

# Histoplasmosis en Pacientes con Enfermedades Hemato-oncológicas

*María I Calatroni, 1 María T Colella, 2 Arantza Roselló, 2 Celina Pérez, 3 María E Landaeta, 4 Jesús Dawaher,*

*1Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica B. Hospital Universitario de Caracas. Facultad de Medicina. UCV. 2Sección de Micología Médica “Dr. Dante Borelli”. Instituto de Medicina Tropical (IMT). Universidad Central de Venezuela (UCV). 3Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes (ULA). 4Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas. UCV. 5Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. UCV.*

**Resumen** Se ha observado un incremento de las infecciones causadas por *Histoplasma capsulatum*, particularmente en pacientes inmunocomprometidos. El objetivo del estudio fue determinar las características de la histoplasmosis en pacientes con leucemias y linfomas del Hospital Universitario de Caracas, Clínica Atías y Hospital Miguel Pérez Carreño, cuyo diagnóstico etiológico fue realizado en la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical, UCV, en los últimos siete años. Se diagnosticaron 30 pacientes con histoplasmosis, 25 fueron adultos y 5 pediátricos. El 83% provenía de la Gran Caracas. 2 estaban embarazadas. El 46% tenían leucemia mieloide aguda, 20% leucemia linfocítica aguda, 23% linfomas. En 83% de los casos el diagnóstico se hizo durante la neutropenia febril y la enfermedad de base no estaba en remisión. Los pacientes se encontraban en tratamiento según la enfermedad de base, de acuerdo con los protocolos establecidos por los servicios de hemato-oncología de los respectivos centros. Las manifestaciones clínicas más relevantes fueron: síndrome febril 43,33%, manifestaciones en piel y mucosas 36,66% y meningitis 6,66%. La histoplasmosis es una enfermedad endémica en Venezuela que debe ser investigada a la hora de evaluar pacientes con enfermedades hemato-oncológicas y fiebre.

**PALABRAS CLAVE:** histoplasmosis, micosis endémicas, neutropenia febril, enfermedades hemato-oncológicas.

## **ABSTRACT**

## **HISTOPLASMOSIS IN PATIENTS WITH HEMATO-ONCOLOGICAL DISEASES**

Recently, there has been an increase in the occurrence of infections due to *Histoplasma capsulatum*, mainly in immunocompromised patients. The aim of this study was to determine the characteristics of histoplasmosis in patients attended at Hospital Universitario de Caracas, Clínica Atías and Hospital Miguel Pérez Carreño, with leukemias and lymphomas; diagnosed histoplasmosis performed at the Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical, UCV, in the last seven years; 30 patients with histoplasmosis were found; 25 were adults and 5 pediatric; 83% of them came from Gran Caracas, 2 patients were pregnant; 46% of cases suffered from acute myeloid leukemia, 20% acute lymphoid leukemia, and 23% lymphomas. In 83% of cases the diagnosis was made in neutropenic febrile episodes and the disease was not in remission. Patients were treated for their underlying disease, according to protocols established by the different medical centers. Relevant clinical manifestations were: prolonged febrile syndrome 43,33%, skin and mucosal manifestations 36,66% and meningitis 6,66%. Histoplasmosis is an endemic mycosis in Venezuela and it should be taken into account when diagnosing fever causes in hemato-oncologic patients.

**KEY WORDS:** histoplasmosis, endemic mycosis, febrile neutropenia, hemato-oncologic diseases.

**Introducción** La histoplasmosis es una de las micosis profundas endémicas más frecuentes en el mundo, siendo en Venezuela una de las más importantes. 1 En los últimos veinte años se ha observado un incremento en la incidencia de esta afección, la cual ocasiona una alta morbi-mortalidad. 1,2 Esto es particularmente relevante en niños menores de dos años de edad y adultos mayores de 54 años, aún en ausencia de antecedentes claros de inmunodeficiencia. Adicionalmente, se observa en pacientes inmunocomprometidos, tanto con SIDA como con enfermedades hemato-oncológicas, entre otras.3 Debido a los defectos en el número y función de las células fagocíticas y linfocíticas, propios de las enfermedades hemato-oncológicas y a que los tratamientos para las mismas son cada vez más agresivos, existe una alteración en los mecanismos de defensa del huésped, lo cual predispone a los pacientes que sufren estas enfermedades a infecciones por hongos. 4,5 Además, algunos autores refieren que como consecuencia del mejor control de las infecciones bacterianas por la mayor disponibilidad de antibióticos de amplio espectro, las infecciones fúngicas invasivas han emergido, produciendo una mayor morbi-mortalidad en estos pacientes.

La histoplasmosis en los últimos años ha ocupado el primer lugar en las infecciones endémicas por hongos diagnosticadas en el Laboratorio de Micología Médica "Dr. Dante Borelli" del Instituto de Medicina Tropical (IMT) de la UCV, tanto en pacientes inmunocomprometidos como en aquellos aparentemente inmunocompetentes. 1 En Venezuela y el mundo se conoce poco acerca del impacto de la histoplasmosis, sobre todo en el primero. Es por esto que se consideró realizar un estudio con la finalidad de determinar las características demográficas, clínicas y de diagnóstico de la histoplasmosis en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas, que cursaron con fiebre, provenientes de distintos hospitales del área de la Gran Caracas, estudiados en la Sección de Micología Médica en los últimos 7 años (2005-2011).

**Pacientes y Métodos** **S**e incluyeron 253 pacientes con enfermedades hemato-oncológicas que presentaron fiebre y neutropenia, evaluados en la Sección de Micología Médica procedentes del Hospital Universitario de Caracas, Clínica Atías y Hospital Miguel Pérez Carreño, en los últimos 7 años (2005-2011). Se excluyeron aquellos con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y con enfermedades autoinmunes en tratamiento esteroideo. Los datos obtenidos de la historia clínica se registraron en un formato predeterminado que incluyó: edad, sexo, procedencia, enfermedades subyacentes, manifestaciones clínicas, examen físico, radiografía de tórax, laboratorio, diagnóstico micológico, tratamiento y evolución. En algunos casos se realizaron estudios adicionales si así lo ameritaban, en función de las características clínicas que presentara el paciente, tales como otros cultivos, tomografías, y punción lumbar. El examen micológico se practicó a través de los métodos tradicionales. A las muestras provenientes de médula ósea, ganglios, sangre, lesiones en piel y mucosas, se les practicó el examen directo mediante el uso de coloración de Giemsa. Para los cultivos se utilizaron los medios de Sabouraud, lactritmel y mycosel. Se practicó serología a través del método de inmunodifusión doble en agar para *Histoplasma capsulatum*. A las muestras de tejidos procesadas por biopsia se les efectuaron coloraciones especiales como Grocott y PAS. 7 Se realizó un estudio de tipo descriptivo, prospectivo y analítico. Se utilizó el programa SPSS 10.0 de Windows en español. A las variables nominales se les determinaron las frecuencias y los porcentajes.

**Resultados** **D**e los 253 pacientes evaluados, se diagnosticaron 30 (11.85%) con histoplasmosis, asociada a enfermedades hemato-oncológicas, en los últimos 7 años. Veinticinco de estos pacientes fueron adultos (mayores de 18 años) y 5 pediátricos. La media de edad para los pacientes adultos fue de 43,72 años (rango entre 18 y 72 años). La

media de edad para los pediátricos fue de 10,37 años (rango 8 a 12 años). La distribución por sexo fue de 17 (56,66%) femeninos y 13 (43,33%) masculinos. 27 pacientes fueron referidos por el Hospital Universitario de Caracas, 2 de la Clínica Atías y 1 del Hospital Miguel Pérez Carreño. En cuanto a la procedencia, 25 (83,33%) fueron de la Gran Caracas y 5 (16,66%) de distintos estados del país. Antecedentes personales relevantes: 2 (6,66%) pacientes estaban embarazadas, 2 (6,66%) tenían VDRL positivo, 1 (3,33%) paciente tuvo contacto cercano con aves de corral, otro (3,33%) con antecedente de histoplasmosis diseminada y linfoma MALT pulmonar, tres años antes del ingreso, 1 (3,33%) paciente con diabetes mellitus, 1 (3,33%) con serología positiva para Hepatitis B (anti-core) y uno (3,33%) con retardo psicomotor. Patología hematológica de base: leucemia mieloide aguda (LMA) 14 (46,66%), leucemia linfoide aguda (LLA) 6 (20%), leucemia mieloide crónica (LMC) 1 (3,33%), leucemia linfoide crónica (LLC) 1 (3,33%), linfoma no Hodgkin (LNH) 4 (13,33%), linfoma Hodgkin (LH) 3 (10%). En 20 (66%) pacientes el diagnóstico de histoplasmosis se realizó durante los primeros ciclos de quimioterapia y cuando cursaban con neutropenia febril. En seis pacientes no se pudieron precisar estos datos. Otro aspecto relevante fue que en 20 (66%) pacientes la enfermedad hemato-oncológica no estaba en remisión cuando se realizó el diagnóstico de la histoplasmosis. De nuevo, en seis pacientes esto no se pudo precisar. Las manifestaciones clínicas de los pacientes fueron variadas, siendo las más frecuentes el síndrome febril 13 (43,33%) y las manifestaciones pulmonares 12 (40%). Estas últimas comprendieron desde neumonías (con o sin derrame pleural) hasta infiltrados intersticiales difusos. 11 (36,66%) tuvieron manifestaciones en piel y mucosa oral. 6 (20%) presentaron adenopatías; 4 (13,33%) hepato-esplenomegalia y 2 (6,66%) presentaron hallazgos clínicos compatibles con meningitis. En los 24 pacientes, en quienes se encontraron todos los datos relevantes en la historia clínica, se evidenció un conteo absoluto de neutrófilos (CAN) para el momento del diagnóstico de histoplasmosis por debajo de 1.000 cel/mm<sup>3</sup>. En 8/24 (33,33%) pacientes se encontraba por debajo de 100 cel/mm<sup>3</sup>; en 8/24 (33,33%) de los casos, entre 101-500 cel/mm<sup>3</sup> y en el resto, entre 500 - 1.000 cel/mm<sup>3</sup> (33,33%). El diagnóstico de histoplasmosis se realizó según se describe en la Tabla 1, haciendo la salvedad de que algunos pacientes podían tener más de un hallazgo micológico. El tratamiento recibido fue anfotericina B en 20/30 (66,66%), itraconazol en 6/30 (20%), fluconazol en 2/30 (6,66%). Fallecieron 10/30 (33,33%) pacientes. Mejoraron 20/30 (66,66%).

**Discusión** En años recientes se ha observado un incremento de enfermedades fúngicas profundas, con una amplia variedad de

presentaciones clínicas, particularmente en pacientes que sufren de neoplasias hematológicas. 3 En Venezuela, en estos pacientes, es necesario tomar en cuenta las micosis profundas endémicas, producidas principalmente por *Histoplasma capsulatum* y/o *Paracoccidioides brasiliensis*. 8 En este estudio se diagnosticaron, en los últimos siete años, 30 casos de histoplasmosis en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas. Este diagnóstico fue realizado en la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical. Merheb y col en 1991, al estudiar 404 autopsias en el Instituto de Anatomía Patológica de la UCV, encontraron que 93 provenían de pacientes con enfermedades hematológicas malignas, de los cuales 17 (18,23%) presentaron una micosis diseminada: 10 (58,82%) candidiasis y 7 (41,17%) histoplasmosis. 9 Más recientemente, en 2004, Cermeño y col. reportan en el Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar, Venezuela: 12 pacientes con histoplasmosis, de los cuales dos tenían una enfermedad hemato-oncológica (un linfoma de Hodgkin asociado a tuberculosis pulmonar y una LMA). Además describen 8 pacientes con paracoccidioidomicosis, uno de ellos con linfoma de Hodgkin. 10 En un trabajo publicado por Mata y col en 2006, de 301 pacientes con micosis profundas diagnosticadas en la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical en un periodo de 5 años, se reportaron 12 casos en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas. De 181 pacientes con histoplasmosis, 9 (4,9%) tenían una enfermedad hemato-oncológica, de los cuales, 4 tenían linfoma no Hodgkin, 2 linfoma Hodgkin, 2 LMA y uno LMC. De 80 casos con paracoccidioidomicosis, 2 (2,5%) presentaban esta condición (1 LNH y el otro, LMC). De 40 casos de criptococosis 1 (2,5%) tenía LNH. 8 En nuestro estudio, 25 pacientes fueron adultos, con una media de edad de 43,72 años, cifras similares a las reportadas por Assi y otros autores en pacientes con histoplasmosis, hospitalizados en Estados Unidos. 2,11,12 En un estudio realizado por Chu y col., la media de edad de la población pediátrica fue de 11 años; en nuestro trabajo fue de 10,37 años. 2 En estos mismos reportes el 60% de los pacientes hospitalizados con histoplasmosis fueron masculinos, mientras que en el nuestro predominaron los femeninos en un 56%. 2,11,12 En el trabajo publicado por Torres y col en 2002, en el Hospital MD Anderson, Texas, se diagnosticaron 14 casos de histoplasmosis en pacientes con cáncer, en un periodo de 13 años; la media de edad fue de 59 años; 8 (57%) tenían enfermedades hemato-oncológicas y de éstos 4 (29%) presentaban neutropenia. 5 Adderson y col en 2004, en el Hospital St Jude en Tennessee encontraron entre 1988 y 2001, 57 pacientes pediátricos con histoplasmosis. La media de edad fue  $8,2 \pm 4,1$ ; en nuestro estudio la misma fue de 10,37 años, aunque hay que tomar en consideración que nuestra población pediátrica fue pequeña. Además, Adderson reporta que 36 pacientes (61%) tenían diagnóstico

de LLA, y 11% de linfoma, ninguno presentó LMA. 12 En nuestros 5 pacientes pediátricos, 2 tenían linfoma no Hodgkin, 2 LMA y 1 LLA. Assi y col en 2007 en la Clínica Mayo, Rochester, de 111 casos con histoplasmosis diseminada evaluados en los últimos 15 años, encontraron que el 59% de los pacientes estaban inmunocomprometidos, de los cuales 11% tenían una enfermedad hemato-oncológica. Este último estudio demuestra, al igual que los otros, que la histoplasmosis en pacientes con neoplasias hematológicas debe ser tomada en cuenta al momento al enfocar el diagnóstico de un paciente neutropénico febril, sobre todo si se vive en una zona endémica de esta micosis. 11 El 83,33% de los pacientes de nuestro estudio procedieron del área urbana de la Gran Caracas. La procedencia de los enfermos es relevante, tomando en consideración el repunte de histoplasmosis ocurrido en los últimos 10 años, sobre todo en esta zona. 8,9 En el trabajo publicado por Chu y col de micosis endémicas en Estados Unidos, el 83% de los pacientes con histoplasmosis eran procedentes de un área urbana, cifra comparable con nuestros hallazgos. 2 Las causas de este aumento no son del todo conocidas, sin embargo, los cambios climatológicos, la remoción de tierra para la construcción de vías ferroviarias en la región metropolitana, los sucesivos deslaves ocurridos en la zona a causa de las lluvias, el gran deslave ocurrido en el estado Vargas, cercano a la Gran Caracas, en diciembre de 1999, el cual produjo cambios ecológicos imposibles de calcular en el ambiente, los movimientos telúricos constantes, la deforestación en las zonas aledañas a la ciudad con la consecuente invasión de loros, el aumento de la población de palomas en el área urbana y la costumbre de convivir con aves de corral, juegan un papel muy importante a la hora de explicar este aumento. 1 El 73% de los pacientes evaluados presentaron leucemia y 23% linfoma. Estos datos son compatibles con los reportados por Kauffman en el año 2008, quien señala que las enfermedades de base más frecuentes para desarrollar histoplasmosis en pacientes inmunocomprometidos son: leucemia en un 46% y linfoma en un 34%. 13 Esto es de esperarse debido a que la quimioterapia de los pacientes con leucemia es mucho más agresiva que la aplicada en los pacientes con linfomas. En este trabajo se evidenció que la histoplasmosis ocurrió en los pacientes durante los primeros ciclos de quimioterapia, cuando su enfermedad de base aún no había remitido, resultados similares reportan Leventakos y col en el 2010. 6 Esto es debido, tal vez, a que los primeros ciclos de terapia de inducción son más inmunosupresores que los sucesivos. En 24 pacientes, se evidenció un CAN para el momento del diagnóstico de histoplasmosis por debajo de 1.000 cel/mm.<sup>3</sup> Debemos hacer notar que en la literatura revisada, 13,14 usualmente los síntomas de histoplasmosis en pacientes con enfermedades malignas bajo quimio-

terapia, se evidencian después que se resuelve la neutropenia, debido a que los mismos son el producto de los procesos inflamatorios ocasionados por la reconstitución inmunológica. En nuestro estudio se investigó la presencia de una micosis de manera sistemática a todos los pacientes evaluados con neutropenia febril. Por este motivo es importante la investigación metódica de estas infecciones. En las personas con enfermedades hemato-oncológicas, generalmente la histoplasmosis suele ser el producto de la reactivación de una infección latente, sobre todo en zonas de alta endemicidad, como es el caso de nuestro país. 1,6 Además, el inmunocompromiso condiciona la presencia de enfermedad diseminada, la cual se expresa con lesiones en piel y mucosas, tales como las descritas en nuestros pacientes 1 (Figura 1). En esta serie se diagnosticaron dos casos de histoplasmosis del sistema nervioso central (SNC), esta entidad se encuentra en el 5-10% de los casos de enfermedad progresiva diseminada. La histoplasmosis del SNC rara vez es sospechada, pudiendo ser confundida con tuberculosis, progresando hacia infección crónica con aumento de la presión intracraneana. 1 En nuestro estudio el diagnóstico de esta entidad se realizó utilizando los datos epidemiológicos mediante la coloración de Giemsa del LCR (Figura 2) y estudios radiológicos (Figura 3). Solo 3/30 casos de nuestro estudio presentaron serología positiva, esto posiblemente debido a que este grupo de pacientes posee un déficit en la función humoral. Hallazgos similares fueron reportados por Torres y col. 5 Los pacientes inmunocomprometidos, a pesar de que suelen tener manifestaciones clínicas en el periodo de la diseminación aguda de la micosis, son incapaces de establecer respuestas inmunológicas adecuadas, por lo cual el valor de las pruebas serológicas es limitado. 1 El tratamiento temprano de la histoplasmosis es la clave para la recuperación del paciente; esto cobra particular importancia en los neutropénicos febriles, ya que pueden desarrollar lesiones a distancia. Debido a la dificultad en el diagnóstico de esta micosis se hace fundamental la sospecha temprana basada en la epidemiología y el inicio del tratamiento antifúngico empírico, a la espera de los resultados que confirmen la infección. Debido a los pocos estudios que existen acerca de histoplasmosis en esta población, el hacer recomendaciones basadas en la evidencia se hace difícil y las guías de tratamiento de esta micosis, publicadas en 2007, no proveen recomendaciones específicas para el manejo óptimo de la enfermedad en este grupo de pacientes. 6,15 Los escenarios complejos y las múltiples comorbilidades de los enfermos con leucemias y linfomas hacen difícil caracterizar un algoritmo para este tipo de casos; en la práctica diaria cada caso en particular debe ser tratado de manera individualizada, basado en múltiples consideraciones del huésped y las de tipo farmacológicas. La respuesta a los antifúngicos es menor en pacientes

inmunocomprometidos, por lo tanto es muy importante tratar de reducir el tiempo y la severidad de la neutropenia, elementos determinantes en la evolución de los pacientes; por este motivo se recomienda en ellos el uso de factores estimulantes de colonias y de interferón, ya que aumentan la habilidad de los neutrófilos de fagocitar al hongo y revierten las disfunciones inducidas por los esteroides en los macrófagos. 14 Entre las micosis endémicas de las Américas, el mayor número de casos humanos reportados corresponde a histoplasmosis, siendo las regiones más afectadas Estados Unidos, América Central, México, Panamá, Venezuela, Guyana Francesa, Brasil y Argentina. Como no es una enfermedad de denuncia obligatoria su real incidencia e impacto en la salud pública no se conoce. Arango y col. en 2011 en Colombia en un estudio de 434 casos, reportan que el 70% de los mismos fueron pacientes con SIDA, un 7% presentaron otras condiciones inmunosupresivas (principalmente enfermedades hemato-oncológicas) y no se detectó factor de riesgo alguno en un 10,3%. 16

En conclusión, el éxito en el diagnóstico de la histoplasmosis en los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas dependerá de la suspicacia del médico tratante, del conocimiento que tenga el mismo de la epidemiología, fisiopatología y métodos diagnósticos de esta enfermedad. Por otro lado debe tener a su disposición un personal altamente calificado en la búsqueda del miceto. Esto redundará en un mejor tratamiento y evolución del paciente.

Trabajo financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico.  
Universidad Central de Venezuela, proyecto # 097411-2008.

**Tabla 1**

<b>MÉTODOS UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS EN PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS</b>		
<b>Número de pacientes (%)</b>		
<b>Prueba</b>	<b>Positiva</b>	<b>Negativa</b>
Directo/Giemsa	17/30 (56,66)	13/30 (43,33)
Cultivo	9/23 (39,13)	14/23 (60,86)
Biopsia	10/10 (100)	0/10 (0)
Serología	3/30 (10)	27/30 (90)

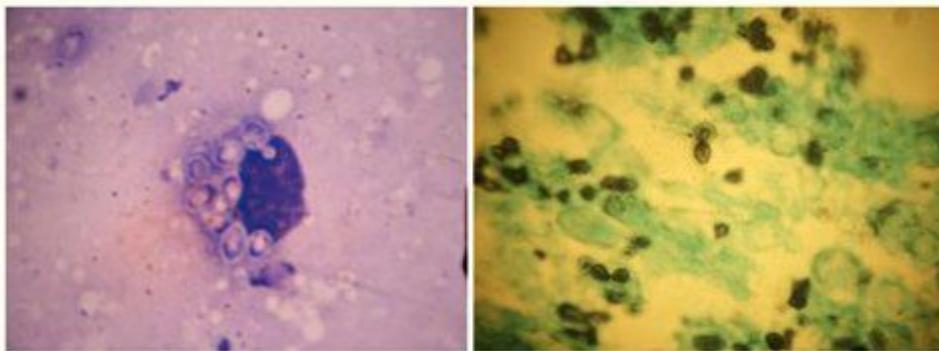
**Figura 1**

**PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.  
LESIÓN EN PERINÉ**



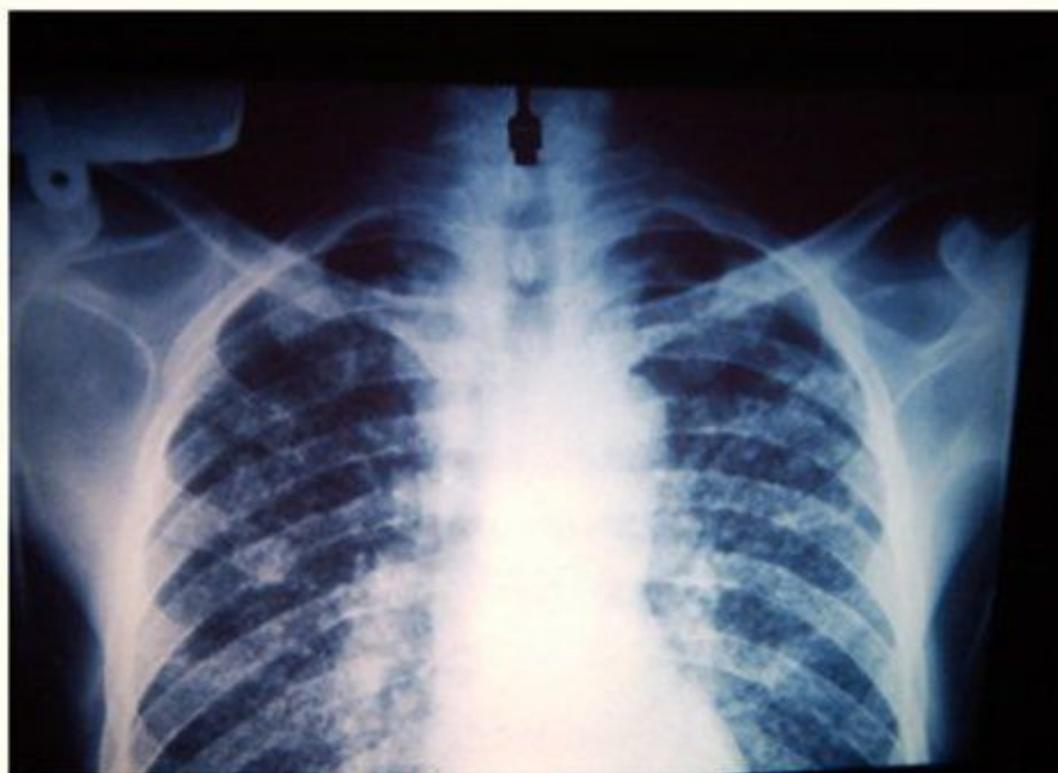
**Figura 2**

**EXAMEN DIRECTO. A. LEVADURAS INTRACELULARES  
COMPATIBLES CON HISTOPLASMA SPP. COLORACION  
DE GIEMSA, 1000 X. B. LEVADURAS COMPATIBLES CON  
HISTOPLASMA SPP. COLORACION GROCOTT, 1000 X**



**Figura 3**

**RADIOLOGÍA DEL TÓRAX DE PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. SE APRECIA LA IMAGEN DE EXUDADO TRABÉCULO-NODULAR DIFUSO TÍPICA DE LA ENFERMEDAD**



## Referencias

1. 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;4:1-10.
2. Chu J, Feudtner C, Heydon K, Walsh T, Zaoutis T. Hospitalizations for endemic mycoses: a population-based national study. *Clin Infect Dis* 2006;42:822-5.
3. Negroni R, Arechavala I, Maiolo. Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010;38:59-69.
4. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand J, Safdar A et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 2006;91:986-989.
5. Torres HA, Rivero GA, Kontoyiannis DP. Endemic mycoses in a cancer hospital. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:201-12.
6. Leventakos K, Lewis R, Kontoyiannis D. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis* 2010;50:405-15.
7. McGinnis M. Chapter 3: Clinical Specimens. Part 3. In: *Laboratory Handbook of Medical Microbiology*. Academic Press New York 1980. 100-1.
8. Mata-Essayag S, Calatroni MI, Hartung C, Pérez C, Colella MT, Roselló A, et al. Micosis profundas en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas: reportes de 12 casos clínicos. *Arch Venez Med Trop* 2006;4:7-11.
9. Merheb JC, García J. Infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos: estudio anatomopatológico de 404 necropsias. *Arch Venez Farmacol Ter* 1991;10:37-45.
10. Cermeno J, Hernández I, Cabello I, Caraballo A, Godoy G. Mycoses at Hospital Universitario "Ruiz y Páez", Ciudad Bolívar, Venezuela, 2002. *Invest Clin* 2004;46:37-42.
11. Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, Roberts GD, Walker RC. Systemic histoplasmosis. A 15 year retrospective institutional review of 111 patients. *Medicine* 2007;86:162-169.
12. Adderson EE. Histoplasmosis in a pediatric oncology center. *J Pediatr*. 2004;144:100-6.
13. Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:421-5.
14. Safdar A. Antifungal immunity and adjuvant cytokine immune enhancement in cancer patients with invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:1-4.
15. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley D, McKinsey D, Loyd J, 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.
16. Arango M, Castañeda E, Agudelo C, De Bedout C, Agudelo C, Tobón A et al. Histoplasmosis: results of the Colombian National Survey, 1992-2008. *Biomedica* 2011;31:344-56.