

Caso clínico

Histoplasmosis diseminada en un paciente con lupus eritematoso sistémico:
un reto diagnósticoFrancisca Bertuglia^{a,*}, Julio Castro^{b,c}, Aleiram Chaurio^{a,d}, Martín Rodríguez^{e,f}, Marcello Norrito^g

^aDepartamento de Bacteriología, Laboratorio Policlínica Metropolitana. ^bConsulta de Infectología, Policlínica Metropolitana.
^cConsulta de Infectología y Dermatología Tropical, Instituto de Medicina Tropical Dr. Félix Pifano, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela (UCV). ^dDepartamento de Micología, Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. ^eCentro Nacional de Enfermedades Reumáticas, Hospital Universitario de Caracas, UCV. ^fConsulta de Reumatología, Policlínica Metropolitana.
^gEscuela de Medicina Dr. José María Vargas, Facultad de Medicina, UCV. Caracas, Venezuela.

Recibido 10 de mayo de 2025; aceptado 03 de agosto de 2025

<https://doi.org/10.69833/RSVM.2025.45.2.16>

Resumen: La histoplasmosis, micosis causada por el hongo *Histoplasma capsulatum*, es endémica en Venezuela y puede ser fatal en pacientes inmunosuprimidos. Se presenta el caso de una paciente femenina de 53 años con lupus eritematoso sistémico (LES) de larga evolución y en tratamiento con inmunosupresores, quien ingresó a la Policlínica Metropolitana presentando sintomatología urinaria y respiratoria. A pesar del tratamiento antibiótico empírico, durante la hospitalización empeoró su estado general, desarrollando síndrome de dificultad respiratoria aguda y sepsis. Se solicitaron hemocultivos, aspirado de médula ósea y lavado broncoalveolar mediante fibrobroncoscopia, y el examen directo del lavado broncoalveolar, así como todos los estudios microbiológicos, fueron negativos. El diagnóstico de histoplasmosis diseminada se realizó tardíamente, mediante la observación de blastoconidias intracelulares en un frotis de sangre periférica, 10 días posteriores al ingreso. Los cultivos de lavado broncoalveolar y médula ósea confirmaron la infección por *H. capsulatum post-mortem*. Este caso resalta las dificultades del abordaje diagnóstico de la histoplasmosis diseminada en pacientes con LES, subrayando la importancia de la sospecha clínica temprana para un manejo oportuno, principalmente en zonas endémicas y en pacientes con factores de riesgo sin antecedentes epidemiológicos. Considerando la baja sensibilidad de los métodos diagnósticos convencionales, se plantea la necesidad de utilizar pruebas más efectivas que puedan orientar el diagnóstico.

Palabras clave: histoplasmosis en Venezuela, *Histoplasma capsulatum*, paciente inmunosuprimido, pruebas diagnósticas para histoplasmosis

Disseminated histoplasmosis in a patient with systemic lupus erythematosus:
a diagnostic challenge

Abstract: Histoplasmosis, a fungal infection caused by the fungus *Histoplasma capsulatum*, is endemic in Venezuela and can be fatal in immunocompromised patients. We present the case of a 53-year-old female patient with long-standing systemic lupus erythematosus (SLE) treated with immunosuppressants, who was admitted to the Policlínica Metropolitana with urinary and respiratory symptoms. Despite empirical antibiotic treatment, her condition worsened during hospitalization, developing acute respiratory distress syndrome and sepsis. Blood cultures, bone marrow aspiration, and bronchoalveolar lavage via fiberoptic bronchoscopy were requested, and the direct examination of the bronchoalveolar lavage, as well as all microbiological studies, were negative. The diagnosis of disseminated histoplasmosis was made late, through the observation of intracellular blastoconidia in a peripheral blood smear, 10 days after admission. Bronchoalveolar lavage and bone marrow cultures confirmed *H. capsulatum* infection *post-mortem*. This case highlights the difficulties in the diagnostic approach to disseminated histoplasmosis in patients with SLE, underscoring the importance of early clinical suspicion for timely management, especially in endemic areas and in patients with risk factors but no epidemiological background. Considering the low sensitivity of conventional diagnostic methods, the need arises to use more effective tests that can guide the diagnosis.

Keywords: histoplasmosis in Venezuela, *Histoplasma capsulatum*, immunosuppressed patient, diagnostic tests for histoplasmosis

* Correspondencia:

E-mail: francisbertuglia1969@gmail.com

ORCID: 0009-0000-7947-1814

Introducción

La histoplasmosis es una enfermedad granulomatosa de distribución mundial, propia de climas subtropicales y tropicales templados, causada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*, que afecta principalmente al sistema reticuloendotelial (SRE). La infección se inicia después de la inhalación de los microconidios, que se desarrollan en materia vegetal contaminada con excretas de aves. Puede cursar como una infección asintomática o subclínica, sin embargo, debido a la exposición a altas concentraciones de conidios, o un estado inmunitario deficiente, el paciente puede presentar manifestaciones clínicas que van desde formas pulmonares agudas o crónicas hasta histoplasmosis diseminada o fulminante [1-4].

Venezuela es considerada zona endémica de histoplasmosis, debido al clima tropical y zonas geográficas que favorecen el crecimiento del hongo [3,5]. Así lo evidencian dos estudios realizados por Suarez *et al.* [6] y Panizo *et al.* [5], que evaluaron un grupo de 28 y 31 estudiantes, desde el punto de vista clínico e inmunológico respectivamente, que visitaron la cueva Alfredo Jahn, ubicada en una zona adyacente a la ciudad de Caracas, de los cuales 20/28 (71,4 %) desarrollaron enfermedad aguda y 64,3 % presentaron la enfermedad dentro de los 10-28 días posteriores a la exposición. Solo dos casos (7,1 %) permanecieron asintomáticos, demostrando que una alta exposición a los conidios del hongo puede producir infección en pacientes inmunocompetentes. Además, en estos estudios se resaltaron las dificultades que se presentaron en el diagnóstico etiológico de la forma pulmonar aguda [6] y la importancia de la realización de estudios inmunológicos, ya que sólo un tercio (32,3 %) de los pacientes desarrollaron una respuesta inmunológica contra *H. capsulatum* [5].

En zonas agrícolas y rurales, donde se han realizado estudios epidemiológicos, se han reportado más del 40 % de pruebas intradérmicas positivas con histoplasmina [7]. Cermeño *et al.* realizaron un estudio epidemiológico en una zona urbana de Ciudad Bolívar, aplicando 632 pruebas intradérmicas a 316 personas, obteniendo un 47,3 % (n=140) de pruebas positivas con histoplasmina [8]. Todos estos estudios confirman que los cambios climáticos, deslizamientos de terreno, terremotos, nuevas construcciones y otras situaciones similares están condicionando el establecimiento de nuevas zonas endémicas, no solo en Venezuela sino a nivel mundial [3]. La histoplasmosis diseminada (HPD) es una infección oportunista que se desarrolla en individuos con inmunodeficiencias, por reactivación de un foco latente

debido a una infección antigua o por la adquisición de una infección reciente, en pacientes con alteración del sistema inmunitario. La HPD es de rápido desarrollo y generalmente es mortal [2,4]. Varias enfermedades como sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico (LES), sida, artritis reumatoide, así como los trasplantes de órgano sólido, se consideran factores de riesgo para el desarrollo de una enfermedad fúngica invasora (EFI), debido al uso de fármacos inmunosupresores o a defectos intrínsecos en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa asociados a las enfermedades [2,9]. Existen reportes de casos de HPD en pacientes con artritis reumatoide o artritis psoriásica, sin embargo, hay pocos casos reportados en pacientes con LES [10-14].

El diagnóstico convencional de la histoplasmosis se realiza mediante el examen directo de la muestra y el cultivo. El examen directo implica la observación al microscopio, con objetivo de gran aumento (100X), de blastoconidias ovaladas de 2 a 3 µm, intracelulares, a menudo dentro de los macrófagos, en muestras clínicas como médula ósea, líquidos biológicos y secreciones respiratorias, entre otras, utilizando tinciones especiales como Giemsa o coloraciones histopatológicas como el ácido periódico de Schiff (PAS) [15,16]. El cultivo permite el desarrollo del hongo a dos temperaturas, (25 y 37 °C), para confirmar su dimorfismo térmico, y la observación al microscopio de las macroconidias tuberculadas clásicas del *H. capsulatum* mediante el examen directo de la colonia desarrollada a 25 °C, características necesarias para un diagnóstico definitivo. Sin embargo, la sensibilidad de estos métodos diagnósticos disminuye en las formas clínicas agudas o diseminadas, ya que el crecimiento del hongo puede tardar de 3 a 6 semanas [4,15,16], retrasando el tratamiento oportuno y la sobrevida de los pacientes.

Descripción del caso

Paciente femenina de 53 años con diagnóstico de LES de 33 años de evolución, con compromiso renal reciente interpretado como enfermedad activa, requiriendo aumento de las dosis de corticosteroides y uso de micofenolato de mofetil. Habita en la urbanización Los Naranjos (coordenadas: 10°25'24"N y 66°58'57"W), ubicada en la zona montañosa del sureste de Caracas, caracterizada por un clima fresco (8 °C - 25 °C) debido a su altitud, con abundante vegetación, áreas verdes y presencia de naranjos (de allí su nombre), con un ambiente que combina lo urbano con lo natural. Su actividad laboral se basa en trabajos audiovisuales y no refiere antecedentes epidemiológicos de viajes, visita a cuevas recientemente, ni contacto directo con aves.

La paciente acude al médico presentando un cuadro clínico de una semana de evolución, caracterizado por sudoración nocturna, disuria, tenesmo vesical y dolor abdominal de leve intensidad en región del hipogastrio, motivo por el cual se automedicó con nitrofurantoina. Refiere ausencia de mejoría clínica y presenta adicionalmente disnea de moderados esfuerzos, tos seca, fiebre cuantificada de 39 °C, astenia y adinamia. El médico solicitó exámenes paraclínicos, y ante los resultados obtenidos, la refirió a la Policlínica Metropolitana para su evaluación.

El examen físico de ingreso mostró: tensión arterial 117/61 mmHg, frecuencia cardíaca 87 lpm, frecuencia respiratoria 18 rpm, saturación de O₂ arterial 98 %, signos de deshidratación, tórax simétrico, ruidos respiratorios disminuidos en ambas bases pulmonares sin agregados y ruidos cardíacos rítmicos, sin presencia de tercer y cuarto ruido cardíaco.

Los estudios de laboratorio de ingreso evidenciaron: anemia leve normocítica-normocrómica (Hemoglobina 11,2 g/dL), leucopenia ($5,36 \times 10^3/\text{uL}$) con neutrofilia de 91,7 %, trombocitopenia ($92 \times 10^3/\text{uL}$), creatinina sérica en 1,01 mg/dL, urea en 20 mg/dL, resultado de procalcitonina sugestivo de sepsis probable (2-10 ng/mL), PCR elevada de 12,97 mg/dL y uroanálisis patológico (proteínas 2+, leucocituria y bacterias moderadas). También se le indicó tomografía computarizada (TAC) de tórax, que evidenció un nódulo blando de 14 mm en el segmento anterior del lóbulo superior del pulmón izquierdo y múltiples nódulos que confluyen con patrón alveolar en segmento ápico posterior del lóbulo superior izquierdo, paramediastinal izquierdo y adenomegalias de 12-14 mm pretraqueales (Figura 1).

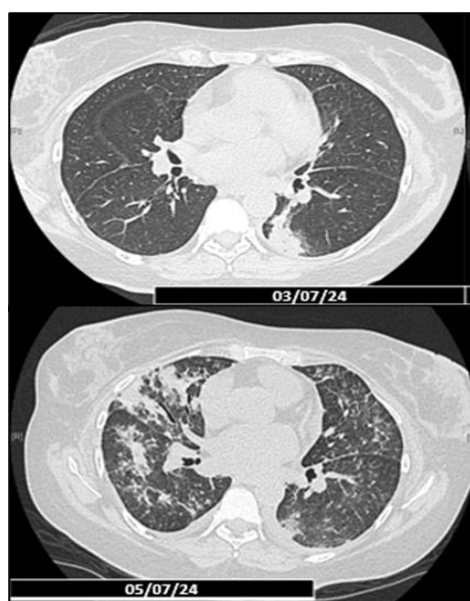


Figura 1. Imágenes de TAC de tórax, donde se observa la evolución del cuadro respiratorio de la paciente a escasos días de su ingreso (03/07/2024) y tres días después de la fibrobroncoscopia (05/07/2024).

Al ingreso se consideró el diagnóstico de sepsis de punto de partida urinario, nódulo pulmonar en estudio y anemia normocítica-normocrómica, por lo que se inició antibioticoterapia con ertapenem. Durante la estancia persiste la fiebre 39 °C, el descenso progresivo de las plaquetas y la alteración de perfil hepático con patrón colestásico. Se solicitaron hemocultivos y lavado broncoalveolar mediante fibrobroncoscopia para cultivos bacteriológico, micológico y de micobacterias con coloraciones especiales; adicionalmente, se indicaron pruebas moleculares por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real cuantitativa (qRT-PCR) *Mycobacterium tuberculosis* por Genexpert (Xpert MTB/RIF®, bioMérieux) y PCR en tiempo final para *Pneumocystis jirovecii*, así como el panel respiratorio Biofire Filmarray® (bioMérieux) en la última muestra. También se solicitó la determinación del antígeno de galactomanano para *Aspergillus* en suero (Platelia®, bio-Rad) (Tablas 1 y 2). La paciente presentó deterioro clínico y taquipnea, con aumento del requerimiento de oxígeno, por lo que se consideró cuadro clínico de síndrome de distrés respiratorio agudo. Se solicitaron Rx de tórax, el cual mostró infiltrados intersticiales bilaterales (Figura 2) y TAC de tórax control, que evidenció progresión de las opacidades en ambos lóbulos pulmonares y derrame pleural bilateral leve (Figura 1). Todos los exámenes directos, las coloraciones, los cultivos microbiológicos y las pruebas moleculares resultaron negativas.

Tabla 1. Pruebas diagnósticas convencionales realizadas para el diagnóstico del agente etiológico.

Fecha	Muestra	Prueba realizada	Resultado
02/07	Lavado broncoalveolar	Examen directo (Coloraciones de Gram, Giemsa y Ziehl Neelsen)	Negativo
		Cultivo bacteriano	Negativo
		Cultivo micológico	Positivo (17 días de incubación)
		Cultivo para micobacterias	Negativo
08/07	Sangre periférica	Examen directo	Positivo (Blastoconidias intracelulares)
08/07	Médula ósea	Examen directo	Positivo (Blastoconidias intracelulares)
		Cultivo micológico	Positivo (17 días de incubación)

Se amplió el espectro de antibioticoterapia con meropenem, linezolid y caspofungina, más inicio de administración de pulsos de esteroides con metilprednisolona. La paciente desarrolló acidosis metabólica con anión GAP elevado y fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos (UCI), donde se le realizó intubación endotraqueal y se conectó a ventilación mecánica invasiva. Ante el empeoramiento del cuadro clínico, se solicitó aspirado de médula ósea y la realización de un frotis de sangre periférica, como parte del estudio hematológico, donde se evidenciaron blastoconidias intracelulares sugestivas de *H. capsulatum* (Tabla 1 y figura 3), por lo que se inició anfotericina B. El estado de la paciente evolucionó tópidamente, con hipoxemia severa, inestabilidad hemodinámica, acidosis respiratoria y secreción hemática a través del tubo endotraqueal, sin respuesta a maniobras de reclutamiento, requiriendo reanimación cardiopulmonar avanzada sin respuesta clínica, por lo que fallece a los 10 días de hospitalización. Los cultivos micológicos del lavado bronquial y la médula ósea resultaron positivos para *H. capsulatum* 10 días posteriores al fallecimiento de la paciente.

Tabla 2. Pruebas diagnósticas complementarias utilizadas para el diagnóstico del agente etiológico.

Fecha	Pruebas complementarias	Resultado
02/07	Galactomanano en suero	Negativo IDO: 0,63
02/07	qRT-PCR para <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Negativo
02/07	qRT-PCR para TBC	Negativo
02/07	Panel sindrómico respiratorio Biofire FilmArray® (qRT-PCR)	Negativo

IDO: Índice de densidad óptica. qRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real cuantitativa. TBC: tuberculosis

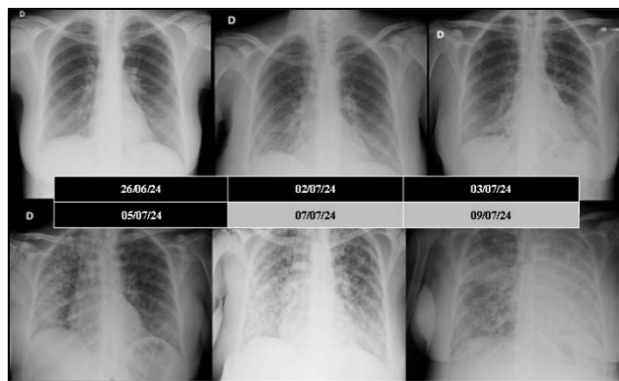


Figura 2. Rx de tórax que muestran la evolución del cuadro respiratorio de la paciente desde el ingreso hasta su fallecimiento, donde se evidencia el progreso del compromiso pulmonar

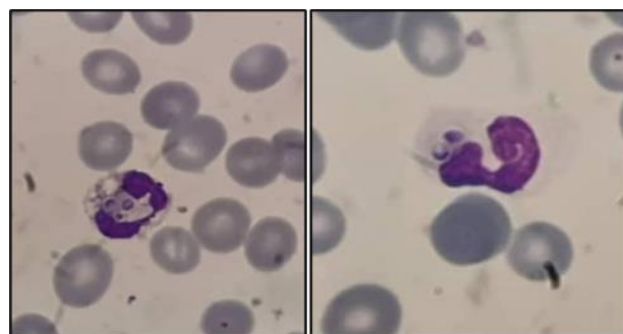


Figura 3. Frotis de sangre periférica con coloración de Giemsa (Aumento 100X), donde se evidencian blastoconidias intracelulares de doble pared sugestivas de *H. capsulatum*.

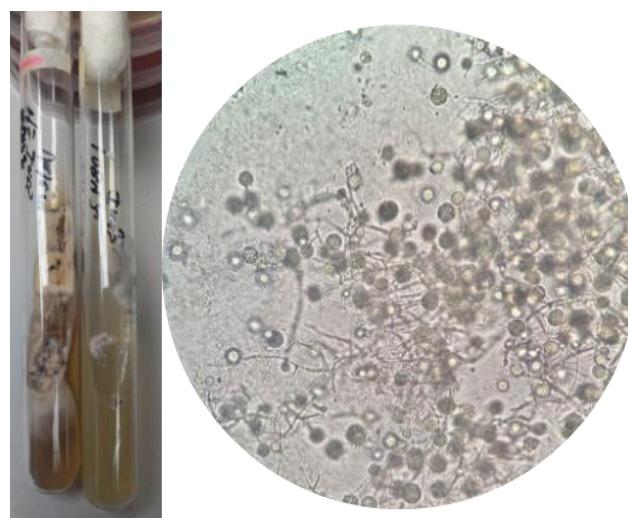


Figura 4. Cultivo micológico de lavado broncoalveolar. A) Crecimiento de *H. capsulatum* en los medios de cultivo. B) Imagen microscópica del examen directo de la colonia de *H. capsulatum* en cultivo a 25 °C, donde se observan las macroconidias tuberculadas características de este hongo, que permiten su identificación

Discusión

El caso clínico describe la evolución de una infección oportunista causada por *H. capsulatum* en paciente con LES y avanzado estado de inmunosupresión. Los pacientes con LES desarrollan alteraciones en la respuesta inmunitaria celular e inmunidad humoral, lo que contribuye a su mayor susceptibilidad a infecciones por distintos patógenos oportunistas [10,11-13,17]. *Pneumocystis jirovecii* se presenta con mayor frecuencia causando neumonía en pacientes sin VIH que están recibiendo potentes terapias inmunosupresoras. Otros hongos asociados, pero menos frecuentes, son: *Cryptococcus neoformans* (meningitis) y *Aspergillus fumigatus* (infección pulmonar) [17], razón por la cual se incluyó la detección del antígeno de galactomanano para *Aspergillus* en este caso clínico.

Una de las causas principales, que explica por qué los pacientes con inmunodeficiencia desarrollan la forma

diseminada de la enfermedad, es la falla de la respuesta inmune celular; la gravedad de las manifestaciones depende del grado en que los macrófagos permiten la progresión de la HPD con afección multiorgánica [9]. En un estudio de 58 pacientes con histoplasmosis, el 63 % recibió fármacos citotóxicos y el 57 % esteroides; la infección diseminada ocurrió en el 88 % de los pacientes, con afectación principal de los pulmones y el SRE [11].

El diagnóstico se realizó de forma tardía a los 10 días posteriores al ingreso, a través de la observación de las blastoconidias intracelulares del hongo en el frotis de sangre periférica y en examen directo del aspirado de médula ósea, mientras que el examen directo de la muestra de lavado bronquial fue negativo, posiblemente debido a la escasa celularidad y cantidad del hongo presentes en la misma. Este hecho coincide con la literatura revisada, donde se describe que la sensibilidad del examen directo es menor al 50 % en pacientes con enfermedad diseminada [4,16].

Para el momento de la observación de los frotis de sangre periférica y del aspirado de médula ósea el crecimiento del hongo en los medios de cultivo era incipiente, resultado que también coincide con la literatura, ya que las muestras respiratorias, como esputos y lavados broncoalveolares, no suelen contener grandes cantidades de *H. capsulatum*, mientras que en las muestras de biopsia de mucosas, piel, ganglios, hígado y aspirados de médula ósea este hongo suele estar presente en mayor cantidad [4]. Por lo tanto, el diagnóstico precoz de la HPD, a través de los métodos convencionales, resulta poco eficaz, debido a la dificultad de la observación de las blastoconidias intracelulares en el examen directo y el crecimiento relativamente lento del hongo, lo que adicionalmente no permite el tratamiento oportuno de esta infección, que puede ser grave y mortal en pacientes inmunosuprimidos [16].

Entre los métodos diagnósticos indirectos, que se pueden utilizar para respaldar el diagnóstico, se encuentran las pruebas serológicas de detección de anticuerpos, ya sea mediante la fijación de complemento (FC) o por inmunodifusión (ID), las cuales suelen ser positivas entre el 90-100 % de los casos en histoplasmosis pulmonar crónica y 70-80 % en la enfermedad diseminada. La principal desventaja de estas técnicas es que se vuelven reactivas luego de seis semanas postinfección, debido a la baja respuesta humoral de los pacientes inmunosuprimidos, lo cual disminuye su sensibilidad [16], razón por la cual no fueron solicitadas como recurso diagnóstico.

A la paciente se le indicó la prueba de antígeno de galactomanano, específica para el diagnóstico de aspergilosis. El punto de corte es un índice de densidad óptica (IDO) de 0,5 y el resultado de la paciente fue de 0,63. Según la última actualización de las guías de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento

del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés), el punto de corte para un resultado positivo es un IDO de 1 [18], por lo tanto, la prueba se interpretó como negativa. Es importante destacar que las reacciones positivas para el enzimoimmunoensayo con antígeno de galactomanano, útiles para el diagnóstico de aspergilosis invasora, pueden sugerir la existencia de otras micosis invasoras como la HPD, pero el resultado también se puede interpretar como una reacción cruzada, que, en esta prueba en particular, es frecuente en el caso de HPD. Por lo tanto, es importante contar con otras pruebas diagnósticas para establecer un diagnóstico adecuado [16,18].

Un ejemplo de estas pruebas es la detección del antígeno galactomanano específico para *H. capsulatum* en muestras de orina por enzimoimmunoensayo (EIA) y por ensayo de flujo lateral, que permiten un diagnóstico precoz de la HPD incluso previo a la detección de anticuerpos, con sensibilidad del 96 % y especificidad del 77 % con EIA y 96 % de sensibilidad y especificidad con el ensayo de flujo lateral en enfermedad diseminada [19]; adicionalmente son pruebas sencillas y rápidas para el diagnóstico y monitoreo del tratamiento [14,16]. Aunque actualmente existen distribuidores comerciales de estas pruebas en Venezuela, su disponibilidad a nivel de los laboratorios de microbiología privados es muy baja; a nivel de los laboratorios públicos no está disponible.

Las pruebas moleculares constituyen alternativas útiles para confirmar el diagnóstico de *H. capsulatum*, con valores de sensibilidad por encima del 75 % y especificidad del 100 % [16,18,20]. En este caso clínico, a la paciente se le realizó el panel respiratorio Biofire Filmarray®, el cual resultó negativo, ya que entre sus blancos genéticos no están incluidos los hongos, sino virus y bacterias. Otras pruebas moleculares, particularmente la PCR anidada que detecta el ADN en muestras de tejido humano (médula ósea y tejido fijado en formol y embebido en parafina), del gen que codifica la proteína Hc100 de 100 kDa, única y específica para *H. capsulatum*, posee mayor sensibilidad y especificidad [20], pero, desafortunadamente, al igual que la prueba del antígeno de galactomanano específico para *H. capsulatum* mencionada anteriormente, posee una baja o nula cobertura a nivel nacional, siendo una técnica que se realiza “in house”, disponible en algunos laboratorios especiales que solo realizan pruebas de diagnóstico moleculares o en laboratorios de referencia, por lo tanto, no es una prueba de fácil acceso y tiene que estar bien estandarizada. En centros de salud públicos no está disponible y, por otra parte, las muestras utilizadas para el diagnóstico con esta técnica son muy invasivas y no siempre fáciles de obtener.

Conclusiones

Venezuela es una de las áreas endémicas de

histoplasmosis más importante del continente americano, por lo tanto, esta enfermedad debe ser investigada activamente en pacientes con inmunosupresión no relacionada con el VIH, como por ejemplo el LES.

La paciente del caso clínico descrito tenía factores de riesgo asociados y vivía en una zona del sureste de Caracas con el clima adecuado para el desarrollo de *H. capsulatum*, sin embargo, la ausencia de otros antecedentes epidemiológicos y sus condiciones clínicas iniciales no orientaron desde el inicio a pensar en una posible histoplasmosis diseminada. Por lo tanto, este caso resalta las dificultades del abordaje diagnóstico de la histoplasmosis diseminada en pacientes con LES, subrayando la importancia de la sospecha clínica temprana para un manejo oportuno, principalmente en zonas endémicas y en pacientes con factores de riesgo sin antecedentes epidemiológicos.

La baja sensibilidad de los métodos diagnósticos convencionales dificulta el diagnóstico temprano de la histoplasmosis diseminada. Por lo tanto, es crucial emplear pruebas complementarias que proporcionen resultados más rápidos para realizar un diagnóstico etiológico más oportuno. Es importante contar con información sobre la disponibilidad de estas pruebas en nuestro país y la posibilidad de implementarlas en los centros de salud a la brevedad posible.

La realización de estudios epidemiológicos sobre *H. capsulatum* en áreas urbanas es fundamental para comprender mejor su distribución e identificar nuevas zonas endémicas.

Consideraciones éticas

El presente trabajo siguió las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, respetando la confidencialidad de los datos de la paciente.

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés.

Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron fondos externos para esta publicación.

Referencias

1. Cáceres D, Adenis A, Braga de Souza JV, Gomez BL, Santana Cruz K, Pasqualotto AC, *et al.* The Manaus Declaration: Current situation of histoplasmosis in the Americas. Report of the II Regional Meeting of the International Histoplasmosis Advocacy Group.

- Curr Fungal Infect Rep. 2019; 13:244-9. DOI: [10.1007/s12281-019-00365-3](https://doi.org/10.1007/s12281-019-00365-3)
2. Dao A, Kim HY, Halliday CL, Oladele R, Rickerts V, Govender NP, *et al.* Histoplasmosis: A systematic review to inform the World Health Organization of a fungal priority pathogens list. Med Mycol. 2024; 62:myae039. DOI: [10.1093/mmy/myae039](https://doi.org/10.1093/mmy/myae039)
3. Taylor ML, Reyes-Montes MDR, Estrada-Bárceñas DA, Zancopé-Oliveira RM, Rodríguez-Arellanes G, Ramírez JA. Considerations about the geographic distribution of *Histoplasma* species. Appl Environ Microbiol. 2022; 88:e0201021. DOI: [10.1128/aem.02010-21](https://doi.org/10.1128/aem.02010-21)
4. Tobón A. Protocolo de estudio y manejo de histoplasmosis. Infectio. 2012; 16(Suppl 3):126-8. DOI: [10.1016/S0123-9392\(12\)70039-5](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(12)70039-5)
5. Panizo MM, Dolande M, Reviákina V, Maldonado B. Histoplasmosis pulmonar asociada con visita a cuevas. Descripción de un brote epidémico y revisión de la literatura. Rev Soc Ven Microbiol. 2001; 21:30-5. https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562001000100005
6. Suarez J, Torres J, Naranjo L, Torres Viera C, Abdul S, Rios A, *et al.* Histoplasmosis asociada a cueva en Venezuela. Vitae Academia Biomédica Digital. 2002; 12. <https://vitae.ucv.ve/?module=articulo&rv=83&n=3380>
7. Sánchez J, Martínez P, Luis-León JJ, Pérez RC, Mota-Álvarez JG, Pérez-Ybarra LM. Prevalencia de la infección por *Paracoccidioides brasiliensis* e *Histoplasma capsulatum* en una comunidad agrícola del estado Aragua, Venezuela. Comunidad y Salud. 2013; 11:47-58. <https://www.redalyc.org/pdf/3757/375740253007.pdf>
8. Cermeño JR, Alayo E, Cermeño JJ, Calzadilla A, Rodríguez A, Penna S. Estudio epidemiológico de histoplasmosis, paracoccidioidomicosis y criptococosis en una zona urbana de Ciudad Guayana, estado Bolívar, Venezuela. Invest Clin. 2021; 62:193-207. DOI: [10.22209/IC.v62n3a01](https://doi.org/10.22209/IC.v62n3a01)
9. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL (Eds). Harrison. Principios de Medicina Interna. 21ª Ed. México: McGraw-Hill Latinoamericana; 2022.
10. Solarte MC, Cajiao-Gutiérrez V, Llanos Rojas MD. Histoplasmosis diseminada en un paciente con lupus eritematoso sistémico: un reporte de caso. Saltem Scientia Spiritus. 2023; 10:81-6. <http://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/saltemscientiaspiritus/article/view/1526>

11. Kauffman CA, Israel KS, Smith JW, White AC, Schwarz J, Brooks GF. Histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Am J Med.* 1978; 64:923-32. DOI: [10.1016/0002-9343\(78\)90445-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90445-x)
12. Mustieles C, Ramírez R, Nellen H, Tejeda B. Histoplasmosis diseminada en un paciente con lupus eritematoso sistémico. *Med Int Mex.* 2006; 22:462-4. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2006/mim065o.pdf>
13. Peinado-Acevedo JS, Varela DC, Hidrón A. Concomitant onset of systemic lupus erythematosus and disseminated histoplasmosis: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2021; 41:1673-80. DOI: [10.1007/s00296-020-04739-6](https://doi.org/10.1007/s00296-020-04739-6)
14. Vega P, Aguilar A, Barahona Rojas J, Sierra M, Von Stecher F, Pisarevsky AA. Histoplasmosis diseminada en una mujer con artritis seronegativa. *Medicina (B. Aires).* 2021; 81:641-4. https://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802021000400641&script=sci_arttext
15. Arango M, Castañeda E. *Micosis Humanas. Procedimientos Diagnósticos.* 2ª Ed. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) e Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia; 2003.
16. Muñoz CO, Cano LE, González A. Detección e identificación de *Histoplasma capsulatum* por el laboratorio: de los métodos convencionales a las pruebas moleculares. *Infectio.* 2010; 14(Sup 2):145-58. DOI: [10.1016/S0123-9392\(10\)70132-6](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(10)70132-6)
17. Ramos L, López C, Gómez C, Mathurín S, Mateo A. Case report. Cutaneous cryptococcosis in a patient with systemic erythematosus lupus. *Mycoses.* 2001; 44:419-21. DOI: [10.1046/j.1439-0507.2001.00661.x](https://doi.org/10.1046/j.1439-0507.2001.00661.x)
18. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 71:1367-76. DOI: [10.1093/cid/ciz1008](https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008)
19. Caceres DH, Gomez BL, Tobon AM, Minderman M, Bridges N, Chiller T, Lindsley MD. Validation and concordance analysis of a new lateral flow assay for detection of *Histoplasma* antigen in urine. *J Fungi.* 2021; 7:799. DOI: [10.3390/jof7100799](https://doi.org/10.3390/jof7100799)
20. García N, Panizo MM, Alarcón V, Ferrara G, Capote AM, Moreno X, Dolande M. Evaluación de una PCR anidada para el diagnóstico de histoplasmosis en muestras de médula ósea. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2017; 37:17-22. https://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1315-25562017000100005&script=sci_arttext

JC ORCID: [0000-0001-9509-2910](https://orcid.org/0000-0001-9509-2910)

AC ORCID: [0009-0009-2582-7323](https://orcid.org/0009-0009-2582-7323)

MR ORCID: [0000-0001-6949-9012](https://orcid.org/0000-0001-6949-9012)

MN ORCID: [0009-0002-8955-6584](https://orcid.org/0009-0002-8955-6584)



Este artículo está bajo licencia CC BY-NC-SA 4.0