

Histoplasmosis en Venezuela: un enemigo no sospechado

Sofía Mata-Essayag¹,
María Eugenia Landaeta¹,
Rommie Merino¹,
Liseloth Garrido²,
David Mota²,
Jacinto Pineda²,
María Teresa Colella¹,
Vanessa Pineda¹,
Antonio Serrano¹,
Saúl Quijada¹,
María Elena Savino¹,
Jesús Dawaher¹,
Omar Linares³,
Elías Kassisse⁴,
Sylvia Magaldi¹,
Jessica Martínez¹

¹ Sección de Micología Médica, Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela.

² Instituto de Anatomía Patológica "Dr. José A. O' Daly". Universidad Central de Venezuela

³ Universidad Simón Bolívar

⁴ Hospital "Santos Dominici", Carúpano, estado Sucre.
mariaeugenialandaeta1@gmail.com

RESUMEN

Se recopilan evidencias con respecto a la epidemiología de la histoplasmosis, obtenidas durante los últimos 70 años en Venezuela, extraídas de los diferentes estudios realizados en el país, en los cuales se demuestra la existencia de esta micosis en nuestro medio. El objetivo fue estimular el interés entre nuestros médicos, por la búsqueda de esta micosis.

Palabras clave: Histoplasmosis; *Histoplasma capsulatum*; epidemiología; histoplasmina; micosis endémicas

HISTOPLASMOSIS IN VENEZUELA: AN UNSUSPECTED ENEMY

ABSTRACT

Evidence related to the epidemiology of histoplasmosis during the last 70 years in Venezuela is gathered, extracted from several studies performed in the country, in which the presence of the disease is demonstrated. The aim was to raise the awareness of our physicians for the search of the mycosis.

Key words: Histoplasmosis; *Histoplasma capsulatum*; epidemiology; histoplasmine; endemic mycosis

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una enfermedad granulomatosa, producida por un hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* (Hc). Fue descubierta por Darling, un anatomopatólogo norteamericano en Panamá en 1905 (Rippon 1988). Tiene una distribución geográfica amplia, con grandes variaciones en su incidencia en los diferentes países. En América Latina, las áreas de mayor prevalencia se encuentran en Venezuela, Colombia, Brasil, Argentina, Ecuador, Paraguay, Perú México y Uruguay. En América del Norte, los valles de los ríos Mississippi y Ohio se cuentan entre las principales áreas afectadas. En África, se observa en la región Sub-Sahariana. Es endémica en el suroeste de Asia y China. En Europa se han reportado pocos casos (Bahr et al, 2015 y Wheat 2016).

Datos epidemiológicos actuales han identificado una tendencia ascendente en la incidencia de histoplasmosis en Venezuela y otros países (Mata-Essayag et al 2008, Bahr et al, 2015, Wheat 2016), siendo

una de las micosis endémicas más frecuente en la población general en nuestro país y la más importante en niños (Albornoz 1985, De Sousa 1987, Castro et al 1990, Vargas 1997, Mata-Essayag et al 2006, López et al 2016)

Esta enfermedad ha emergido como problema en muchas áreas urbanas a pesar de haber sido considerada por años como una micosis de las comunidades rurales. (Vargas 1997, Mata-Essayag et al 2008) Esta variación en la epidemiología, pudiera ser una consecuencia del cambio climático y de la contaminación ambiental, causada por remoción de grandes cantidades de tierra, ocasionada por deslaves durante las épocas de lluvia, construcción de túneles del metro, sistema ferroviario y grandes complejos habitacionales en las ciudades. Sin dejar de mencionar además, las condiciones socioeconómicas deficientes de la población (desnutrición y estrés) y por último, la migración de aves y murciélagos desde su hábitat natural, como consecuencia de la tala y deforestación de áreas aledañas a las zonas urbanas. Este dato es importante, si se toma en cuenta que *Hc* vive en el suelo enriquecido con deyecciones de aves, murciélagos y quizás de otros animales (Emmons 1950, Conant 1972, Rippon 1988)

Cabe destacar, que la epidemia de SIDA ha aumentado considerablemente la incidencia de esta micosis en Venezuela y en otras partes del mundo y ha traído a la luz muchas áreas geográficas en donde no se sabía que la histoplasmosis era endémica. Han sido reportados casos en estas regiones, haciendo que la distribución de la histoplasmosis se expanda (Bahr et al, 2015, Wheat 2016). Desde 1987, esta micosis está incluida entre las infecciones marcadoras de SIDA, y en Venezuela juega un papel muy importante como coinfección en los pacientes VIH/SIDA (Landaeta-Nezer et al 2015)

El espectro de presentaciones de la enfermedad es una consecuencia de las relaciones entre diversos factores, tales como el tamaño del inóculo, el grado de exposición a las conidias del hongo y las condiciones del huésped (Rippon 1988).

En Venezuela, nuestro conocimiento acerca de

la incidencia real de la infección y de la enfermedad es deficiente, entre otras causas debido a que sus manifestaciones clínicas son poco características y muy variables, a la escasa información que tienen las instituciones de salud pública sobre esta entidad y a la pobre información de los médicos en temas de micología.

La intención de esta revisión es suministrar datos acerca de la epidemiología de esta micosis, obtenidos de diferentes estudios realizados en el país, en los cuales se evidencia la existencia de la histoplasmosis en nuestro medio, con la intención de elevar el índice de sospecha de la misma en nuestros profesionales de la salud.

EPIDEMIOLOGÍA

Histoplasma capsulatum es un hongo que posee un dimorfismo térmico. La forma de moho se encuentra en el medio ambiente, en la tierra, casi siempre a 20 cm de la superficie, a temperaturas que oscilan entre 20 y 28 °C y la forma de levadura en los tejidos de animales parasitados, generalmente en el interior de las células del sistema macrofágico fijo (Rippon 1988).

En la naturaleza, *Hc* crece en suelos que contienen abundantes cantidades de nitrógeno y fósforo, asociado esto a lugares con excrementos parcialmente descompuestos de palomas, guacharacas, gallinas, guacamayas, zamuros, murciélagos y quizás de otros animales, por lo cual es posible encontrarlo en gallineros, cuevas, agujeros de árboles y en los llamados “ambientes abiertos”, los cuales son zonas asociadas igualmente a las excretas de aves y murciélagos. En este tipo de ambiente juega un papel determinante la desecación y la diseminación de los aerosoles infectantes por el viento. Desde el punto de vista epidemiológico es importante porque puede aclarar el origen de brotes epidémicos urbanos (Ajello 1961, Wheat 1992, Taylor et al 1997).

Hc requiere de condiciones especiales de temperatura, humedad y precipitaciones. Por esta causa, se ha señalado que pertenece al grupo de las micosis de distribución geográfica, entre las cuales

se encuentran también la paracoccidiodomicosis y coccidiodomicosis. Las condiciones para su desarrollo son temperatura entre 22 y 29° C, humedad de 67 a 87% y un promedio de precipitación anual de 1000mm (Rippon 1988) Cuando se alteran estos ambientes, las conidias se volatilizan y pueden viajar varios kilómetros. Los seres humanos y otros animales se infectan por inhalación de las microconidias y fragmentos de hifas libres en el ambiente, principalmente por vía inhalatoria. Se ha descrito también la transmisión transplacentaria, traumática por accidente laboral en laboratorios de diagnóstico y por vía digestiva (Rippon 1988, Carlucci 2016).

Los brotes epidémicos se han relacionado con actividades que alteran el nicho ecológico y la formación de aerosoles del hongo, tales como movimientos telúricos, limpieza de locales abandonados, tala de árboles, construcciones de viviendas y sistemas ferroviarios, recolección de guano, minería y la espeleología, entre otras. Una exposición repetida a cantidades abundantes de conidias en ambientes cerrados puede resultar letal, mientras que las exposiciones moderadas provocan infecciones de gravedad variable, que dependen de la naturaleza de la inmunidad del individuo (desnutrición, inmunocompromiso, inmunosenescencia) (Rippon 1988, Wheat et al 2016).

Histoplasma capsulatum es un microorganismo con gran capacidad de producir infección, pero de baja patogenicidad y virulencia, por lo que no es tan frecuente la enfermedad en personas inmunocompetentes (Wheat et al 2016).

La puerta de entrada es el tracto respiratorio, desde donde se inicia una infección primaria, por lo general autolimitada y benigna. El individuo infectado porta los microorganismos durante muchos años después de esta primoinfección, sin presentar signos ni síntomas de enfermedad. En áreas endémicas se infectan tanto animales domésticos como silvestres con *Hc*, hecho comprobado en perros, gatos, ovinos, porcinos, ratas caseras y de los tejados, hurones, ratones, mofetas, zarigüeyas, zorros, mapaches y marmotas. El índice de infección varía según la localización geográfica y la especie animal. En Missouri se

encontró reacción positiva a histoplasmina en 73% de equinos, 34% de ovinos, 12% de bovinos y 12% de porcinos (Conant 1972). Emmons aisló *Hc* a partir de ganglios linfáticos mediastínicos en 44% aproximadamente de 50 perros y 50 gatos en Loudoun County, Virginia. En los animales son raras las infecciones espontáneas mortales que se observan en el hombre, pero el perro parece ser más susceptible (Emmons, 1950). En este sentido, en la Sección de Micología Médica hemos diagnosticado recientemente 4 perros con histoplasmosis.

La histoplasmosis es usualmente subclínica, excepto en pacientes inmunocomprometidos, tales como los enfermos de SIDA, con enfermedades hemato-oncológicas, receptores de trasplantes de órganos, desnutridos, lactantes, escolares, embarazadas y ancianos (Mata-Essayag et al 2006, Mata-Essayag 2008, Landaeta-Nezer et al 2015, Landaeta et al 2016).

La infección por *Hc* causa un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde una enfermedad catarral parecida a la gripe, hasta la enfermedad pulmonar cavitaria crónica y en algunos casos, formas diseminadas. Aunque estas últimas pueden comprometer la vida del paciente, la mayoría de los individuos se recuperan sin presentar complicaciones cuando son tratados oportunamente (Wheat et al 2016).

El conocimiento actual acerca de la distribución de este hongo y de la enfermedad que produce en todo el mundo y en Venezuela, se basa principalmente en las pruebas de hipersensibilidad a la histoplasmina, con información complementaria del aislamiento del hongo en los suelos, estudios de casos clínicos y autopsias. Muchos de los estudios fueron conducidos en el período 1950-1970. Sin embargo en la actualidad, a pesar de los pocos trabajos realizados, los datos obtenidos sugieren que se mantienen los mismos encontrados en el siglo pasado y recientemente en algunas regiones se ha observado el incremento de la micosis o emergencia de la misma. (Mata-Essayag 2008, Landaeta-Nezer 2015, Bahr et al 2015).

EVIDENCIAS DE LA ENDEMICIDAD EN VENEZUELA.

a) Pruebas intradérmicas de histoplasmina.

En Venezuela se conoce la histoplasmosis, desde 1949 por Campins y Scharyj cuando realizaron la primera encuesta epidemiológica en escolares de Barquisimeto, la cual reflejó que 13,7% de los individuos estudiados habían tenido una exposición anterior al hongo, comprendiendo casos tuberculino negativos con calcificaciones en la radiografía de tórax (Campins et al 1950), también fueron descritos en 1945 por Christie y Paterson y en 1946 por Palmer en USA, quienes habían observado calcificaciones pulmonares en sujetos negativos a la tuberculina e histoplasmina positivos, este es el primer indicio de que la histoplasmosis es una enfermedad común y además benigna en la mayoría de los casos (Rippon 1988).

Se suceden entonces encuestas epidemiológicas que demuestran la infección en personas procedentes de distintas regiones del país, entre las más importantes tenemos: Pollak en 1953 informa de la positividad a la histoplasmina en alumnas de la escuela de enfermeras de Caracas, provenientes de diferentes zonas del país, que alcanza hasta un 35,6% (Baldó et al 1961). En 1954 Murzi y Galindo, en 999 pruebas realizadas en escolares menores de 15 años en el Edo. Táchira, consiguen un 18,34% de positividad en San Cristóbal y 29.4% en Rubio (Vargas 1997). Moncada y col en Mérida en 1957 obtuvieron un 25% de sensibilidad a histoplasmina (Baldó et al 1961), cifra corroborada por Salfelder y col. en 1964 cuando al revisar 244 autopsias encuentran que el 25% presentaban lesiones histoplasmósicas pulmonares y/o ganglionares residuales (Salfelder et al 1965). Príncipe y col. en 1959, en un estudio que abarcó a 40.000 personas a nivel de gran parte del territorio nacional, con diferentes edades, conjuntamente con estudios radiológicos, para investigar la presencia de calcificaciones o infiltrados en pulmón, encontraron un alto porcentaje de reactores a la histoplasmina, en zonas consideradas de alta endemicidad, como son la región minera de El Callao, con 89% de pruebas

positivas, siendo igualmente altos los resultados en Corobal 63.6% (Alto Ventuari), Cumanacoa con 60.1% (Edo. Sucre), Perijá 56.1% (Edo Zulia), Chivacoa 53% (Edo. Yaracuy) y Tacarigua 50.5% (Edo. Carabobo); sin embargo, en los demás estados evaluados, Táchira, Mérida, Lara, Apure, Aragua y Dto. Federal para ese entonces, también fue evidente la prevalencia de esta micosis (Príncipe et al 1961).

De Sousa en el año 1987, evidencia en niños menores de 6 años una positividad de 9% en Santa Teresa del Tuy (estado Miranda) (De Sousa 1987), cifras similares a las encontradas por Castro y col. en Tinaquillo (estado Cojedes) en 1989, con 8.2% (Castro et al 1990). En contraste, Rodríguez y col. en 1986, en Zipayare, costa oriental, Edo. Zulia, encontraron una cifra más alta en niños lactantes y escolares, de un 37.5% y en la Guajira Mesa y col., el mismo año en 386 estudiantes de educación media, encontraron 77.1%. (Rodríguez et al 1986, Mesa et al 1986).

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

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

Estas encuestas han permitido tener una idea del grado de exposición al hongo, de algunos grupos etarios y de la población general. Estos estudios de prevalencia realizados en todo el territorio nacional, evidencian que existe aproximadamente entre un 50 a 60% de positividad en la población venezolana aparentemente sana (Albornoz 1990).

Al referirnos a las micosis en Venezuela, es preciso hablar de infección subclínica y de enfermedad.

Si aceptamos que la infección se caracteriza por la presencia de calcificaciones localizadas en regiones parahiliares o bases pulmonares, acompañadas de una prueba de histoplasmina positiva, tenemos que admitir que *Histoplasma capsulatum* es el hongo que origina el mayor número de casos de infección subclínica y el de más amplia distribución geográfica en nuestro país (Vargas 1990).

b) Aislamiento del hongo

El aislamiento de *H. capsulatum* en el suelo, realizado por Emmons en 1948, revela la fuente de la infección de la histoplasmosis, en humanos y animales (Emmons 1949). El descubrimiento del hongo en el aire efectuado por Ibach y col. en 1954 apoyó la hipótesis de que el aire era el vehículo por medio del cual se diseminaban las conidias desde su reservorio en el suelo, entonces la inhalación de estos aerosoles por hombres y animales susceptibles conducían a la infección. (Ibach et al 1954).

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

En 1954 Campins y col. aíslan el hongo por primera vez en Venezuela en la cueva La Vieja en Sanare, Edo. Lara (Campins et al 1955), posteriormente fue aislado por Borelli en 1957 en los alrededores de Caracas, en el patio de la hacienda La Urbina-Petare (Edo. Miranda) (Borelli 1957). Montemayor y col. en 1958 en las cavernas del Peñón de Guacas (Edo. Miranda) (Baldó et al 1961), Ajello y col. en 1960 en la cueva del Guácharo (Edo Monagas) (Ajello et al 1960) y Albornoz en 1971 en Paracotos (Edo. Miranda) (Albornoz et al 1971).

En Venezuela, Cermeño y col., en 2006, refieren aislamiento de *H. capsulatum* en excretas de paloma

procedentes de varios lugares del estado Bolívar (Cermeño et al 2006).

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

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

En Venezuela se ha comprobado que el hábitat natural de *Histoplasma capsulatum* se encuentra en el suelo de ciertas cuevas, zonas aledañas a estas y en criaderos de aves de corral. Como se mencionó anteriormente, el hábitat de aves así como el de los quirópteros son ambientes favorables para la proliferación del hongo y contribuyen a la diseminación de la enfermedad.

c) Aislamiento en murciélagos

Emmons es la primera persona que estudia la asociación de los murciélagos con la histoplasmosis y aísla *Histoplasma capsulatum* del suelo contaminado con excrementos de este quiróptero (Emmons et al 1966).

Con respecto a la histoplasmosis, los murciélagos desempeñan un doble papel, por una parte, a través de las excretas proporcionan un sustrato muy rico para el crecimiento y desarrollo del hongo en el suelo y por otro lado, debido a sus hábitos migratorios, constituyen un importante vehículo para la diseminación del hongo en la naturaleza.

En 1969, DiSalvo, Ajello y col. recopilaron informes relativos al aislamiento de Hc a partir de 20 especies de murciélagos en 10 estados de los Estados Unidos

y en el Salvador, Panamá y Colombia.(Conant 1972)

Desde 2009, se ha aislado en Venezuela *Hc* en 17 especímenes de murciélagos, de 25 evaluados hasta el momento. En 12 se obtuvo el aislamiento del hongo mediante el cultivo. En los 5 restantes la presencia incuestionable de *Histoplasma sp* en los órganos, se observó mediante el uso de las coloraciones especiales de Grocott, Giemsa y HE. Se ha encontrado que el pulmón es el órgano más afectado en el 68% de los casos, en donde se evidenció principalmente una neumonitis intersticial, signo inequívoco de alteración pulmonar a consecuencia del hongo.

Las especies en donde se encontró *Histoplasma* fueron: *Carollia perspicillata*, *Carollia brevicauda*, *Molossus molossus*, *Myotis nigricans*, *Molossus coibensis*, *Molossus bondae*, *Artibeus obscurus* y *Saccopteryx leptura*., estos quirópteros son muy comunes en Venezuela, no son de costumbres cavernícolas, tienden a formar colonias, viven en árboles bajos, suelen morar en los techos dentro de las casas, tienen hábitos alimentarios frugívoros e insectívoros, salen a comer en la noche y coexisten con el humano sin mayor problema. En la mayoría de los trabajos internacionales, los principales aislamientos de *Hc*, se han realizado en murciélagos con hábitos cavernícolas. Sin embargo, existen antecedentes de aislamientos en espacios abiertos de zonas urbanas, en donde se han registrado brotes de la enfermedad, el más importante de ellos ocurrió en Indianápolis, USA (Wheat 1992). Fernández en Cuba, aisló el hongo a partir de los órganos macerados de *Artibeus jamaicensis*, que es un quiróptero que además de habitar cuevas, vive en troncos y ramas de grandes árboles (Fernández 1988). Canteros y col., en Argentina, aislaron también el hongo de un murciélago macho de la especie *Eumops bonariensis*, urbano y no cavernícola (Canteros et al 2005).

Es importante hacer notar, que nuestros especímenes fueron suministrados por pacientes con histoplasmosis que adquirieron la enfermedad en el sitio de donde sustrajeron a los mamíferos. Todas las especies estudiadas provienen del Oriente del país, inclusive la del estado Guárico (San José de Guaribe),

zona que queda cercana al estado Anzoátegui. Aunque no se aisló el hongo de los murciélagos procedentes de este pueblo, el paciente viajaba mucho al estado Anzoátegui.

Adicionalmente, se han diagnosticado varios casos de esta enfermedad en pacientes procedentes del oriente del país, principalmente del estado Sucre, la mayoría de los cuales se presentan con manifestaciones poco frecuentes de la micosis, tales como mastitis, uveítis, osteomielitis de la cadera y huesos largos de la pierna. En muchos de estos pacientes se ha encontrado el antecedente de contacto directo con murciélagos y sus excretas. Alarmante es el caso de un niño de 2 años de edad, con histoplasmosis diseminada, diagnosticada por examen directo, cultivo y serología, quien falleció, aunque se encontraba en tratamiento con anfotericina B e itraconazol. La madre refirió como antecedente epidemiológico que los murciélagos entraban a la habitación del niño y que había encontrado guano de los mismos sobre las sábanas de su cama. Se aisló el hongo a partir de los dos murciélagos que el padre del niño trajo congelados.

d) Estudios en tejidos y autopsias.

El progreso de la micología médica nacional corre paralelo con el desarrollo de la anatomía patológica. La mayor parte de las primeras observaciones de las micosis profundas conocidas en Venezuela han sido diagnosticadas en las salas de autopsias o en los laboratorios de histopatología.

En 1953 Campins y col. confirman la enfermedad en Venezuela mediante la autopsia de un adulto residente del estado Lara quien presentó una forma generalizada de histoplasmosis (Campins et al 1953).

En 1953, Pollak, Rodríguez y Adrianza describen la primera forma clínica pulmonar con una biopsia a cielo abierto, en este momento Pollak logra el crecimiento del hongo procedente de la muestra de pulmón, en donde observaron formas cavitarias, que los autores describen como una de las primeras comunicaciones en la literatura médica, acerca de estas formas producidas por la histoplasmosis. En este paciente no se

encontró *Mycobacterium tuberculosis* (Pollak et al 1953). En 1970, Salfelder en Mérida, comunica 42 casos con lesiones diseminadas en niños con predominio en lactantes. Angulo y col. en 1985, publican 31 casos de histoplasmosis pulmonar en niños mayores de 3 años. (Vargas 1997). Igualmente interesante, es un trabajo publicado por Angulo y col. en 1985, en donde publican cuatro casos de histoplasmosis en los cuales se hizo la impresión diagnóstica de sarcoidosis en biopsia de ganglios linfáticos. Llama la atención de los autores, que en tres de los casos, el cultivo para hongos y bacterias fue negativo, además uno de los pacientes fue evaluado en USA. El diagnóstico de todos los casos en cuestión fue realizado por histopatología (Angulo et al 1985).

Merheb y García en 1991 revisan 1791 protocolos de autopsias en el IAP/UCV en un periodo de 5 años (1985-1989) y encuentran que de 66 casos con SIDA, histoplasmosis fue la micosis más frecuente en un 74% de los casos, seguida por candidiasis y criptococosis. Para estos autores, *Histoplasma capsulatum* es el hongo más frecuentemente detectado en los pacientes autopsiados con SIDA en Venezuela y adicionalmente ocupa el segundo lugar entre el grupo de pacientes inmunosuprimidos no relacionados con el VIH, comportamiento que se mantiene hasta la fecha de esta revisión (Merheb et al 1991. Mata et al, datos en publicación)

En 2016 durante la investigación de la causa de muerte de dos mujeres embarazadas que cursaron con distrés respiratorio en la ciudad de Barquisimeto (Edo Lara), en la exhumación de los cadáveres, se encontró que la causa de la muerte de una de las pacientes fue un daño alveolar difuso severo (DAD) como consecuencia de la presencia de *Histoplasma*, adicionalmente se encontró *Paracoccidioides brasiliensis*. En el otro cadáver, la mayoría de los órganos estaban alterados, producto de la putrefacción, sin embargo en el hígado se pudo observar *Histoplasma*. La embarazada era especialmente susceptible a esta micosis.

Vale la pena mencionar una paciente de 17 años con sospecha clínica de mieloma, procedente de Puerto Ayacucho, con dificultad respiratoria y

presencia a nivel de pulmón de una imagen de aspecto tumoral. Se realiza biopsia que reporta infiltrado plasmocitario abundante y levaduras intracelulares. Recibe tratamiento con quimioterapia y radioterapia, sin embargo el cuadro clínico se exagera y muere por insuficiencia ventilatoria. Las coloraciones especiales confirman la presencia de *Histoplasma* y la inmunohistoquímica demuestra policlonalidad, con lo que se descarta el diagnóstico de mieloma.

Así tenemos que la comprobación anatomopatológica de la histoplasmosis en cadáveres, constituye un método eficaz para fines epidemiológicos.

e) Epidemias de histoplasmosis en Venezuela.

Se han registrado en muchas partes del mundo epidemias de histoplasmosis pulmonar aguda, las cuales se caracterizan por la exposición de un pequeño grupo de personas a una gran cantidad de conidias, en un área pequeña y usualmente todos al mismo tiempo.

La primera epidemia de infección por *Histoplasma capsulatum* que se registró en el país fue descrita por Campins y col., en 12 escolares que visitaron la cueva de La Vieja en Sanare (Edo. Lara) en 1954, se comprobó luego la presencia de *Histoplasma capsulatum* en el suelo de la misma (Campins 1955).

En Venezuela son escasos los reportes descritos en la literatura médica. La mayoría de los brotes documentados se han relacionado con visitas a cuevas, particularmente con la cueva Alfredo Jahn, en la localidad de Birongo, Edo. Miranda y por lo tanto en espacios cerrados donde la inhalación de microconidias presentes en el suelo contaminado con excretas de aves y murciélagos es mucho más fácil. Existen registrados dos brotes, uno en el 2002 y el último en 2007 (Suarez et al 2002, Telo et al 2007)

En 2016, Kassisse y col. describen en El Mayor (Edo Sucre) una epidemia que involucró a doce estudiantes de un grupo escolar de la localidad, en donde uno de los afectados murió, se sabe que fue el que estuvo más expuesto a la fuente de contagio, la cual fue identificada. Vale la pena acotar que el escolar fallecido, estuvo acudiendo por un mes a varios

médicos de la zona, quienes nunca sospecharon de una histoplasmosis, el diagnóstico se pensó en el Hospital “Dr. Santos Aníbal Dominici” de Carúpano. Los autores consideran este reporte, como el primero descrito en Venezuela de inhalación de conidias del hongo en espacios abiertos (Kassisse et al 2016).

EL PROBLEMA

A continuación presentamos algunos problemas con los que nos enfrentamos a diario:

La mayoría de los médicos en nuestro medio considera que si se diagnostica a un paciente con histoplasmosis y no tiene VIH/SIDA, EL DIAGNÓSTICO DE HISTOPLASMOSIS ES INCORRECTO.

Desafortunadamente, la creencia actual entre muchos de nuestros profesionales de la salud es que si al paciente se le diagnostica histoplasmosis, se asume que éste tiene VIH/SIDA. El enfermo con serología negativa para VIH puede ser considerado inmunocompetente y por lo tanto es imposible que el diagnóstico de la micosis sea correcto. Existen otras causas de inmunocompromiso que también predisponen a la enfermedad por *Hc*. Los problemas de inmunodeficiencia primaria pueden presentarse por primera vez en adultos y pueden deberse a muchas causas relacionadas con el sistema inmunológico. Por otro lado, se debe considerar (debido a la situación actual en nuestro país) a la desnutrición como causa de una inmunodeficiencia adquirida, ya que afecta la diferenciación, expresión y memoria de los linfocitos T, disminuye los niveles de leptina, complemento, IgA e IgG y la activación de los macrófagos, lo cual podría predisponer a infecciones (Housson et al 2011, López et al 2016).

Si se presenta un enfermo con clínica pulmonar y con formas cavitarias,” ESO ES TUBERCULOSIS”. Por otro lado, si se observa en el estudio imagenológico de tórax, una imagen de aspecto tumoral. “ESO ES CANCER”

Es de gran importancia resaltar que la patogenia de la infección por *Hc* es similar a la de la tuberculosis, por lo cual muchas veces son confundidas o se

presentan como coinfección. Desde el siglo pasado, eminentes anatomopatólogos y neumonólogos venezolanos han descrito la formas cavitarias de la histoplasmosis (Pollak et al 1953, Baldó et al 1961, Angulo et al 1961). Con respecto a las imágenes de aspecto tumoral en tórax pensamos que deben ser bien estudiadas, lo cual incluye practicar el examen micológico, observar con especial cuidado los pacientes mayores de 60 años, fumadores, con antecedentes de contacto con tierra en algún momento de su vida, aves o murciélagos y pacientes que fueron inmigrantes, procedentes de España, Italia y Portugal, entre otros. Hemos observado recientemente algunos casos con lesiones de aspecto tumoral en la radiografía de tórax, procedentes de los países antes mencionados, cuyo diagnóstico resultó histoplasmosis

Si el paciente tiene manifestaciones clínicas atípicas, en donde no hay alteraciones pulmonares aparentes, “¿DE DONDE SACA UD ESO?”.

En medicina existen enfermedades que mimetizan otras patologías. En clínica, tradicionalmente se ha pensado que desde el punto de vista de las enfermedades inmunológicas lo hace el lupus, en las neoplásicas el linfoma, en las infecciosas la tuberculosis. En base a lo planteado anteriormente, tendríamos que colocar en esta lista también a la histoplasmosis. Se han descrito muchos tipos de síndromes producidos por el hongo, incluyendo mastitis, osteomielitis, anemia hemolítica, serositis, vasculitis, ooforitis, ganglionares, meningoencefalitis, abscesos y LOE en cerebro, sin olvidar la fiebre de origen desconocido, entre otros muchos. (Gta et al 2010, Negri et al 2012, Landaeta et al 2015, Landaeta et al 2016)

Si se diagnostica histoplasmosis en un niño de meses, “NO, UD ESTA EQUIVOCADA, ¿COMO SE INFECTO EL NIÑO?”.

En Venezuela, así como en otros países, la histoplasmosis es la micosis endémica más importante en nuestros niños lactantes, preescolares y escolares, lo certifican todas las encuestas epidemiológicas ya descritas (Albornoz 1985, De Sousa 1987, Castro et al 1990, Vargas 1997, Mata-Essayag et al 2006, López

et al 2016). La forma de contagio puede ser transplacentaria o simplemente a través de las conidias transportadas por el aire y que el niño respira tranquilo en su cama por la costumbre de nosotros los venezolanos de permanecer en nuestras casas con las ventanas abiertas, esto aún es más importante, si en las cercanías de la vivienda existe remoción de tierra por cualquier motivo.

Si el cultivo o la serología están negativos, NO ES HISTOPLASMOSIS

En la histoplasmosis, el porcentaje de positividad del cultivo es de 50 a 85% de los casos y en la serología, es de 75%. Es decir, que existe en estas dos pruebas la posibilidad de los falsos negativos. Esto depende de diversos factores. En el caso del cultivo, de la calidad de la muestra, del medio de cultivo utilizado, de la cepa que se investiga, del crecimiento de otros hongos en el cultivo que alteren el de *Hc*, entre otras causas. Con respecto a la serología, de la inmunidad del paciente, y del momento en que se tome la muestra (Wheat et al 2016). Por lo tanto, lo ideal sería que al investigar la micosis, se tomaran en cuenta los datos epidemiológicos y clínicos, además de aplicar todas las técnicas al alcance del laboratorio para realizar el diagnóstico. Cabe destacar que uno de los métodos más vilipendiados es el examen directo, el cual, en manos de un personal bien entrenado, es el que brinda mayor rendimiento. La observación microscópica requiere de una búsqueda minuciosa y del conocimiento de la morfología del hongo en el tejido. El extendido de sangre periférica, es un método excelente, de diagnóstico rápido, en el 95% de las histoplasmosis diseminadas que ocurren principalmente en lactantes, preescolares y ancianos, ayudando al inicio de un tratamiento oportuno, en la espera del resultado del cultivo (Wheat 2003).

Para finalizar, los médicos venezolanos en la actualidad, le restan importancia a la enfermedad. *Histoplasma capsulatum* es escasamente virulento, lo que no causa mayor mortalidad en personas con inmunidad conservada, sin embargo, debemos alertar acerca del aumento de la sobrevida de los pacientes inmunocomprometidos, el SIDA, los tratamientos

con esteroides, los trasplantes de órganos, el uso de drogas inmunomoduladoras, la inmunosenescencia, los lactantes, los preescolares, el embarazo, la desnutrición y el estrés, adicionalmente la contaminación ambiental, por lo tanto, veremos incrementada la incidencia de esta micosis y por ende, su morbilidad y mortalidad en estas poblaciones.

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

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

RESEÑA

En 1956, después de terminada la construcción de la sede del Instituto de Medicina Tropical en los espacios de la Universidad Central de Venezuela, se crea la Sección de Micología Médica, en los laboratorios 211, 212 y 213 en el segundo piso de dicho instituto. La Señora Mildred Feo, quien tenía el título de Medical Technologist de la Western Reserve University, Cleveland y había realizado un entrenamiento durante dos años, en levaduras patógenas al hombre con el Dr. Potenza, en el hospital de niños "J. M. de los Ríos", temporalmente se encarga de la sección hasta la llegada en 1961 del Dr. Dante Borelli, procedente de Uruguay, en donde se entrenó en Micología Médica, con el Profesor Mackinnon. Desde entonces, funge de jefe de la misma con la asistencia de la Sra. Feo. Es así, como la Sección se encamina hacia la clínica, investigación y diagnóstico de las micosis. Se emprendieron estudios para la epidemiología, la identificación y designación de nuevas especies y géneros de hongos patógenos, proposiciones de modelos experimentales para el estudio de algunas de las micosis y ensayos

con nuevos agentes terapéuticos. En esta tarea se une la Dra. Carmen Marcano, dermatólogo, quien impulsa la labor asistencial de la Sección, los martes y jueves en la tarde, acompañada por la doctora Homagdi Rodríguez, también dermatólogo, el Señor José Salas, dedicado y competente auxiliar de laboratorio, la Sra. Ilva Osorio, secretaria y la Sra. Reina Camacho, obrera. Posteriormente, se integraron las doctoras Claudia Hartung y Sofía Mata. El producto de lo realizado en esa época de oro está representado por la descripción de 10 nuevas especies patógenas al hombre, el desarrollo de nuevos medios de cultivo para los hongos, como son el medio casero o lactritmel y el medio de bilis agar Feo, entre otros, así como más de dos centenares de publicaciones. En 1981, posterior a la jubilación del Dr. Borelli, asume la jefatura de la Sección la Dra. Carmen Marcano. En el año de 1996 se le otorga el nombre de "Doctor Dante Borelli" a la Sección. A partir de 2002, después de la jubilación de la doctora Marcano, se encarga la Dra. Sofía Mata-Essayag hasta la actualidad.

Quizás lo más importante que cabe destacar en esta reseña, es la constante formación de recursos humanos, que se implementó como meta especial en la Sección, es así que asistieron a la misma, personas reconocidas en el ámbito nacional e internacional, cómo son los especialistas Ramón Zamora, Edgard Belfort, Hernán Vargas, Francisco Yegres, Nicole Yegres, Romea Misrachi, Silvy Magaldi, Maigualida Pérez, Francisco González, Omaira Urbina y Celina Pérez, entre tantos otros que se nos escapan de la memoria, ofrecemos disculpas. Sin dejar de ser menos importantes, la gran cantidad de estudiantes de pre y postgrado de las diferentes disciplinas de la salud, que han acudido a nosotros para realizar sus tesis.

Otra de nuestras metas más importantes es la de ser centro de referencia para el diagnóstico y manejo de las micosis, en pacientes procedentes de centros asistenciales, tales como el Hospital Universitario de Caracas, Hospital de Niños "JM de los Ríos", Hospital "Elías Toro", Oncológico "Luis Razetti", Ortopédico Infantil, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", Hospital José Ignacio Baldo" del Algodonal, entre otros del área

Metropolitana de Caracas y de otras ciudades del país.

Durante el lapso de tiempo en que ésta Sección ha prestado servicio a la comunidad, han ocurrido múltiples actos de vandalismo, siendo en el último año los peores, lo cual ha ocasionado una disminución en la calidad y cantidad del servicio asistencial y de investigación que realizamos. Sin embargo, el personal que labora en la actualidad: Sofía Mata, María Teresa Colella, Vanessa Pineda, Desiree Villaroel y Rayglenys Rodríguez, con gran esfuerzo y con la ayuda de muchos de nuestros pacientes, de quienes estamos muy agradecidos, hemos tratado de continuar efectuando el diagnóstico y asistencia a los pacientes con micosis, principalmente las profundas, las cuales estamos viendo cada vez con más frecuencia.

REFERENCIAS

- AJELLO L., BRICEÑO-MAAZ T., CAMPINS H., MOORE JC., (1960) "Isolation of *Histoplasma capsulatum* from *Steatormis caripensis* Cave in Venezuela". *Mycop et Micol Appl*; 12: 199-206.-
- AJELLO, L., (1961) "Observations on the epidemiology of histoplasmosis". *Mycopat. et Mycol Appl*; 15: 231-237.-
- ALBORNOZ M., ALBORNOZ R., (1971) "Estudio de la sensibilidad específica en residentes de un área endémica a la paracoccidiodomicosis en Venezuela". *Mycop et Micol Appl*; 45(2): 65-75.-
- ALBORNOZ M., (1985) "Micosis profundas más frecuentes en nuestra población infantil" *Bol Inf de las Micos en Venez*;1: 8.-
- ALBORNOZ, M., (1990) "Pruebas cutáneas en el estudio de la hipersensibilidad retardada". *Bol Inf de las Micos en Venez*; 16: 16-20.-
- ALBORNOZ, M., (1994) "Comentarios sobre el estudio epidemiológico de la histoplasmosis y paracoccidiodomicosis en la población del municipio foráneo Las Ollas de Caramacate (Edo Aragua)". *Bol Inf de las Micos en Venez*; 26: 8-9.-
- ANGULO A., CARBONELL L. (1961). "Labor Realizada en el Campo Anatomo-Patológico". *Mycopathol et Mycol Appl*; 15: 61-76.-
- ANGULO A, ALFONSO E. (1985) "Sorpresas, dificultades y contradicciones en el diagnóstico histo-patológico y citológico de las micosis profundas en el adulto". *Cien. Tecnol. Venez*; 2:155-159-
- BAHR N., SPINELLO A., WHEAT L., GEORGE A., (2015) "Histoplasmosis infections worldwide: Thinking outside of the Ohio River valley". *Curr Trop MedRep*; 2(2): 70-80.-
- BALDÓ J, CAMPINS H., AYALA C., (1961) "Histoplasmosis en Venezuela". *Mycopathol et Mycol Appl*; 15: 177-216.-
- BORELLI D., (1957) "*Histoplasma capsulatum* aislado del

- suelo en el Distrito Federal". *Acta Cient Venez*; 8(5): 118.-
- CAMPINS H., SCHARYI M., (1950) "Investigación de la sensibilidad cutánea a la histoplasmina en Venezuela". *Arch. Venezol. Patol. Trop. Par. Med*; 2: 75-82. -
- CAMPINS, H, SCHARYJ, M., (1953) "Comprobación de la histoplasmosis en Venezuela". *Gac Med de Caracas*; 60: 67-75.-
- CAMPINS H., ZUBILLAGA C., GÓMEZ LÓPEZ L., DORANTES M., (1955) "Estudio de una epidemia de histoplasmosis en el estado Lara, Venezuela". *Gac Med Caracas*; 62: 85.-
- CANTEROS CE., IACHINI RH., RIVAS MC., VACCARO O., MADARIAGA J., Y COLS., (2005). "Primer aislamiento de *Histoplasma capsulatum* de murciélago urbano *Eumops bonariensis*". *Rev Argent Microbiol*; 37(1): 46-56. -
- CARLUCCI JG., HALASA N., CREECH CB., DULEK DE., GÓMEZ-DUARTE OG. Y COLS. (2016) "Vertical Transmission of Histoplasmosis Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy". *J Pediatric Infect Dis Soc*; 5(2): e9-e12.-
- CASTRO M., DOMINGUEZ M., GOMEZ F., GONZÁLES A., (1990) "Estudio clínico epidemiológico de histoplasmosis en niños entre 6 meses y 5 años en el barrio La Floresta, Tinaquillo, Edo. Cojedes" *Bol Inf de las Micos en Venez*; 16:14-15.-
- CERMEÑO, J., (2004) "Epidemiological survey of histoplasmine and paracoccidioidine skin reactivity in an agricultural area in Bolivar state, Venezuela". *Eur J Epidemiol*; 19(2): 189-93.-
- CERMEÑO J., HERNANDEZ I., CABELLO I., ORELLAN Y., CERMEÑO Y. Y COLS (2006) "Cryptococcus neoformans and *Histoplasma capsulatum* in dove's (*Columbia livia*) excreta in Bolivar State, Venezuela" *Rev. Latina Microb*; 48(1): 6-9.-
- CONANT N., (1972) "Micología". 3era Edición. Nueva Editorial Interamericana S.A, México. p. 170-212.-
- DE SOUSA A., (1987) "Valor de la histoplasmina como orientación diagnóstica de la histoplasmosis en nuestra población infantil". *Bol Inf de las Micos en Venez*; 7: 11-12.-
- EMMONS C., (1949) "Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil". *Pub. Health Rep*; 64:892-896-
- EMMONS C., (1950) "Histoplasmosis. Animal reservoirs and others sources in nature of pathogenic fungus" *Amer. J. Pub. Health*; 40:436.-
- EMMONS C., (1958) "Association of bats with histoplasmosis". *Pub Health. Rep*; 73: 590-595.
- EMMONS C., (1961) "Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil in Washington, D.C." *Pub. Health Rep*; 76: 591.-
- EMMONS C., KLITE P., BAER G AND HILL W. (1966) "Isolation of *Histoplasma capsulatum* from bats in the United States". *Am J Epidemiol*;84: 103-109.-
- FERNANDEZ, C., (1988) "Aislamiento de *Histoplasma capsulatum* en murciélagos en Cuba". *Rev. Cubana Med, Trop*; 40: 36-43.-
- GTA J., AKAA P., BANWAT E., DAUDA, M., (2010) "A review of literature on unusual clinical presentations and potential challenges in diagnosis of histoplasmosis". *J of Clin Med and research*; 2(10): 159-166.-
- HOUSSOON A., KRISHNA MT., (2011) "Does this patient have an immunodeficiency?" *Clin Med*; 11(4): 380-384.-
- IBACH M., LARSH H., FURCOLOWW M., (1954) "Epidemic histoplasmosis and airborne *Histoplasma capsulatum*". *Proc Soc Exp Biol Med*; 85: 72-74.-
- KASSISSE J., KASSISSE E., MATA S., GARRIDO L., MENDOZA M. Y COLS., (2016) "Brote de histoplasmosis aguda en escolares de El Mayar (Edo. Sucre), Venezuela". *Arch Ven Puer Ped*; 79 (4): 132-138.-
- LANDAETA ME., COLELLA MT., CALDERA J., ROSELLÓ A., MATA-ESSAYAG S., (2015) "Presentaciones atípicas de histoplasmosis". *Acta Med Colomb*; 40: 254-259.-
- LANDAETA ME., MATA-ESSAYAG S., COLELLA MT., PINEDA V., INATY J., (2016) "Presentaciones atípicas de histoplasmosis: anemia hemolítica. Descripción de un caso y revisión de la literatura". *Kasmera*; 44 (1): 22 - 25. -
- LANDAETA-NEZER ME., MATA-ESSAYAG S., COLELLA MT., PINEDA V., ROSELLO A., (2015) "Histoplasmosis in AIDS Patients in Venezuela". *J J Aids-HIV*; 1(1): 006.
- LOPEZ L, VALENCIA Y, TOBON A, VELASQUEZ O, SANTA C Y COLS.(2016) "Childhood histoplasmosis in Colombia: Clinical and laboratory observations of 45 patients" *Medical Mycolog*; 54: 677-683-
- MATA-ESSAYAG S., COLELLA MT., LANDAETA ME., ROSELLOA., HARTUNG C. Y COLS. (2006) "Estudio de 40 casos de Histoplasmosis en niños y revisión de la literatura". *Arch Ven Puer Ped*; 69(2): 53-59.-
- MATA-ESSAYAG S., COLELLA MT., ROSELLOA., HARTUNG C., LANDAETA ME. Y COLS. (2008) "Histoplasmosis. A study of 158 cases in Venezuela, 200-2005". *Medicine*; 87(4): 193-202.-
- MATA-ESSAYAG S., LANDAETA ME., COLELLA MT., PINEDA V., DAWAHER J. Y COLS. (2014) "Histoplasmosis mamaria. Estudio de una serie de casos". *INFORMED*; 16 (2): 71 - 74
- MERHEB GUILLOT JC, GARCÍA TAMAYO J., (1991) "Infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos: estudio anatomopatológico de 404 necropsias". *Arch Venez Farmacol Terap*; 10: 37-45.-
- MESA L., RODRIGUEZ DVS., MOLERO DLM., VARGAS H., VARGAS DCN., (1986) "Sensibilidad cutánea a la histoplasmina y coccidioidina en población estudiantil en Goajira Venezolana". *Bol Inf de las Micos en Venez*; 6: 30.-
- NEGRI M.,GONTERO R.,BENAVENTE E.,ZUNINO A., Y COLS (2012) "Manifestaciones inusuales de histoplasmosis en enfermedades del tejido conectivo".*Rev Arg Reumatol*;23(2):26-39-
- PRINCIPE A., CONVIT J., PIFANO F., (1961) "Resultados de las encuestas epidemiológicas sobre histoplasmosis, coccidioidomicosis y tuberculosis, realizadas en algunas regiones de Venezuela". *Mycopathol et Mycol Appl*; 15: 11-51-
- POLLAK L., RODRIGUEZ C., ADRIANZA M., (1953) "Histoplasmosis pulmonar, presentación de un caso". *Acta Med. Venezol*; 1: 242-245.-
- RIPPON JW., (1988) "Medical Mycology". 3era edición. Editorial WB Saunders Company. cap 15: p. 381-423.-
- RODRIGUEZ DVS., MOLERO DLM, VAGAS DCN., MESA L., VARGAS, H., (1986) "Encuesta epidemiológica con histoplasmina en población infantil de Zipayare Edo. Zulia".

- Bol. Inf. de las Micos en Venez;*6: 34.-
- SALFELDER,K., REYES DE LISCANO T., (1965) "Lesiones Histoplasmóticas autópsicas como índice epidemiológico de la enfermedad en los Andes venezolanos". *Mycopathol et Mycol Appl*; 26 (1): 19-30.-
- SUAREZ J, TORRES J, TORRES C., ABDUL S., NARANJO L., (2002) "Histoplasmosis asociada a cuevas en Venezuela". *Bol Venez Infectol*; 10(2): 47-51.-
- TAYLOR M., REYES M., MARTINEZ M, RODRIGUEZ G., DUARTE E. Y COLS., (1997) "Histoplasmosis en Mexico. Aportaciones inmunológicas y moleculares sobre su epidemiología". *Ciencia y desarrollo*; 136: 59-63.-
- TELO C., NUÑEZ MJ,ALAYO E.,SILVA M, MATA-ESSAYAG S y COLS.,(2007)"Epidemic Outbreak of Acute Pulmonary Histoplasmosis Related to a visit to Alfredo Jahn Cave, Miranda State, Venezuela.48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting. Washington,DC.M-730:635-
- VARGAS-MONTIEL H. (1997) "Histoplasmosis". *Bol inform. de las Mico en Venez*; 30: 33-36.-
- VARGAS, H., (1990) "Histoplasmosis". *Bol Inf de las Micos en Venez*; 16: 38-
- VARGAS H., ALBORNOZ M., (1987) "Estudio epidemiológico del caserío La Culebra (Alto Orinoco)". *Bol Inf de las Micos en Venez*; 7: 15.-
- WHEAT L., (1992) "Histoplasmosis in Indianapolis". *Clin Infect Dis*; 14(1): 91-99. -
- WHEAT L., (2003) "Current diagnosis of histoplasmosis". *Trends in Microbiol*; 11(10): 488-494-
- WHEAT L., (2016) "Histoplasmosis". *Infect Dis Clin N Am*; 30: 207-227.-