

Editorial

Histoplasmosis en América Latina

La histoplasmosis clásica es una micosis sistémica endémica, producida por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. La forma de micelios del agente causal se encuentra en la tierra y puede obtenerse en cultivos incubados a 28 °C, en tanto que su forma de levadura se encuentra en los tejidos animales parasitados, en general, en el interior de células del sistema monocítico-histiocitario y en los cultivos enriquecidos, cultivados a 37 °C. *Histoplasma capsulatum* presenta una fase sexuada llamada *Ajellomyces capsulatum*, que ha sido obtenida de muestras ambientales.

Es un hongo genéticamente heterogéneo; se han determinado 13 cariotipos y, según algunos autores, las disparidades genéticas observadas entre las cepas de los Estados Unidos y las de América Latina, podrían ser responsables de las diferencias detectadas en las manifestaciones clínicas de esta micosis en ambas regiones endémicas. La fuente de infección es la tierra rica en desechos orgánicos, y los seres humanos y otros animales se infectan por inhalación de las microconidias en la forma de micelios.

La mayoría de las infecciones son asintomáticas o presentan manifestaciones respiratorias leves que curan espontáneamente. Las formas clínicas graves se producen por inhalación masiva de esporas en la infección primaria o por fallas en los mecanismos locales o generales de la inmunidad.

La histoplasmosis es una infección fúngica de distribución geográfica amplia, que afecta a más de 60 países; sin embargo, su incidencia es más alta en América. Las áreas endémicas son las zonas de clima templado, subtropical o tropical húmedo, próximas a cursos de agua dulce. Los suelos suelen contener deyecciones de pájaros negros, como los estorninos, de aves de corral y de murciélagos. Estos lugares facilitan el desarrollo masivo de micelios de *H. capsulatum* y dan origen a los llamados "focos epidémicos". En ellos se producen infecciones masivas y brotes cuando varias personas o animales se exponen simultáneamente a esta fuente de infección. Estos brotes se producen por el ingreso a grutas, la limpieza de gallineros, la utilización de heces de aves como fertilizantes o por la remoción de tierra durante la ejecución de obras públicas, en lugares contaminados, etc.

Las áreas donde se ha registrado el mayor número de casos clínicos se sitúan a lo largo de los valles de los ríos Ohio, Mississippi y Missouri en Norteamérica, en diversas zonas de México y del istmo centroamericano y en las cuencas de los ríos Orinoco, Magdalena, Amazonas, San Francisco, Paraná y de La Plata, así como la Serra do Mar, en Suramérica.

Los factores de riesgo para la histoplasmosis pulmonar crónica son el sexo masculino, la edad mayor de 50 años, la raza blanca, el hábito de fumar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Las formas progresivas diseminadas se observan con mayor frecuencia en niños menores de dos años y en adultos del sexo masculino, de más de 54 años de edad. La histoplasmosis diseminada crónica puede presentarse en estos pacientes aun en ausencia de antecedentes claros de inmunodeficiencia. Las personas con diversos grados de compromiso de la inmunidad mediada por células, son propensas a presentar las formas graves de histoplasmosis diseminada, cuyo curso es tanto más agudo y grave cuanto más serio sea el deterioro de la inmunidad. La causa más común de histoplasmosis diseminada progresiva es la infección avanzada por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); le siguen las leucemias linfáticas tratadas con medicamentos antitumorales, los linfomas, los pacientes que reciben corticosteroides en altas dosis durante lapsos prolongados, los receptores de trasplantes de órganos sólidos con rechazo crónico, los que presentan enfermedades autoinmunitarias, el síndrome de Sweet y los enfermos tratados con anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral.

La incidencia real de la histoplasmosis es desconocida por tratarse de una enfermedad cuya notificación no es obligatoria; la mayor parte de los datos provienen de publicaciones o de la experiencia personal de expertos. En América Latina predominan las formas respiratorias agudas, que corresponden a infecciones primarias sintomáticas, y las formas diseminadas progresivas relacionadas con el sida.

Las primeras se manifiestan habitualmente en brotes de un número variable de casos, desde seis hasta más de un centenar, y se vinculan a "focos epidémicos", en donde muchas veces se ha conseguido el aislamiento del agente causal del medio ambiente. La mayoría de los casos de estos brotes ha tenido una evolución benigna, salvo los enfermos detectados en las minas de México, que presentaron una alta tasa de mortalidad debida a la insuficiencia respiratoria ocasionada por la involución de la infección y a la aparición de fibrosis y focos de calcificación masivos en ambos pulmones. Estos brotes se han observado tanto dentro del área endémica como fuera de ella y, a veces, han aparecido en viajeros ocasionales que visitaron América Latina y presentaron las manifestaciones clínicas de la primoinfección cuando ya habían regresado a su país de origen.

La histoplasmosis asociada al sida representa en la actualidad el 90 % de los casos de histoplasmosis diseminada progresiva observados en la región. Su presentación es más frecuente en pacientes que no están recibiendo tratamiento antirretroviral o que lo han iniciado poco tiempo antes; alrededor del 80 % de los casos tienen recuento de células CD₄ + inferior a 100 por µl, con cargas virales superiores a las 100.000 copias de ARN por ml; es cuatro veces más frecuente en los hombres que en las mujeres, y la edad promedio es de 38 años para los hombres y de 32 años para las mujeres. Al comienzo de la pandemia del sida, la histoplasmosis era la causa de 5 % de las hospitalizaciones de los pacientes positivos para VIH. En la actualidad, su incidencia es de sólo el 2,4 % de las hospitalizaciones en este grupo de enfermos; sin embargo, continúa siendo la tercera micosis potencialmente más fatal, después de la criptococosis y la neumocistosis.

Las manifestaciones clínicas de esta asociación mórbida son: fiebre, pérdida de peso, astenia, anorexia, diarrea, vómitos, hepato-esplenomegalia, adenomegalias múltiples —con frecuencia retroperitoneales y detectables por ecografía—, tos, catarro mucopurulento, disnea y dolor torácico. En América Latina, entre 70 y 80 % de estos enfermos presenta lesiones mucocutáneas; las más frecuentes son las pápulas cutáneas ulceradas o de aspecto "moluscoide" y las ulceraciones de la mucosa oral. Este carácter clínico es distintivo de la histoplasmosis asociada al sida en nuestra región, dado que la frecuencia de lesiones cutáneas en los Estados Unidos es de sólo 6 %. La aparición de meningitis es poco frecuente, y sus características clínicas y del líquido cefalorraquídeo son semejantes a las de la meningitis tuberculosa.

Los estudios complementarios de laboratorio suelen mostrar aceleración de la eritrosedimentación, anemia o pancitopenia, hipergammaglobulinemia policlonal y ascenso moderado de las enzimas hepáticas. En la radiografía de tórax se reporta la ausencia de lesiones radiológicas o la presencia de infiltrados intersticiales micronodulares.

Con menor frecuencia se observa la forma diseminada aguda de esta micosis; este proceso grave determina la muerte del paciente en lapsos inferiores a un mes. Clínicamente se presenta como un cuadro séptico o un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto. La ausencia de lesiones focales y lo poco característico de las manifestaciones clínicas, hacen muy difícil el diagnóstico de este tipo de histoplasmosis. El retardo en el diagnóstico y la rápida evolución de esta forma clínica explican su elevada tasa de mortalidad.

El diagnóstico de la histoplasmosis asociada al sida se ve facilitado por la presencia de lesiones cutáneas y mucosas, que permiten utilizar el citodiagnóstico de Tzanck para detectar la presencia de elementos típicos de la fase de levadura de *H. capsulatum*, teñidos con Giemsa. Los hemocultivos son positivos en el 80 % de los casos cuando se recurre a técnicas de lisis y centrifugación. Otros procedimientos de diagnóstico, que no son utilizados en forma rutinaria por ser agresivos, pero que tienen una alta eficacia, son: el lavado broncoalveolar y la punción y aspiración de médula ósea. Esta última posee una sensibilidad semejante a la de los hemocultivos y su realización está indicada en enfermos con bicitopenia o triciteopenia y esplenomegalia mayor de 120 mm. Las pruebas serológicas clásicas para detectar anticuerpos, como la inmunodifusión en gel de agar y la fijación de complemento, son positivas

en sólo el 35 % de los casos asociados al sida. La búsqueda de antígeno glucomanano de *H. capsulatum* por ELISA no está disponible en la región y carecemos de una herramienta de diagnóstico eficaz para los casos de histoplasmosis diseminada aguda sin lesiones focales. Actualmente, se están ensayando técnicas de PCR.

El tratamiento de la histoplasmosis se basa en la administración de dos antifúngicos, el desoxicolato de anfotericina B, por vía intravenosa, o el itraconazol en cápsulas por vía oral. En general, se indica el primero de estos fármacos en los casos más graves, de evolución aguda, en los pacientes que presentan vómitos o diarrea, en los que padecen alteraciones del sistema nervioso central y en los que están recibiendo medicamentos que disminuyen la biodisponibilidad del itraconazol, como la rifampicina, la rifabutina, los inhibidores de la bomba de protones y la fenitoína. Los restantes casos son tratados desde el comienzo con itraconazol por vía oral. Las formulaciones lipídicas de la anfotericina B se indican con menor frecuencia debido a su elevado precio. La fase inicial de tratamiento suele durar alrededor de tres meses; luego el paciente debe recibir profilaxis secundaria con base en itraconazol, 200 mg/día, y se inicia simultáneamente el tratamiento antirretroviral. La profilaxis secundaria puede ser suprimida cuando se comprueben dos recuentos de células T CD₄ positivas mayores de 150 por µl, separados por tres meses de intervalo. Esta meta se alcanza, aproximadamente, en 16 meses de tratamiento antirretroviral.

La realidad de nuestra región demuestra que sólo el 20 % de los pacientes que egresan del hospital con la histoplasmosis en remisión siguen la profilaxis secundaria y el tratamiento antirretroviral. Los restantes abandonan el tratamiento o lo siguen en otro centro asistencial. En aquellos que fueron controlados, la eficacia de estos dos tratamientos simultáneos fue del 95 %; estos pacientes pudieron continuar una vida normal sólo con la medicación antirretroviral.

No se cuenta con una vacuna preventiva.

Los mayores problemas de esta micosis son: la escasa información que tienen las instituciones de salud pública sobre la histoplasmosis, el desconocimiento de la incidencia real de esta infección y la enfermedad (casos progresivos), las manifestaciones clínicas poco características y muy variables, y la pobre formación de los médicos en temas de micología médica. En el caso de la histoplasmosis asociada al sida, debemos agregar la baja condición socio-económica y cultural de la mayor parte de los pacientes.

Ricardo Negroni

Profesor Honorario de Microbiología y Parasitología, Universidad de Buenos Aires; médico consultor, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Referencias

1. Canteros CE, Zuiami MS, Perrotta DE, Reyes-Montes MR, Granados J, Zúñiga G, Taylor ML, Davel G. Electrophoresis karyotype and chromosome-length polymorphism of *Histoplasma capsulatum* clinical isolates from Latin America. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2005;45:423-8.
2. Cunha VS, Zampes MS, Aquino VP, Cestani TF, Goldani LZ. Mucocutaneous manifestations of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: particular aspects in Latin-american population. *Clin Experim Dermatol.* 2007;32:250-5.
3. Farina C, Rizzi M, Gabbi E, Caligaris S, Goglio A. Imported and autochthonous histoplasmosis in Italy: new cases and old problems. *Rev Iberoamer Micol.* 2005;22:169-71.
4. Kasuga T, White J, Koenig J, Mc Ewen J, Restrepo A, Castañeda E, *et al.* Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Mol Ecol.* 2003;12:3383-401.
5. Kauffman CA. Histoplasmosis: clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:302-12.
6. Negroni R. Clinical spectrum and treatment of classic histoplasmosis. *Rev Iberoamer Micol.* 2000;17:159-67.
7. Negroni R. Micosis Asociadas al sida. En: Benetucci J, editor. *Sida y enfermedades asociadas.* Tercera edición. Buenos Aires: FUNDAI; 2008. p. 325-51.
8. Negroni R, Duré R, Ortiz Naredo A, Arechavala AI, Maiolo EI, Santizo GM, Ibarra-Camou B, Canteros CE. Brote de histoplasmosis en la Escuela de Cadetes de la Base Aérea de Morón, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2010;42:254-60.

9. Sánchez Alemán MA. Histoplasmosis, la micosis del viajero. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. 2009;29:111-6.
10. Severo LC, Oliveira FM, Irion K, Porto NS, Londero AT. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil: 21 year experience. *Rev Inst Méd Trop São Paulo*. 2001;43:183-7.
11. Zancopé-Oliveira RM, Wanke B. Distribuição das fontes de infecção do *Histoplasma capsulatum* em Rio da Prata. *Rev Inst Méd Trop São Paulo*. 1987;29:243-50.