 2,2% de Histoplasmosis diseminada, en 26 pacientes VIH positivos.

En Perú, Peching et al ⁽⁹⁾, en el 2004, reportan una incidencia global menor al 1% de histoplasmosis diseminada, en áreas endémicas, en pacientes VIH positivos.

En Venezuela, Mata-Essayag et al ⁽⁴⁾, entre el año 2000 y 2005, realizaron un estudio retrospectivo, de pacientes con diagnóstico de histoplasmosis, encontrando que de 158 casos, 53 se asociaban a pacientes con SIDA.

Carballo ⁽⁸⁾, en 2004, realizó un estudio de casos control, para evaluar la utilidad de la determinación de la LDH en el diagnóstico de Histoplasmosis en pacientes con SIDA, encontrando un valor predictivo positivo de 91,86% cuando los valores de LDH son superiores a 600UI/L.

Los conocimientos que existen en Venezuela sobre la histoplasmosis no están bien sistematizados, debido a la ausencia de un programa de vigilancia epidemiológica de las micosis. Si se realizaran estudios epidemiológicos se revelaría posiblemente la existencia de un número importante de brotes; sin embargo, como las micosis endémicas no son de denuncia obligatoria, no se puede apreciar el problema real en toda su dimensión. ⁽³⁾

Marco teórico

La histoplasmosis es la micosis endémica más común que causa infección en el hombre. Se han atribuido grandes brotes a la histoplasmosis, pero la mayoría de las infecciones son esporádicas. Similar a los otros hongos en esta categoría, la exposición inicial al *Histoplasma capsulatum* es por la vía respiratoria, pero una vez inhalado, el organismo se disemina fácilmente en macrófagos a través del sistema

retículoendotelial. La capacidad de contener la infección es mediada por la inmunidad transmitida por células. ^(1-4,10)

En la mayoría de los pacientes, la infección es asintomática o puede cursar con síntomas respiratorios leves. Las personas que tengan defectos intrínsecos o secundarios en la inmunidad transmitida por células, están en peligro de desarrollar histoplasmosis diseminada severa. A medida que más regímenes terapéuticos inmunosupresores se han desarrollado, los riesgos para el desarrollo de la histoplasmosis diseminada severa han aumentado también. ^(1-3, 10,11)

Comparado con una década atrás, el avance en las pruebas de diagnóstico ha hecho factible que se establezca rápidamente el diagnóstico de histoplasmosis, permitiendo así que se instaure una terapéutica apropiada. Las pautas del tratamiento se han actualizado recientemente. ^(1, 10)

Epidemiología y patogénesis

H. capsulatum es un hongo dimorfo que existe como mohos en el ambiente y como levadura en los tejidos a 37°C. El área endémica incluye los valles de los ríos Ohio y Misisipi, Centro y Sur América, y microfocos al Este de los Estados Unidos, el Sur de Europa, África, y el sureste Asiático. El organismo crece profusamente en el suelo que es rico en excrementos de pájaros y de murciélagos. Los edificios viejos y abandonados y las cuevas contienen a menudo altas concentraciones de *H. capsulatum*. La mayoría de los casos son esporádicos, pero los brotes que implicaban de pocas personas a centenares de individuos han requerido la demolición de edificios, movimiento de suelos, la limpieza de las estructuras de

puentes, y la espeleología como fuente para la dispersión del organismo. El brote más grande ocurrió en un ambiente urbano y llevó a que más de cien mil personas adquirieran la infección de forma pasiva, porque ellos vivían cerca de un sitio de demolición, en la dirección del viento. Las microconidias formadas en la fase de moho del *H. capsulatum* se aerosolizan fácilmente, se inhalan en los pulmones, y después son fagocitados por los macrófagos alveolares. Dentro del macrófago, el organismo se convierte a la fase de levadura, sobrevive dentro del macrófago durante las primeras semanas, y se disemina extensamente a través del sistema retículoendotelial. (1, 3,10)

En varias semanas, cuando se desarrolla la inmunidad transmitida por células específicas contra *H. capsulatum*, las células T sensibilizadas activan los macrófagos, que entonces pueden matar al organismo. Si la inmunidad transmitida por células es deficiente debido a las drogas inmunosupresoras o a las enfermedades subyacentes, los organismos siguen siendo viables dentro de los macrófagos y causan una infección progresiva. (1, 3, 5, 10)

La severidad de la enfermedad es determinada por el número de conidias que se inhalan y por la respuesta inmune del huésped. En la gran mayoría de los individuos, la infección es asintomática o manifestada solamente por síntomas suaves, no específicos. Los individuos sanos que se exponen a un inóculo grande de conidias, tal como podría ocurrir por ejemplo al practicar la espeleología en una cueva altamente contaminada o quitando pesadas incrustaciones de excremento de pájaros o murciélagos, pueden desarrollar la infección pulmonar severa. En un

huésped seriamente inmunocomprometido, incluso un pequeño inóculo puede causar infección pulmonar severa o progresar a histoplasmosis diseminada. (1, 5, 7,10)

Los factores de riesgo principales que predicen un riesgo aumentado para la infección diseminada por *H. capsulatum* son la exposición al organismo en la niñez, antes de que la inmunidad transmitida por células sea adecuada para manejar patógenos intracelulares; SIDA, con las células CD4 menor a 150/ μ L; corticosteroides y otros agentes inmunosupresores dados para el tratamiento de diversas condiciones, tales como malignidades hematológicas y trasplante de órganos sólidos. En comparación con el trasplante de órganos sólidos, la histoplasmosis que complica el trasplante de células madre, es infrecuente. Con el incremento del uso de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), esta forma de terapia ha emergido como factor de riesgo importante para la histoplasmosis. Esta citocina es de importancia integral en la respuesta inmune transmitida por células para la histoplasmosis, y su bloqueo, como ocurre con el uso de etanercept (Enbrel[®]), infliximab (Remicade[®]) y adalimumab (Humira[®]), da lugar a la histoplasmosis extensamente diseminada. (1,12)

Porque es un patógeno intracelular, el *H. capsulatum* tiene la capacidad de seguir siendo viable en los tejidos por años en estado latente. Si la inmunidad transmitida por células disminuye debido a enfermedad, trasplante de órganos, o drogas inmunosupresoras, el microorganismo puede reactivarse y causar enfermedad. Esta reactivación puede ocurrir años después de la exposición inicial y fuera del área endémica, haciendo el diagnóstico más difícil. Dada su capacidad de

seguir estando latente en tejidos, el *H. capsulatum* se ha transmitido con órganos donados. (1, 7, 10)

Manifestaciones clínicas

Histoplasmosis pulmonar

La manifestación clínica predominante de la histoplasmosis es la neumonía, pero la mayoría de los pacientes no tienen ningún síntoma o tienen síntomas pulmonares leves que no son lo bastante importantes como para buscar asistencia médica. La mayoría de los casos de histoplasmosis pulmonar aguda no se identifican como tales, y el paciente mejora sin tratamiento específico. Los que sí buscan asistencia médica generalmente son diagnosticados como neumonía atípica, y son tratados con los antibióticos activos contra organismos tales como *Mycoplasma* o *Legionella*, y de esta forma el diagnóstico de infección por hongos no es contemplado. La radiografía de tórax muestra generalmente infiltrados irregulares. La presencia de la linfadenopatía hiliar o mediastinal hace sospechar la infección por hongos. Los pacientes que desarrollan neumonía severa debido a una exposición intensa o porque son inmunosuprimidos desarrollan síntomas que incluyen escalofríos, fiebre alta, disnea, dolor torácico y tos. Muestran hipoxemia y el curso clínico puede progresar rápidamente al síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA). Se evidencian infiltrados reticulonodulares difusos en las radiografías de tórax y en la tomografía de tórax. (1, 5, 7, 10)

Otro grupo de individuos con riesgo para histoplasmosis pulmonar desarrolla histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica. Estos pacientes casi siempre son de edad

más avanzada, tienen enfisema subyacente, y se presentan con una enfermedad crónica que imita una reactivación de tuberculosis pulmonar en sus manifestaciones clínicas y hallazgos radiográficos. Los pacientes se presentan con fiebre, fatiga, anorexia, pérdida de peso, tos con esputo purulento, y hemoptisis. Las radiografías de tórax y las tomografías de tórax demuestran infiltrados en el lóbulo superior, unilateral o bilateral además de cavidades, y con frecuencia muestran fibrosis extensa de los campos pulmonares inferiores. (1, 5, 7, 10, 11, 13, 14)

Complicaciones de la histoplasmosis pulmonar

La mediastinitis granulomatosa (o el granuloma mediastinal) es una complicación infrecuente de la histoplasmosis pulmonar aguda. Para la mayoría de los pacientes que tienen histoplasmosis aguda, la linfadenopatía hilar y mediastinal se resuelve luego de algunos meses después de la resolución de la neumonía. Una pequeña proporción de pacientes tienen nódulos persistentemente inflamados, los cuales a veces se convierten en una lesión encapsulada grande que puede caseificarse. La masa puede afectar a otras estructuras, causando síntomas. La compresión de un bronquio puede dar lugar a la obstrucción intermitente y neumonía recurrente. La incidencia en el esófago puede llevar a la formación de un divertículo o a una fístula traqueoesofágica. Se ha descrito el drenaje espontáneo de los nódulos hacia los tejidos adyacentes del cuello. (1, 5, 7, 10)

La gran mayoría de los pacientes que tienen mediastinitis granulomatosa no tienen ningún síntoma, y se detecta la presencia de nódulos anormales solamente cuando se realiza una radiografía de tórax o una tomografía. La linfadenopatía es

evaluada mejor con una tomografía de tórax, la cual demuestra a menudo depósitos de calcio y áreas de necrosis. La mediastinoscopia y la biopsia revelan material caseoso, que puede contener algunos organismos tipo levadura típicos para *H. capsulatum*, pero es inusual que crezcan organismos a partir de este material. La mediastinitis fibrosante (o la fibrosis mediastinal) es, afortunadamente, una complicación rara de la histoplasmosis pulmonar. ^(1, 5, 7, 10, 15)

Los pacientes que tienen mediastinitis granulomatosa no progresan a la mediastinitis fibrosante; estos síndromes parecen ser debido a dos procesos fisiopatológicos separados. En los pacientes que tienen mediastinitis fibrosante, la respuesta a la infección con *H. capsulatum* es la de la fibrosis excesiva. La fibrosis afecta a los grandes vasos causando síndrome de distrés respiratorio del adulto, falla cardíaca, émbolos pulmonares, y síndrome de compresión de la vena cava superior; la constricción de los bronquios puede ocurrir, dando por resultado disnea, tos, sibilantes, y hemoptisis. En muchos pacientes, el proceso se restringe a un lado, y esto predice un pronóstico mucho mejor que cuando los vasos pulmonares de ambos pulmones están implicados. El grado de la obstrucción de arterias pulmonares y de venas se visualiza mejor usando la tomografía de tórax y procedimientos angiográficos. El organismo raramente se consigue en la biopsia del tejido implicado. ⁽¹⁾

La pericarditis es otra complicación de la histoplasmosis pulmonar aguda. El derrame pericárdico, visto a menudo con derrame pleural, refleja una respuesta inflamatoria a la infección pulmonar; *H. capsulatum* raramente ha sido aislado del líquido pericárdico, y el síndrome casi siempre es autolimitado. El líquido pericárdico

es un exudado y generalmente hemático, asemejándose al visto en la pericarditis tuberculosa. Aunque los síntomas se resuelven después de varios meses, pueden ocurrir recaídas. Se requiere el drenaje quirúrgico solamente si el taponamiento es inminente. La pericarditis constrictiva se ha reportado muy poco. (1, 5, 7)

Histoplasmosis diseminada

La diseminación hematógena es común en los primeros estadios de la infección con *H. capsulatum*, pero en casi todos los pacientes en quienes ocurre es asintomática. La infección aguda sintomática diseminada ocurre casi enteramente en los que están inmunosuprimidos. (1, 2, 5, 10, 15)

Las manifestaciones más comunes son: fiebre, malestar, anorexia y pérdida de peso. Los que tienen afectación del aparato gastrointestinal manifiestan generalmente diarrea y dolor abdominal. Los pacientes más seriamente enfermos pueden presentar síndrome de distrés respiratorio del adulto, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia adrenal aguda. Las úlceras mucosas, las lesiones de piel, y la hepatoesplenomegalia son comunes. La afectación gastrointestinal se refleja en las ulceraciones difusas de la mucosa y a veces por la mala absorción. La pancitopenia se observa con frecuencia; se elevan las enzimas hepáticas, especialmente fosfatasa alcalina; y los niveles de ferritina del suero pueden ser extremadamente altos. En algunos pacientes, la afectación pulmonar no es un componente importante, pero en otros la neumonía extensa está presente. El síndrome hemofagocítico se ha observado en histoplasmosis diseminada en pacientes inmunosuprimidos. La histoplasmosis diseminada progresiva crónica

ocurre sobre todo en hombres de mediana edad hasta ancianos que no tienen ninguna inmunosupresión. La enfermedad es crónica y se caracteriza por fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y fatiga. En el examen físico, los pacientes aparecen con enfermedad crónica y tienen a menudo ulceraciones dolorosas en la cavidad bucal, y se encuentra hepatoesplenomegalia. Los síntomas y signos de la insuficiencia adrenal ocurren por destrucción de la glándula suprarrenal. La velocidad de sedimentación globular, la pancitopenia, fosfatasa alcalina elevada, y los infiltrados pulmonares reflejan la forma diseminada. Esta forma de histoplasmosis, aunque sea crónica, es fatal si no es tratada. ^(1,5)

La histoplasmosis del sistema nervioso central es infrecuente. Puede ocurrir como componente de la histoplasmosis diseminada aguda en los pacientes inmunosuprimidos, y también ocurre como meningitis crónica aislada sin otras muestras de la infección diseminada. Los síntomas son cefalea, cambios del comportamiento, y déficits neurológicos focales. Los signos de hipertensión endocraneana suelen ser prominentes. La presentación más común es la meningitis linfocítica crónica, pero las lesiones focales también pueden ocurrir en el cerebro y la médula espinal y se ven mejor con resonancia magnética cerebral. ⁽¹⁾

Diagnóstico

Examen directo

Como *Histoplasma capsulatum* es una levadura intracelular de pequeño tamaño, es importante que el diagnóstico siempre sea efectuado por personal debidamente entrenado. Una vez procesada la muestra, se realizarán improntas en

láminas portaobjetos, las que serán teñidas con la técnica de Giemsa. La observación se realiza con microscopio óptico entre 400 y 1000 aumentos. Se debe buscar la presencia de macrófagos o monocitos los que pueden tener en su interior levaduras ovoides de unos 3-5 micrómetros de tamaño, con gemación polar y una típica tinción en casquete. Alrededor de la levadura existe un halo claro que semeja una cápsula y corresponde a la retracción del citoplasma, de donde deriva el nombre de *capsulatum*. El citoplasma se observa de color celeste y el núcleo como un punto rojo difuso. Otras tinciones que pueden utilizarse son: PAS, Gomori-Grocott, o hematoxilina-eosina. ^(1, 16)

Cultivo

El crecimiento de la fase de moho del *H. capsulatum* en el tejido implicado es la prueba de diagnóstico definitiva para la histoplasmosis, pero puede tardar 4 a 6 semanas para que ocurra. La macroconidia tuberculada es característica de *H. capsulatum*, pero la identificación se debe verificar con el uso de una prueba de ADN específica para *H. capsulatum* tan pronto como ocurra el crecimiento. La levadura puede crecer en la sangre de los pacientes con histoplasmosis diseminada; el sistema de la lisis-centrifugación es más sensible que los sistemas automatizados de hemocultivo. ^(1, 3-5, 10, 15)

Histopatología

Para los pacientes que están severamente enfermos, la biopsia del tejido para la evaluación histopatológica del hongo es una forma rápida de establecer un diagnóstico de histoplasmosis. Las levaduras no son tan grandes o tan

características como las vistas en otras micosis endémicas, pero la mayoría de los patólogos deben poder identificar las levaduras gemantes ovaladas de 2 a 4 micrómetros típicas de *H. capsulatum* en la metenamina de plata o de la coloración de ácido-periódico de Schiff de los tejidos. En los pacientes que tienen histoplasmosis aguda severa diseminada, las levaduras pueden ser observadas dentro del glóbulo blanco, en un frotis de sangre periférica. (4, 15)

Análisis de anticuerpos

La determinación de anticuerpos contra *H. capsulatum* se realiza por fijación y la inmunodifusión de complemento (identificación). Siempre que sea posible, el suero se debe enviar a los laboratorios de referencia. Las pruebas de anticuerpos son las más útiles para el diagnóstico de los pacientes que no son inmunosuprimidos y para los que no están seriamente enfermos. Para los pacientes que tienen histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica y una histoplasmosis diseminada progresiva crónica, sin embargo, las pruebas de detección de anticuerpos son útiles. Las pruebas de anticuerpos también son de utilidad en los pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda; en este tipo de histoplasmosis, un aumento cuádruple en el título de los anticuerpos o la aparición de una banda M en la inmunodifusión, es de valor diagnóstico. Las pruebas de fijación del complemento falsas positivas ocurren en los pacientes con linfoma, tuberculosis, sarcoidosis y otras infecciones fúngicas. Ambos análisis tienen un sensibilidad de cerca de 80%. Para los pacientes que tienen mediastinitis fibrosante o mediastinitis granulomatosa, las pruebas de anticuerpos son a menudo negativas o pueden ser positivas en un

título bajo que podría también reflejar una prueba falsa-positiva de fijación del complemento. ^(1, 10)

Detección de antígenos

Cada vez más, la detección del antígeno polisacárido de *H. capsulatum* circulante mediante inmunoanálisis enzimático (IAE) en orina, suero, y otros fluidos corporales se utiliza para la diagnóstico rápido de histoplasmosis diseminada. Ahora hay disponibles varios análisis comerciales del antígeno y parece que puede haber diferencias en la sensibilidad entre estos diversos análisis. Casi todos los datos reportados sobre el uso de esta prueba han sido usando el análisis del laboratorio de MiraVista. La orina, más que el suero, se prefiere para las pruebas debido a su la sensibilidad mejorada. ^(16, 17)

La sensibilidad del análisis de la orina para el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada es el aproximadamente 90% entre los pacientes que tienen SIDA; no hay estudios que hayan evaluado específicamente el análisis en un gran número de pacientes que no tenían SIDA. La prueba del antígeno en la orina parece menos útil para la histoplasmosis pulmonar, probablemente debido a una carga menor de organismos que en la histoplasmosis diseminada. La única excepción es la histoplasmosis pulmonar aguda, en la cual se ha observado que hasta 75% de pacientes pueden tener una prueba positiva del antígeno de *Histoplasma capsulatum* en la orina. El análisis del antígeno no es útil en los pacientes que tienen mediastinitis granulomatosa o fibrosa u otras formas focales de histoplasmosis pulmonar. Las reacciones Falso-positivas ocurren en otras infecciones fúngicas

endémicas, incluyendo coccidioidomicosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, y penicilliosis. ⁽¹⁸⁾

El diagnóstico diferencial principal está entre la histoplasmosis y la blastomicosis porque las áreas endémicas se superponen. Adicionalmente, las reacciones falso-positivas ocurren en pacientes que tienen histoplasmosis cuando su orina es evaluada con un análisis inmunoenzimático para el *Blastomyces dermatitidis*. Estos dos hongos comparten galactomananos similares en sus paredes celulares. La utilidad del inmunoanálisis enzimático del *Histoplasma capsulatum* para la detección del antígeno en líquido de lavado broncoalveolar y líquido cefalorraquídeo todavía no se define. Hay algunos informes de su uso en los pacientes que tienen SIDA. Se recomienda que los niveles del antígeno de *Histoplasma capsulatum* en la orina se utilicen como una guía para seguir el curso de la enfermedad de un paciente. Los niveles disminuyen después del inicio de la terapia antifúngica y aumentan con una recaída de la infección. Debe ser observado, sin embargo, que algunos pacientes parecen tener persistencia de niveles bajos de antigenuria, aunque están clínicamente bien; así, los niveles del antígeno en la orina no puede ser el único parámetro usado para definir la respuesta a la terapia. La respuesta clínica es la más importante, y los parámetros de laboratorio se deben utilizar en ese contexto. ^(16, 17)

Métodos Moleculares

El papel de los métodos basados en la reacción en cadena de polimerasa para el diagnóstico de histoplasmosis no se ha definido. Solo se ha reportado una

pequeña cantidad de pacientes, y no hay métodos estandarizados establecidos para el uso de la reacción en cadena de la polimerasa para detectar *H. capsulatum*.⁽¹⁹⁾

Tratamiento

General

Las pautas para el manejo de la histoplasmosis han sido revisadas recientemente por la sociedad de las enfermedades infecciosas de América (IDSA). Las recomendaciones para tratamiento giran alrededor del uso del itraconazol para la infección de leve a moderada y una formulación de la anfotericina B para la infección severa. Muchos clínicos ahora utilizan formulaciones lipídicas de anfotericina B, o anfotericina B complejo lipídico (Abelcet[®]) o anfotericina B liposómica (AmBisome[®]) porque son menos nefrotóxicas que la anfotericina B desoxicolato. De hecho, las nuevas pautas recomiendan formulaciones lipídicas en vez de anfotericina B desoxicolato para la mayoría de las indicaciones. Varios ensayos han demostrado la eficacia del itraconazol para el tratamiento de histoplasmosis no meníngea. El fluconazol se considera como un agente de segunda línea porque las tasas de respuesta primaria son más bajas y las tasas de la recaída son más altas en comparación con itraconazol.^(1, 20-22)

El ketoconazol ya no se utiliza más porque es más tóxico y menos eficaz que itraconazol. El voriconazol y el posaconazol también se consideran agentes de segunda línea porque no hay ensayos de tratamiento usando estos agentes; los informes publicados reflejan anécdotas clínicas. Hay un informe de la resistencia al voriconazol que se desarrolla entre las cepas del *H. capsulatum* que se habían

vuelto resistentes al fluconazol mientras que trataban a los pacientes de SIDA con el fluconazol por histoplasmosis diseminada. La generalidad de este hallazgo es desconocida. Las equinocandinas no son activas y no se deben utilizar para el tratamiento de la histoplasmosis. (1, 20-22)

Una dosis de ataque del itraconazol, 200 mg tres veces al día por 3 días, se debe aplicar para alcanzar los niveles apropiados en suero más rápidamente. Se recomienda que los niveles del itraconazol en suero se supervisen para asegurar la absorción adecuada; una concentración en suero se recomienda que sea mayor de 1 ug/ml. El tiempo apropiado de obtener niveles es cerca de 2 semanas después de comenzado el tratamiento. (1, 20)

Histoplasmosis pulmonar

Rara vez los pacientes que tienen histoplasmosis pulmonar aguda requieren tratamiento, porque esta infección es casi siempre autolimitada. Si el paciente es sintomático por más de 4 semanas se debe considerar terapia con itraconazol 200mg una o dos veces al día por 6 a 12 semanas. Los pacientes que tienen infección pulmonar aguda severa se deben tratar con anfotericina B liposomal. Este grupo incluye la mayoría de los pacientes que están inmunosuprimidos. Cuando una respuesta clínica favorable a la anfotericina B ha ocurrido y el paciente está estable, el tratamiento puede ser cambiado a itraconazol oral, 200mg dos veces al día. El itraconazol se debe continuar por lo menos un año en los pacientes que tienen histoplasmosis severa. Se puede utilizar un curso corto de metilprednisolona de 0.5

a 1mg/kg, en pacientes que han desarrollado síndrome de distrés respiratorio del adulto, pero no hay estudios específicos que prueben esto. (1, 20)

Los pacientes que tengan la forma cavitaria crónica de histoplasmosis pulmonar se debe tratar con un agente antifúngico. Para la mayoría de los pacientes, la anfotericina B no es necesaria, y un tratamiento con itraconazol, 200mg dos veces al día, es apropiado. La terapia debe continuar por lo menos 1 año. Muchos de estos pacientes tienen un resultado pobre debido al enfisema subyacente severo y fibrosis progresiva que ocurre con esta forma de histoplasmosis. (1, 20-22)

Complicaciones de la histoplasmosis pulmonar.

Generalmente los pacientes que tienen complicaciones después de la histoplasmosis pulmonar aguda no necesitan tratarse con los agentes antifúngicos. Hay pacientes con mediastinitis granulomatosa que se presentan relativamente pronto después de la enfermedad aguda y que tienen infección continua en los ganglios, sin embargo. Estos pacientes pudieron beneficiarse con un curso de 6 a 12 semanas de itraconazol 200 a 400mg diarios. La mediastinitis fibrosa no responde a la terapia antifúngica debido al resultado pobre para los pacientes que tienen compromiso bilateral de los grandes vasos, sin embargo, la mayoría de los pacientes han recibido varios meses de terapia con itraconazol, en el caso de que este pudiera ayudar. La pericarditis se trata con agentes anti-inflamatorios no esteroideos o, rara vez con corticosteroides para los casos severos. El Itraconazol se recomienda solo si los corticosteroides se dan para asegurar de que no ocurra la diseminación. (1, 20-22)

Histoplasmosis diseminada

Todos los pacientes que tienen histoplasmosis diseminada se deben tratar con un agente antifúngico. Los pacientes que tienen solamente enfermedad de leve a moderada se pueden tratar con itraconazol oral, 200mg dos veces al día. La mayoría de los pacientes que tienen la forma diseminada progresiva crónica de la histoplasmosis se presentan de este modo y pueden tratarse con itraconazol. Es esencial que los niveles en suero del itraconazol sean medidos en los pacientes que tienen infección diseminada para asegurar el mejor grado de eficacia. Los pacientes que tienen infección diseminada moderadamente severa a severa se debe tratar inicialmente con anfotericina B liposomal a dosis de 3 mg/kg diarios. Este grupo incluye a la mayoría de los pacientes inmunosuprimidos. Un ensayo seleccionado al azar, doble ciego, controlado en los pacientes que tenían SIDA con histoplasmosis diseminada severa mostró que la anfotericina B liposomal llevó a una resolución más rápida de la fiebre y mejoró la supervivencia cuando se comparó con la anfotericina B desoxicolato. Al observar mejoría clínica, se puede pasar a terapia con itraconazol 200mg dos veces al día, hasta completar 12 meses. ^(1, 20, 21)

Un análisis retrospectivo del tiempo que los pacientes que tuvieron SIDA permanecieron fungémicos y tuvieron antigenuria persistente cuando fueron tratados con itraconazol o anfotericina B liposomal mostró que aquellos pacientes que recibieron anfotericina B liposomal tuvieron una resolución más rápida de la fungemia y de la antigenuria de *Histoplasma capsulatum* que aquellos que recibieron itraconazol. ^(1, 21)

Los pacientes que tienen histoplasmosis del sistema nervioso central constituyen un problema de difícil manejo; ellos pueden o no tener evidencia de histoplasmosis diseminada a la hora de la presentación de la meningitis. Las recomendaciones son: tratar con la anfotericina B liposomal en altas dosis, 5 mg/kg diarios por al menos de 4 a 6 semanas y luego cambiar a un azol oral por al menos 1 año y hasta que todos los síntomas se hayan resuelto y los cambios del líquido cefalorraquídeo (LCR) se reviertan a la normalidad. El azol que es más efectivo para la terapia a largo plazo de meningitis por *Histoplasma capsulatum* no es conocido. Se han utilizado Itraconazol y fluconazol, el primero tiene mayor actividad contra *H. capsulatum* y el último alcanza niveles mucho más altos en el LCR. El voriconazol y el posaconazol también se han utilizado con éxito. ^(1, 21, 22)

El número de casos reportados que reciben alguno de estos azoles es pequeño, sin embargo. Las pautas del IDSA recomiendan el itraconazol en una dosificación de 200mg dos o tres veces al día. ⁽¹⁾

Prevención

Es difícil prevenir la exposición a un patógeno ubicuo, pero algunas actividades de alto riesgo pueden ser realizadas con seguridad si se toman las medidas protectoras. Las recomendaciones del Instituto Nacional para la Seguridad y Sanidad Ocupacional y del Centro Nacional para las Enfermedades Infecciosas dan información explícita para proteger los trabajadores que deben participar en actividades de alto riesgo, tales como demolición de edificios viejos o la excavación en las áreas que se saben altamente contaminadas con *H. capsulatum*. Los

trabajadores deberían usar respiradores, y los aerosoles de agua se deben utilizar durante trabajos de demolición para disminuir el polvo y el riesgo de conidias aerosolizadas. ⁽²³⁾

Los individuos inmunocomprometidos no deben involucrarse con la espeleología o emprender proyectos de renovación que impliquen suelos o edificios que podrían estar contaminados con *H. capsulatum*. El itraconazol, 200mg diarios, ha demostrado en un ensayo controlado al azar prevenir el desarrollo de la histoplasmosis en los pacientes que tienen SIDA con CD4 menores de 150/uL. La profilaxis es solo factible en las áreas altamente endémicas que tienen tasas documentadas mayores a 10 casos sobre 100 pacientes al año. La histoplasmosis es mucho menos común ahora en los pacientes que tienen SIDA con el uso extenso de la terapia antirretroviral altamente eficaz. ⁽²²⁾

De gran interés es el asunto de si los pacientes que están a punto de recibir un trasplante o comenzar el tratamiento con los antagonistas de TNF u otros agentes inmunosupresores deben recibir profilaxis contra la histoplasmosis. Hay pocos datos y ningunas recomendaciones firmes a este respecto. Un estudio ha observado un riesgo insignificante para el desarrollo de histoplasmosis en una cohorte de individuos que eran de un área altamente endémica y que fueron seguidos durante un promedio de 16 meses después de un trasplante de órganos sólidos o de medula ósea. El riesgo puede ser incluso mayor para aquellos que reciben a antagonistas de TNF que para los que reciben un trasplante. El tratamiento de todas las personas del área endémica que deban recibir a antagonistas de TNF no es apropiado dado los efectos secundarios, interacciones de drogas (incluyendo aquellas con varios

otros agentes inmunosupresores), y el costo del itraconazol; se debe utilizar profilaxis solamente en aquellos con alto riesgo. (1, 22, 23)

Claramente, si un paciente ha tenido una infección documentada reciente con *H. capsulatum*, la profilaxis debe ser fuertemente considerada. Para otros pacientes, sin embargo, no hay marcadores establecidos para ayudar en la definición de aquellos en riesgo. La antigenuria no es útil porque es un indicador de la infección activa que requiere terapia, no profilaxis. Algunos centros obtienen estudios de anticuerpos de *H. capsulatum*, y consideran dar profilaxis a los que tengan un título del anticuerpo de fijación del complemento positivo. Si se prescribe el itraconazol, la duración de la profilaxis es desconocida. Desafortunadamente, es poco probable que se hagan estudios dirigidos a definir los riesgos y la conveniencia de la profilaxis antifúngica en estas situaciones. Más importante, los médicos deben alertar a sus pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de TNF, sobre los peligros de la exposición ambiental a *H. capsulatum* y los síntomas que pudieran indicar la infección. (1, 12, 23)

Objetivo general

Describir las características clínico-epidemiológicas y estrategias diagnóstico-terapéuticas asociadas a la infección por *Histoplasma capsulatum*, en pacientes del Hospital Universitario de Caracas, entre los años 1999 - 2009.

Objetivos específicos

1. Describir los antecedentes epidemiológicos de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis

2. Clasificar los casos de histoplasmosis según sus características clínicas
3. Evaluar los métodos diagnósticos empleados en los pacientes del estudio
4. Analizar las estrategias utilizadas en el manejo de casos de infección por *Histoplasma capsulatum*.
5. Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infección por *Histoplasma capsulatum*.
6. Determinar los factores pronósticos positivos y negativos relacionados con infección por *Histoplasma capsulatum*.

Aspectos éticos

Se solicitó autorización al servicio de historias médicas para la revisión de las historias clínicas, de los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis en el periodo comprendido desde 1999-2009. Se respetó la confidencialidad de las historias revisadas. Esta investigación fue aprobada por el comité de bioética del Hospital Universitario de Caracas.

MÉTODOS

Tipo de estudio

El estudio fue de tipo descriptivo y retrospectivo.

Población y muestra

La población estuvo conformada por pacientes con diagnóstico confirmado de histoplasmosis que fueron atendidos en el Hospital Universitario de Caracas en el período comprendido entre 1999 hasta 2009.

La muestra fue intencional y no probabilística, estuvo compuesta de por 105 pacientes que cumplieron con los criterios de selección del estudio.

Criterios de inclusión:

Diagnóstico confirmado de Histoplasmosis por examen directo, cultivo y/o serología

Criterios de exclusión

Diagnóstico presuntivo o no comprobado de histoplasmosis

Procedimientos

Se procedió a la revisión de historias de manera integral, anotándose en la hoja de recolección de información los datos de las variables del estudio.

Tratamiento estadístico adecuado

Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó sus frecuencias y porcentajes. Los contrastes de las variables nominales-nominales, se basaron en la prueba chi-cuadrado de Pearson, en el caso de las variables nominales-continuas, se aplicó la

prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se consideró un contraste significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con JMP-SAS 10.0

RESULTADOS

Se analizaron 105 historias de pacientes con diagnóstico de histoplasmosis. Los datos demográficos de muestran en la tabla 1.

Se observa que el grupo etario donde se concentraron la mayoría de los pacientes fue el comprendido entre los 22 y 46 años de edad, siendo el sexo masculino el más frecuente con 77,1% (n=81). En cuanto al lugar de procedencia y lugar de nacimiento, predominaron los pacientes que nacieron o proceden de lugares fuera de Caracas, con 47,6% (n=50) y 59%(n=62), respectivamente. (Ver anexo Tabla 1)

Se registró en el 49,5% (n=52) de los pacientes la presencia de hábito tabáquico, y en 43,8%(n=46) el hábito alcohólico. Al 7,6% de los pacientes (n=8) se les relacionó con construcciones y remodelaciones. El 4,8 % (n=5) tuvo contacto con aves de corral. El antecedente de visitas a cuevas se reportó en 2,9% (n=3) de los pacientes con infección por *Histoplasma capsulatum*.

En el ítem reportado como Otros, el cual representó el 27,6% (n=29) de los pacientes, predominó el consumo de drogas ilícitas y el hábito homosexual promiscuo. (Ver anexo Tabla 2).

Se registró la fiebre como la manifestación clínica más frecuente en 84,8% (n=89) de los pacientes, tos en 67,6% (n=71), disnea en 55,2%(n=58) y expectoración en 51,4% (n=54), de los pacientes. (Ver anexo Tabla 3).

La forma de presentación más frecuente fue la histoplasmosis diseminada que se observó en 92 pacientes (87,6%), seguido por la pulmonar en 10 pacientes

(9,5%), 3 pacientes (2,8%) presentaron las formas cerebral y ósea. (Ver anexo Tabla 4).

En relación a los resultados de laboratorio, los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis que tenían SIDA, presentaron más anemia (56%), leucopenia (77.3%), trombocitopenia (90.7%) y elevación de LDH (50.7%) que los que no tenían SIDA. No se observó diferencia entre estos dos grupos en relación a la elevación de PCR. (Ver anexo Tabla 5).

Con respecto a la radiografía de tórax en los pacientes evaluados, se reportan hallazgos radiológicos en 37 de ellos, donde predomina el infiltrado reticulonodular intersticial en 29 pacientes (78,37%), infiltrado neumónico en 3 pacientes (8,1%), en 3 pacientes se reportó normal. Otros hallazgos estuvieron representados por derrame pleural y atelectasia. (Ver anexo Tabla 6).

Se observa que el 49,5% (n=52) de las muestras procesadas para el diagnóstico de infección por *Histoplasma capsulatum* correspondieron a medula ósea y sangre. Se tomó muestra de esputo en 30,5% (n=32). Con menor frecuencia se encuentran biopsias de piel, mucosa y ganglio, además de lavado bronquial, entre otros. (Ver anexo Tabla 7).

En relación al método diagnóstico utilizado, se logró evidenciar que la serología fue positiva en 56,2% (n=59), seguido del cultivo 42,9% (n=45), biopsia de medula ósea y otros tejidos 42,9% (n=45), y examen directo 6,7% (n=7).

Cabe destacar que se realizaron 12 biopsias de ganglio, 13 biopsias de piel, 12 biopsias de mucosa y una de pulmón. Además 10 lavados bronco alveolares. (Ver anexo Tabla 8).

El tratamiento preferente fue la Anfotericina B en 63 pacientes (60%), seguido de Itraconazol en 20 pacientes (19%), en 9,5% de los pacientes se utilizaron otros tratamientos, entre los cuales se describe el fluconazol. En 4 casos (3,8%) se reportó la combinación de anfotericina B con itraconazol. (Ver anexo Tabla 9).

Se observa que en los pacientes evaluados con infección por *Histoplasma capsulatum*, la mayor proporción se encuentra en los pacientes con diagnóstico de SIDA en 71,4% (n=75). (Ver anexo Grafico 1). De los 29 pacientes sin VIH, 4 presentaron coinfección con tuberculosis, mientras 7 de los 75 con SIDA la presentaban.

En la mayoría de los pacientes se registró una evolución clínica satisfactoria, con mejoría en 93,3% (n=98). Hubo 7 defunciones, que representan 6,7%. Estos 7 pacientes tenían SIDA. No hubo fallecimientos en el grupo VIH negativo (Ver anexo Grafico 2).

DISCUSION:

La histoplasmosis es una enfermedad distribuida en todas partes del mundo. En Venezuela es endémica ^(1,3-5). Se caracteriza por la presentación de variadas manifestaciones que van desde una afección subclínica hasta la enfermedad diseminada, y suele observarse tanto en huéspedes inmunocompetentes como inmunocomprometidos ^(1, 3, 5,7, 8).

La información acerca de la histoplasmosis en Venezuela es escasa, en parte debido a la ausencia de un programa de vigilancia epidemiológica de las micosis. Si se realizaran estudios epidemiológicos se revelaría posiblemente la existencia de un número importante de brotes; sin embargo, como las micosis endémicas no son de denuncia obligatoria, no se puede apreciar el problema real en toda su dimensión. ⁽³⁾

En esta investigación evidenciamos que la edad predominante correspondió a la comprendida entre 22 y 46 años, y el sexo prevalente fue el masculino, siendo este hallazgo consistente con lo que se reporta en la literatura. ^(1, 2, 4,7, 20)

En relación a los antecedentes epidemiológicos, los que se encontraron con mayor relevancia fueron la presencia de SIDA, el abuso de alcohol y el tabaquismo.

En este estudio, solo en un pequeño porcentaje de pacientes se reportó relación con construcciones y remodelaciones, conocidos estos como factores de riesgo para adquirir la infección ^(2, 4,10) esto pudiera explicarse por fallas en el reporte de los datos en la historia clínica.

El antecedente de contacto con aves de corral, visitas a cuevas y contacto con murciélagos, que ha sido reportado en la literatura como importante para la aparición de la enfermedad ^(3, 4,10, 24) solo fue encontrado en un pequeño porcentaje de los casos, lo cual pudiera ser indicación de que este antecedente no fue recogido en muchas de las historias. Por otra parte, la ausencia de este dato en las historias no nos permite aventurarnos a decir que está ocurriendo un cambio en la epidemiología de la enfermedad, lo cual ha sido descrito por otros autores. ^(4, 5, 8)

Tampoco se encontró una relación clara entre la ocupación del paciente y la ocurrencia de infección por *H. capsulatum*, sin embargo esto se explicaría nuevamente por la deficiencia en la recolección de los datos en las historias clínicas. Se ha descrito en la literatura la relación entre la enfermedad y las ocupaciones que tienen que ver con la agricultura, la cría de animales de corral, y los oficios relacionados con la construcción y remoción de tierra, además de la espeleología.^(1,3, 4, 24)

En este estudio se evidenció que 75 pacientes (71,4%) presentaban como comorbilidad el SIDA. Esto reafirma que esta enfermedad sigue siendo definitoria del SIDA, y es una de las más frecuentes infecciones oportunistas relacionadas con el VIH ^(2, 5, 25) Es obligatorio pensar en esta entidad cuando nos encontramos frente a un paciente con SIDA y fiebre, acompañadas o no de manifestaciones respiratorias y lesiones en la piel, entre otras.

En la mayoría de los pacientes, la infección es asintomática o puede cursar con síntomas respiratorios leves, los cuales se confunden con patologías como la influenza. Las personas que tengan defectos intrínsecos o secundarios en la inmunidad transmitida por células, están en peligro de desarrollar histoplasmosis diseminada severa. En esta investigación se encontró que la fiebre fue el más frecuente entre los signos y síntomas encontrados, seguido por la tos, coincidiendo con lo reportado en la literatura. ^(1, 3, 4, 10).

Por otra parte, consideramos interesante el hallazgo de otras presentaciones de la enfermedad, tales como lesiones en piel, lengua, mucosa oral, sistema nervioso central. Estas ubicaciones han sido descritas anteriormente ^(5,21) Consideramos esto como un llamado de atención para la sospecha de infección por *H. capsulatum* cuando se presenta una lesión poco común, en un paciente con antecedentes epidemiológicos. Adicionalmente, la presencia de lesiones en la piel es indicativa de infección diseminada, además de representar una valiosa muestra para el diagnóstico temprano. Corti y Col observaron en un estudio de histoplasmosis y SIDA que la escarificación de lesiones mucocutáneas permitió la detección del

hongo en 14 casos (53,8%), y en 7 muestras (26,9%) fue el único método que permitió confirmar el diagnóstico. ⁽⁸⁾

La forma de presentación más frecuentemente observada en nuestros pacientes fue la histoplasmosis diseminada, lo cual está en relación con el estado de inmunosupresión, tomando en cuenta que en nuestra investigación la mayoría de los pacientes afectados presentaban SIDA. ^(1, 4, 8, 24)

En cuanto a los hallazgos de laboratorio se demostró una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes que tenían SIDA y la presencia de leucopenia, trombocitopenia y elevación de LDH. En lo reportado por Carballo M, se evidencia mayor frecuencia de leucopenia y trombocitopenia en pacientes con Sida e Histoplasmosis, así como también se reporta un valor predictivo positivo de 91,86% de Histoplasmosis cuando las cifras de LDH están por encima de 600 UI/L. ⁽⁶⁾

Se ha demostrado en estudios previos como el de Cáceres y col, que un recuento de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$, hemoglobina $< 8 \text{ mg/dl}$, la presencia de disnea, el compromiso hepático con AST 2,5 veces mayor al valor normal, el compromiso renal con creatinina $> 2,1 \text{ mg/dl}$, el mal estado nutricional y lactato deshidrogenasa (LDH) al doble del valor normal son factores de mal pronóstico y predictores de muerte. ⁽²⁵⁾

En relación a la radiografía del tórax, de los 37 pacientes en los que se reporta este resultado, observamos 29 con infiltrado retículonodular intersticial difuso. Otros hallazgos son 3 imágenes de aspecto neumónico y 1 derrame pleural. 4 fueron reportadas como normales. En esta enfermedad el diagnóstico radiológico no es específico, pudiendo presentarse diferentes patrones tales como adenopatías e infiltración hilar y/o parahiliar, neumonías intersticiales, masas mediastinales, lesiones nodulares, derrame pleural e histoplasmosis entre otros, e inclusive una radiografía normal no descarta el diagnóstico de enfermedad pulmonar. ^(1, 5, 24), Sin embargo, el hallazgo de infiltrado intersticial difuso es el más frecuentemente observado y su presencia debe elevar el nivel de sospecha ⁽⁵⁾.

En este estudio los métodos empleados para realizar el diagnóstico de Histoplasmosis fueron variados, y en más de una oportunidad se utilizaron combinación de ellos para precisar el diagnóstico en los pacientes evaluados., la serología 59 (56,2%) fue el método más utilizado para el diagnóstico micológico, luego el cultivo 45 (42,9%). y la biopsia 45 (42,9%). El diagnóstico microbiológico de esta entidad se realiza por medio de diversas técnicas, entre las cuales se pueden incluir: la observación directa del agente etiológico con coloraciones especiales, el cultivo del hongo, la detección de anticuerpos específicos y más recientemente, pruebas moleculares que detectan el ADN del microorganismo En esta investigación el método de mayor rendimiento fue la serología, contrastando con lo reportado por Arango y colaboradores, donde la serología fue positiva solo en 14,6% de los pacientes sometidos a estudio. ^(15, 23, 24)

El tratamiento de la histoplasmosis depende del estado clínico e inmunológico del paciente. 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 el tratamiento más utilizado, y está reportado en la literatura como el antifúngico más efectivo en histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA, lo cual se reafirma en nuestra investigación. ^{(1, 3, 4, 21, 22).} Itraconazol es la droga de elección para el tratamiento en pacientes inmunocompetentes. También es posible la combinación de ambas drogas cuando se desea obtener un efecto sinérgico. ⁽⁴⁾

La evolución de los pacientes en general fue buena, el 93% de los pacientes mejoraron con el tratamiento. Solo 7 pacientes fallecieron, sin embargo todos eran inmunocomprometidos, con diagnóstico de SIDA, por lo que no está claro si la

muerte fue producida por el hongo, o si presentaban otras condiciones que les produjeron o contribuyeron a la muerte.

CONCLUSIONES

- Esta investigación demostró que en los pacientes estudiados p la histoplasmosis es más frecuente en personas de edad joven, masculinos, y que se dedican a la economía informal. Cabe destacar que estos pacientes provienen de lugares fuera de Caracas. El habito tabáquico y alcohólico predominó en los pacientes del estudio. Un pequeño porcentaje de ellos tuvo relación con construcciones y remodelaciones, contacto con aves de corral, y visitas a cuevas. Estos datos fueron predominantes en pacientes que no tuvieron SIDA
- La mayoría de los pacientes con diagnóstico de infección por *Histoplasma capsulatum* tenían SIDA.
- La manifestación clínica más frecuente fue la fiebre, seguida por tos. La forma de presentación clínica más frecuente fue la diseminada.
- Los hallazgos de laboratorio más frecuentes en pacientes con SIDA e histoplasmosis fueron anemia, leucopenia, trombocitopenia y elevación de LDH.
- El infiltrado reticulonodular intersticial, fue el patrón radiológico que predominó en los pacientes con SIDA e histoplasmosis.
- Las muestras procesadas con mayor frecuencia para el diagnóstico de infección por *Histoplasma capsulatum* fueron sangre y medula ósea.
- El diagnóstico se realizó utilizando varios métodos, como son la serología, el cultivo y la biopsia.
- El tratamiento utilizado fue Anfotericina B, y con menos frecuencia Itraconazol
- La mayoría de los pacientes evolucionó de forma satisfactoria con mejoría de la infección

RECOMENDACIONES

Surge como inquietud en nuestra investigación el llenado deficiente de las historias clínicas, ya que éstas constituyen uno de los instrumentos sobre los cuales se apoya el investigador para realizar trabajos científicos.

Se debe insistir en la investigación de la enfermedad en pacientes que tengan datos epidemiológicos sugestivos, ya que si no se piensa en la misma, el diagnóstico puede ser tardío.

Investigar la presencia de histoplasmosis en pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA.

Investigar la presencia de coinfecciones como tuberculosis y otras micosis, ya que pueden estar presentes en pacientes con o sin VIH-SIDA

Optimizar la utilización de los métodos diagnósticos, para favorecer el inicio de un tratamiento precoz.

Mejorar el reporte de los exámenes de laboratorio, pruebas diagnósticas y estudios de imágenes en las historias clínicas.

REFERENCIAS

1. Kauffman C. Histoplasmosis. Clin Chest Med 2009; 30: 217-225.
2. Redondo, M. Disseminated histoplasmosis in Venezuelan AIDS patients. Infect Dis Clin Pract; 4(4):300:303
3. Panizo M, Dolande M, Reviakina V, *et al.* Histoplasmosis pulmonar asociada con visita a cuevas: Descripción de un brote epidémico y revisión de la literatura. Rev. Soc Ven Microbiol. 2001; 21 (1):30-35.
4. Mata-Essayag S, Colella M, Rosello A, Hartung C, Landaeta M, Pérez C, Magaldi S, Olaizola C, Calatroni M *et al.* Histoplasmosis: a study of 158 cases in Venezuela, 2000-2005. Medicine 2008; 87:193:202.
5. Tobón A, Franco L. Histoplasmosis en el adulto. Acta Med Col. 1997; 22:277-84.
6. Carballo M. Histoplasmosis Diseminada en pacientes con SIDA. Utilidad de la Deshidrogenasa Láctica elevada en su diagnóstico. Trabajo Especial de Grado Abril 2004.
7. Mandell, Gerald L, Bennett, John E, Dolin, Raphael. Mandell, Douglas y Bennett enfermedades infecciosas: principios y práctica. Madrid 2006. Editorial Médica Panamericana Assi M, Sandid M, Baddour L, Robberts G, Walker R. Systemic Histoplasmosis: A 15 year retrospective review of 111 patients. Medicine, 2007; 86:162-169.
8. Corti M, Negroni R, Esquivel P, Villafañe M. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA: Análisis epidemiológico, clínico, microbiológico e inmunológico de 26 pacientes. Enf Emerg 2004; 6(1):8-15.

9. Peching G, Kumakawa Z, Galarza C. Histoplasmosis diseminada aguda: Enfoque de manifestaciones cutaneas. *Folia Dermatol Peru*. 2004. 15(3):172-175.
10. Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Op Infect Dis* 2008; 21: 421-425.
11. Torres-Rodríguez, J.M. - Histoplasmosis. En: *Monografías clínicas en Enfermedades Infecciosas. Micosis Sistémicas*. Ediciones Doyma. Barcelona, 1991.
12. Gupta N, Fox C, Grisolano, S. Disseminated Histoplasmosis and colonic ulcers in a patient receiving Infliximab. *Gastrointestendosc J*, 2009; 70:597.
13. Braun-Falco M, Meiss F. Cutaneous Histoplasmosis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:734.
14. Perez A, Gonzalez A, Rodriguez M, Capo V, Collazo S. Histoplasmosis con manifestaciones cutáneas en paciente VIH/SIDA. *Rev Cub Med Trop* 2007; 59:2.
15. 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.
16. 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.
17. Wheat J, Freifeld A, Kleiman M, Braddley J, McKinsey D, Loyd J, Kauffman C. Clinical practice guidelines for the management of patients with

histoplasmosis: 2007 update by de Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis 2007; 45:807-25.

18. Lenhart SW, Schafer MP, Singal M, et al. Histoplasmosis: protecting workers at risk. DHHS (NIOSH) Publication No. 97-146, 1997.
19. Collela M, Mata-Essayag S, Hartung C *et al.* Identificación de *Histoplasma capsulatum* en muestras clínicas mediante la técnica de PCR en dos rondas. *Kasmera*, dic. 2007; 35 (2):156-163.
20. Assi M, Sandid M, Baddour L, Robberts G, Walker R. Systemic Histoplasmosis: A 15 year retrospective review of 111 pacientes. *Medicine*, 2007; 86:162-169.
21. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1995; 98:336-42.
22. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, doubleblind study. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1049-56.
23. Kuroski R, Ostapchuck M. Overview of Histoplasmosis. *Am Fam Phys* 2002; 66:2247-52.
24. Arango M, Castaneda, E et al. Histoplasmosis: results of the Colombian National Survey, 1992-2008. *Biomedica*. 2011; 31:344-56.

25. 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.

ANEXOS

Tabla 1.
Características de la muestra según datos demográficos de los pacientes con infección por *Histoplasma capsulatum*.

Variables	Parámetros	
N	105	
Edad (años)	34 ± 12	
Sexo		
Hombre	81	77,1%
Mujer	24	22,9%
Lugar de nacimiento		
Caracas	46	43,8%
Fuera de Caracas	50	47,6%
Desconocido	9	8,6%
Lugar de procedencia		
Caracas	42	40,0%
Fuera de Caracas	62	59,0%
Desconocido	1	1,0%
Ocupación		
Oficios del hogar	8	7,6%
Desempleado	5	4,8%
No precisado / no reportado	92	87,6%

Fuente: Historias Clínicas. Departamento Información de Salud-Sección Estadísticas. HUC.

Tabla 2.

Antecedentes epidemiológicos de los pacientes con infección por *Histoplasma capsulatum*.

Variables	n	%
Hábito tabáquico	52	49,5
Hábito alcohólico	46	43,8
Asma u otras alergias	14	13,3
Construcciones o remodelaciones cercanas	8	7,6
Contacto con aves de corral	5	4,8
Visitas a cuevas	3	2,9
Uso de chimo	3	2,9
Deslave	0	0,0
Contacto con murciélagos	0	0,0
Construcción o remodelación del metro	0	0,0
Otros	29	27,6

Otros: uso de drogas, habito homosexual promiscuo, contacto indirecto con agricultura, fumador pasivo

Fuente: Historias Clínicas. Departamento Información de Salud-Sección Estadísticas. HUC.

Tabla 3.

Manifestaciones clínicas en pacientes con infección por *Histoplasma capsulatum*.

Manifestaciones clínicas	n	%
Fiebre	89	84,8
Tos	71	67,6
Disnea	58	55,2
Expectoración	54	51,4
Hepatomegalia	43	41,0
Adenomegalias	38	36,2
Cefalea	37	35,2
Esplenomegalia	30	28,6
Lesiones cutáneas	27	25,7
Lesiones mucosas	25	23,8
Lesiones en lengua	17	16,2
Trastorno de conciencia	4	3,8
Trastorno de conducta	4	3,8
Alteración de pares craneales	1	1,0
Otros	8	7,6

Fuente: Historias Clínicas. Departamento Información de Salud-Sección Estadísticas. HUC.

Tabla 4.**Formas de presentación de la Histoplasmosis**

Histoplasmosis	n	%
Histoplasmosis diseminada	92	87,6
Histoplasmosis pulmonar	10	9,5
Formas extrapulmonares	3	2,8
Total	105	99,99

Fuente: Historias Clínicas. Departamento Información de Salud-Sección Estadísticas. HUC

Tabla 5.**Comparación de parámetros paraclínicos en pacientes con SIDA.**

Variables	SIDA/VIH				p
	Si		No		
Anemia	42	56,0%	5	16,7%	0,000
Leucopenia	58	77,3%	12	40,0%	0,000
Trombocitopenia	68	90,7%	25	83,3%	0,286
LDH alterado	38	50,7%	6	20,0%	0,008
PCR alterado	7	9,3%	2	6,7%	1,000

Fuente: Historias Clínicas. Departamento Información de Salud-Sección Estadísticas. HUC.

Tabla 6

Hallazgos en Radiología de tórax en pacientes con infección por *Histoplasma capsulatum*

Hallazgo	n	%
Infiltrado reticulonodular intersticial	29	78,37
Infiltrado de aspecto neumónico	3	8,10
Nódulo pulmonar	1	2,70
Normal	4	10,81
Otros hallazgos	3	8,10

Fuente: Historias Clínicas. Departamento Información de Salud-Sección Estadísticas. HUC.

Otros: derrame pleural 2, atelectasia 1.

Tabla 7.

Muestras procesadas en pacientes con infección por *Histoplasma capsulatum*.

Muestras procesadas	N	%
Médula ósea	52	49,5
Sangre	52	49,5
Espujo	32	30,5
Piel	13	12,4
Mucosa	12	11,4
Ganglio	12	11,4
Lavado bronquial	10	9,5
Pulmón	3	2,9
Líquido cefalorraquídeo	2	1,9

Fuente: Historias Clínicas. Departamento Información de Salud-Sección Estadísticas. HUC.

Tabla 8.

Pruebas diagnósticas positivas en 105 pacientes con infección por *Histoplasma capsulatum*.

Pruebas diagnósticas	N	%
Serología	59	56,2
Cultivo	45	42,9
Biopsia	45	42,9
Examen directo	7	6,7

Fuente: Historias Clínicas. Departamento Información de Salud-Sección Estadísticas. HUC.

Algunos pacientes tuvieron más de un método positivo.

Tabla 9.

Distribución de pacientes según tratamientos recibidos.

Tratamientos	N	%
Anfotericina B	63	60,0
Itraconazol	20	19,0
Anfotericina + Itraconazol	4	3,80
Otros	10	9,52
Desconocido	8	7,6
Total	105	99,92

Fuente: Historias Clínicas. Departamento Información de Salud-Sección Estadísticas. HUC.

Gráfico 1.

Proporción de pacientes con histoplasmosis que presentan SIDA

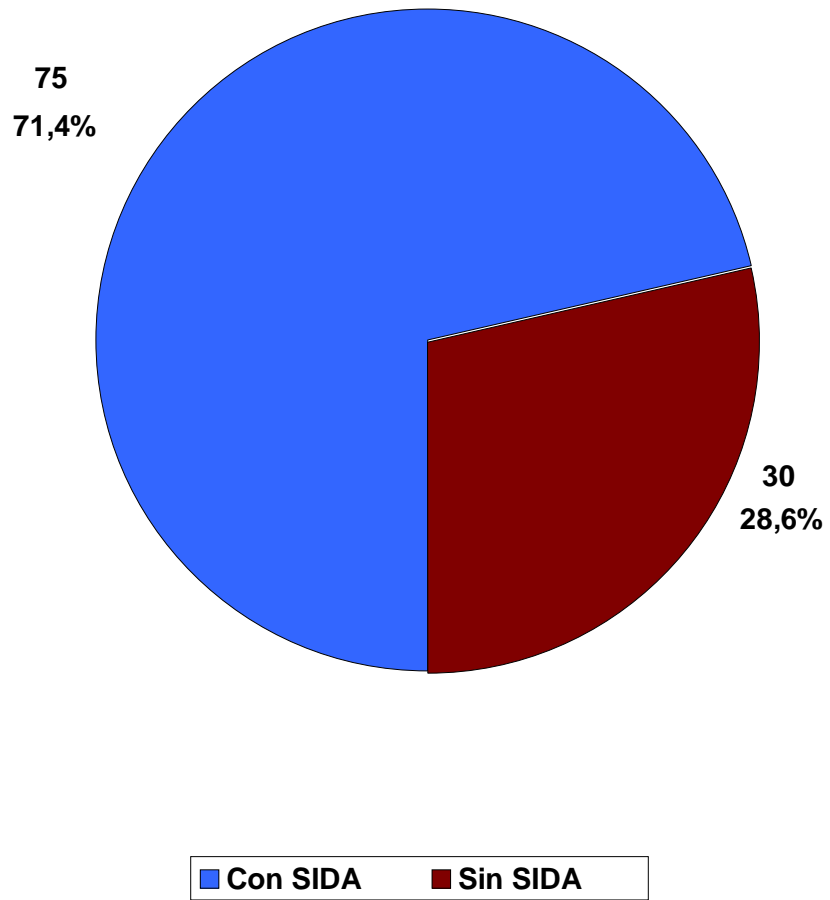
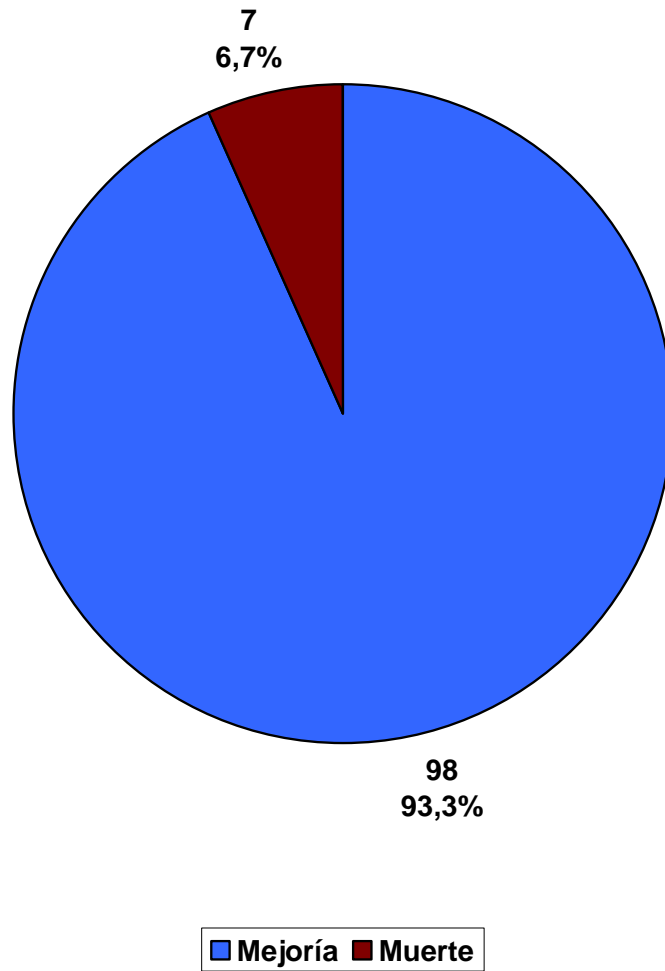


Gráfico 2.

Evolución clínica en pacientes con histoplasmosis



FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS

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

	Si	No
Contacto con aves de corral		
Contacto con murciélagos		
Visitas a cuevas		
Construcciones o remodelaciones cercanas		
Construcción del Metro		
Deslave		
Hábito tabáquico		
Hábitos alcohólicos		
Asma u otras alergias		
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		
Eosinofilos		
Plaquetas		
VSG		
Prot C reactiva		

HDL		
AST		
ALT		
Cortisol plasmático*		

* si registrado

Examen de heces: _____

Hallazgos en líquido cefalorraquídeo (si disponible)

Hallazgos en Rx de tórax

Otras imágenes (Tipo y hallazgos)

Diagnóstico Micológico

Muestra procesada (marque con X)

Espito	
Lavado bronquial	
Líquido cefalorraquídeo	
Piel	
Mucosa	
Ganglio	
Medula ósea	
Sangre	
Otro tejido (especificar)	

Tipo de prueba realizada

Giemsa	
Cultivo	
Biopsia	
Serología	

Intradermorreacción: Sí _____ No _____

Tratamiento

Evolución

Mejoría	
Recaída	
Muerte*	
Desconocida	

*Hallazgos de autopsia: _____