

Capítulo 7 - Histoplasmosis

Dr. Javier Afeltra

Médico Micólogo. Unidad de Parasitología, Hospital J.M. Ramos Mejía
Buenos Aires, Argentina.

Dra. Raquel Ballestre

Departamento de Parasitología y Micología del Instituto de Higiene.

Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas Facultad de Medicina, Universidad de la República Montevideo, Uruguay.

Dr. Diego Hernando Cáceres Contreras

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA.

Dr. Fernando Riera

Médico Infectólogo
Docente del Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Dra. Lourdes Rodríguez

Médica Infectóloga. Lima. Perú.

Dra. Jeanette Zurita

Servicio de Microbiología y Tuberculosis Hospital Vozandes. Quito, Ecuador.

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



Histoplasma spp.

I. Epidemiología y ecología de histoplasmosis

Distribución geográfica

El *Histoplasma capsulatum* (HC) es un hongo dimorfo de distribución mundial, con zonas endémicas geográficamente limitadas de acuerdo a las condiciones ambientales locales favorables para su desarrollo. La histoplasmosis predomina en áreas tropicales, subtropicales y templadas del continente Americano. En Centro y Sudamérica, ha sido descrita en casi todos los países¹.

La histoplasmosis es una de las infecciones oportunistas más frecuentes causadas por patógenos fúngicos en personas con infección por el VIH en la Región de las Américas y es posible que sea responsable de 5% a 15% de las muertes relacionadas con el VIH/SIDA cada año en esta región².



Histoplasma spp. reservorio y mecanismo de transmisión

El reservorio de HC es el suelo, crece mejor en suelos con alto contenido de nitrógeno, especialmente aquellos enriquecidos con guano de murciélago o aves. Los excrementos de las aves son una fuente de nutrientes para el desarrollo del hongo³.

II. Factores de riesgo

Población receptiva y factores de riesgo

La histoplasmosis se presenta a cualquier edad, con mayor incidencia entre la tercera y cuarta década de la vida, probablemente por factores ocupacionales. Los niños son más susceptibles, tienen alta tendencia a la diseminación y, por lo tanto, de mal pronóstico. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 4:1, seguramente vinculada a la ocupacional. Se han descrito epidemias relacionadas a exploración de cuevas, exposición a los refugios de aves, sitios de excavación, exposición a granjas o gallineros. Entre los grupos de mayor riesgo y relacionados con la ocupación, se encuentran mineros, arqueólogos, cuidadores de aves de corral, espeleólogos, entre otros⁴.

Los factores de riesgo en pacientes VIH/SIDA que se asocian a mayor incidencia de la histoplasmosis son el recuento bajo de linfocitos CD4 (<200/mm³), linfocitos CD8 (<650/mm³), ausencia de tratamiento con antirretrovirales, ausencia de terapia sistémica antifúngica (fluconazol) y el sexo masculino^{5,6}.

En América Latina, se estima que la carga de histoplasmosis es equivalente en incidencia e incluso superior en muertes en comparación con la tuberculosis entre las personas que viven con el VIH^{7,8}.

III. Formas clínicas

La histoplasmosis se puede clasificar clínicamente de acuerdo a la localización anatómica y al escenario inmunológico^{9,10}.

1. Histoplasmosis aguda

Histoplasmosis pulmonar aguda: corresponde a la infección inicial. Más del



90% de los casos pueden pasar desapercibidos. Cuando los pacientes presentan síntomas, estos son inespecíficos, similares a los de la influenza, que se resuelven en diez días. El período de incubación es de una a tres semanas.

Reinfección aguda: se observa en áreas endémicas, en pacientes ya infectados que se exponen nuevamente. El período de incubación es más corto y se presenta como una enfermedad similar a la influenza.

Complicaciones crónicas de la histoplasmosis aguda: estas complicaciones aparecen meses o años después de la infección inicial. Se deben a un control inadecuado de la proliferación del hongo o a fenómenos fibróticos exagerados. Son ejemplos de estas complicaciones el histoplasmodoma, el granuloma mediastinal y la fibrosis mediastinal¹¹.

2. Histoplasmosis pulmonar crónica

La histoplasmosis se describió históricamente en pacientes con sospecha y tratamiento de tuberculosis pulmonar crónica, en quienes, posteriormente se encontró el origen micótico de la infección. Aunque tradicionalmente se identificó en pacientes con historia de tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva y compromiso cavitario, en los últimos años se han identificado grupos de pacientes con una menor frecuencia de cavitaciones.

Histoplasmosis pulmonar cavitaria: se han distinguido dos fases una temprana, con dolor torácico, tos productiva, fiebre, debilidad de inicio súbito y de varias semanas de duración; otra tardía, con mayor frecuencia de tos productiva y hemoptisis, con menos frecuencia de dolor torácico y fiebre⁹.

Histoplasmosis pulmonar no cavitaria: estos pacientes presentan tos, pérdida de peso, fiebre y escalofríos. No se observan cavitaciones con tanta frecuencia y se encuentran imágenes radiográficas sin nódulos, con infiltrados y linfadenopatía. El cultivo suele ser negativo⁹.

3. Histoplasmosis progresiva diseminada

Los factores de riesgo identificados en los Estados Unidos incluyen una edad mayor a 54 años e inmunosupresión (pacientes con SIDA con recuentos



de CD4 inferiores a 200 cél/mL, trasplantados y usuarios de inmunomoduladores antifactor de necrosis tumoral).

Forma aguda progresiva diseminada: esta forma se observa en niños, quizás como progresión de la infección pulmonar inicial, en pacientes con sida y pacientes con linfomas o inmunosupresión severa. El cuadro es de inicio súbito con fiebre, malestar, pérdida de peso, tos y diarrea. En el examen físico es frecuente la presencia de hepatoesplenomegalia y, en cerca de un tercio de los pacientes, de adenopatías predominantemente cervicales. En el laboratorio clínico es común el hallazgo de pancitopenia y, radiológicamente, de infiltrados intersticiales con adenomegalia hiliar y mediastínica. Sin tratamiento dentro del mes, la mortalidad es cercana al 100%. En Sudamérica es más frecuente el compromiso cutáneo con aparición de pápulas y nódulos⁹.

Subaguda progresiva diseminada: en esta forma clínica, el tiempo de progresión es mayor. Se presenta con fiebre y pérdida de peso. Puede comprometer diferentes órganos como aparato digestivo, glándulas suprarrenales, estructuras endovasculares y sistema nervioso central.

Crónica progresiva diseminada: se presenta en pacientes sin inmunosupresión. Habitualmente, tiene poca sintomatología con fiebre de menor intensidad y un mayor tiempo de evolución. En cerca de la mitad de los pacientes, es posible identificar una úlcera orofaríngea profunda, no dolorosa, cuyo aspecto y localización puede confundirse con carcinoma escamoso⁹.

Compromiso del sistema nervioso central: en pacientes con infección diseminada es posible identificar compromiso del sistema nervioso central. Puede confundirse con la meningitis tuberculosa y, potencialmente, con hidrocefalia.

IV. Diagnóstico de la histoplasmosis

El diagnóstico de histoplasmosis es clínico, epidemiológico y de laboratorio¹¹⁻¹³. El laboratorio cuenta con métodos de estudios directos destinados a detectar el agente micótico o alguno de sus componentes (estudio micológico,



búsqueda de antígeno circulante y PCR) y métodos de estudio indirectos que buscan la respuesta del huésped frente a la infección fúngica (serología).

1. Examen micológico

Para optimizar el adecuado procesamiento, las muestras deben ser representativas del sitio de infección, deben tomarse en condiciones asépticas (evitando la contaminación accidental o flora comensal y en contenedores estériles) y antes de instaurar el tratamiento antimicótico.

Examen micológico directo:

La observación microscópica de las muestras puede detectar la presencia de elementos fúngicos suficientemente característicos como para diagnosticar la etiología de una infección fúngica. Dada la baja sensibilidad del examen microscópico, un resultado negativo no excluye nunca la infección y no es recomendable su práctica cuando el material clínico del que se dispone es escaso. Se realiza a través del examen microscópico de los especímenes clínicos, previa coloración con Giemsa o May Grünwald-Giemsa, que permiten observar las levaduras ovaladas, de $2 \times 4 \mu\text{m}$, con un halo claro alrededor.

Cultivos:

El aislamiento en medios de cultivo de HC a partir de muestras clínicas se considera el patrón de oro. La identificación se basa en las características macro y microscópicas del hongo en su fase filamentosa, así como en la demostración de su dimorfismo *in vitro*, la prueba de exoantígenos y la utilización de sondas de ADN¹³.

Los cultivos se realizan a partir de diferentes muestras (ganglios, médula ósea, piel, sangre, lavado broncoalveolar, expectoración, biopsias, etc.) que, sembradas en medios de cultivos habituales para hongos como agar dextrosa Sabouraud simple, o con el agregado de cloranfenicol y cicloheximida, se cultivan a 28°C , para permitir el crecimiento de la fase micelial de HC.

La siembra en medios de cultivos enriquecidos como de agar sangre o agar cerebro-corazón, a 37°C , permite confirmar la identificación del hongo al aislar la fase levaduriforme¹³.



Debe tenerse presente que HC es de crecimiento lento, por ello, los cultivos deben incubarse por un mínimo de cuatro o seis semanas antes de considerarlos negativos, aunque, cuando se sospecha una histoplasmosis, la incubación puede alargarse hasta doce semanas¹³.

El aislamiento de un hongo patógeno primario como HC en cualquier tipo de muestra tiene siempre valor diagnóstico.

La sensibilidad de los cultivos es diferente en las formas agudas y crónicas de la enfermedad. En las formas agudas varía entre el 0% y el 54% y en las crónicas es de 66%. La mayor sensibilidad de los cultivos se da en la histoplasmosis diseminada, histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica y en la forma pulmonar aguda (70%–90%)¹⁴.

Los sistemas de lisis-centrifugación han demostrado mayor sensibilidad diagnóstica que los sistemas de hemocultivos convencionales, para el aislamiento de HC a partir de sangre¹⁵. También los sistemas automatizados tipo BACTEC se consideran altamente eficientes, aunque de costos elevados. Un metanálisis determinó que la sensibilidad para los cultivos en pacientes VIH/SIDA fue del 77%¹⁶.

2. Histopatología

La observación de levaduras ovaladas pequeñas e intracelulares orienta el diagnóstico de histoplasmosis, si bien otros organismos pueden presentar una morfología similar a la de HC en los tejidos (*Leishmania spp.*, *C. glabrata*). Las coloraciones de uso habitual son hematoxilina y eosina (para la observación del proceso inflamatorio) y coloraciones con plata metenamina o ácido periódico para poner en evidencia los elementos fúngicos¹⁶.

3. Pruebas para detección de antígeno circulante

La detección de antígeno polisacárido de HC circulante en suero y orina fue desarrollada inicialmente como radioinmunoensayo y enzoinmunoanálisis (EIA).

En pacientes con VIH/SIDA, las pruebas de detección de antígenos de *Histoplasma spp.* son el método más exacto para diagnosticar la histoplasmosis diseminada progresiva^{2,17}. Generalmente se prefiere la orina, y la prueba



puede realizarse con TB LAM, ya que la tuberculosis diseminada es una afección frecuente en el SIDA avanzado. El entrenamiento para el operador es sencillo y no muy técnico.

Desde 1986 la prueba de EIA para la detección de antígenos de *Histoplasma* se ofrece en un laboratorio en Indianápolis, IN, USA (*Mira Vista Diagnostics*). Esta es una prueba que utiliza un anticuerpo policlonal para la detección de antígenos circulantes de *Histoplasma capsulatum*, pero, no está disponible comercialmente (las muestras deben ser remitidas a USA).

Recientemente, la casa comercial IMMY, está ofreciendo un juego de reactivos comercial, el cual utiliza un anticuerpo monoclonal para la detección de antígenos de *Histoplasma capsulatum* en orina, y el cual cuenta con sello de aprobación de la Comunidad Europea para uso en diagnóstico (CE IVD). Este juego de reactivos reportó una sensibilidad y especificidad superior al 90% para el diagnóstico de histoplasmosis diseminada progresiva en pacientes con VIH avanzado (validación multicéntrica en América Latina)¹⁸.

La prueba EIA Platelia para detección de *Aspergillus*, tiene del 50% al 70% de reacciones cruzadas con muestras de pacientes con histoplasmosis. Esta reacción cruzada puede ser de interés en países que no cuentan con la prueba de EIA para detección de HC, teniendo en cuenta el contexto clínico y epidemiológico¹⁸.

111

4. Los ensayos de PCR

Los métodos moleculares para el diagnóstico de histoplasmosis disponibles son métodos *in house*, con una precisión variable. Recientemente, se comenzaron a desarrollar técnicas utilizando diferentes variantes de la técnica de PCR¹⁹⁻²¹. Estos ensayos podrían ayudar con una identificación rápida a partir de las muestras biológicas infectadas o de la fase filamentosa aislada en los cultivos. Sin embargo, cabe destacar que el papel de la PCR para el diagnóstico de la histoplasmosis sigue en estudio.

5. Pruebas para detección de anticuerpos

La detección de anticuerpos circulantes tiene un papel importante en el diagnóstico de varias formas de histoplasmosis. La sensibilidad en los pacien-



tes inmunocompetentes es de 90% y en los pacientes inmunodeprimidos con VIH es del 50% al 70%¹².

La detección de anticuerpos circulantes es más útil en las formas crónicas de histoplasmosis y en la forma pulmonar aguda. La aparición de anticuerpos circulantes puede evidenciarse después de dos a seis semanas de la infección. El ensayo de inmunodifusión tiene una sensibilidad de alrededor de 80% y tiene mayor especificidad que los ensayos de fijación de complemento. Existen reportes que avalan mayor sensibilidad con ensayos de contrainmunolectroforesis para la detección de anticuerpos precipitantes, sin embargo, esta técnica no ha sido comercializada y la inmunodifusión estándar es el único ensayo disponible en América América Latina²¹. En la meningitis crónica, la presencia de anticuerpos en LCR permite hacer el diagnóstico de meningitis por *Histoplasma*, incluso cuando el cultivo de LCR es negativo¹³.

V. Fármacos disponibles y tratamiento

112

1. Fármacos disponibles para el tratamiento de la histoplasmosis diseminada

Los agentes antifúngicos que han probado ser efectivos para el tratamiento de histoplasmosis son los siguientes:

Polienos

Anfotericina B Liposomal (AMB-L) demostró alta respuesta y baja mortalidad en pacientes con histoplasmosis y SIDA, comparada con anfotericina B deoxicolato (AMBD)²². AMBD es la formulación menos costosa de los polienos y es una alternativa razonable a las formulaciones lipídicas en pacientes con bajo riesgo de nefrotoxicidad cuando no hay acceso a las formulaciones lipídicas².

Azoles

El Itraconazol oral está indicado en histoplasmosis leve a moderada, o como desescalamiento luego de la terapia inicial con anfotericina B^{23,24}. El fluconazol es menos efectivo que el itraconazol, aunque hay reportes que des-



criben una eficacia de 70%. Los nuevos azoles, posaconazol, voriconazol y isavuconazol, han demostrado actividad *in vitro* contra HC²⁵. El posaconazol parece ser más activo *in vitro*, en infección experimental y en ensayos clínicos. En este escenario estos antifúngicos constituyen una alternativa al itraconazol.

2. Tratamiento

El tratamiento de la histoplasmosis comprende al igual que en otras micosis dos fases, inducción y mantenimiento. La fase de “inducción” tiene por objetivo atacar y erradicar rápidamente al hongo y la fase de “mantenimiento” consolidar la respuesta y evitar la reactivación de la infección^{2,23}.

Histoplasmosis aguda

En general, las primoinfecciones sintomáticas no requieren tratamiento antifúngico sistémico excepto que los signos y síntomas se prolonguen por más de tres semanas. En este último caso el fármaco de elección es el itraconazol en dosis de 400 mg por vía oral²³.

Tratamiento de la histoplasmosis pulmonar aguda

En los casos moderados severos y severos de histoplasmosis pulmonar aguda, se puede indicar anfotericina B en formulaciones lipídicas en dosis de 3 a 5 mg/kg/día vía intravenosa por dos semanas, seguida de itraconazol 200 mg, tres veces por día, por tres días y, después, 200 mg dos veces por día por un total de doce semanas (A-III). Si el paciente presenta complicaciones respiratorias con dificultad respiratoria e hipoxemia puede asociarse a la terapéutica antifúngica metilprednisona 0,5-1 mg/kg/día vía endovenosa²³.

La duración óptima del tratamiento no se conoce, pero se presume que, aproximadamente, un curso de doce semanas es suficiente, basado en que dentro del mes la respuesta inmunológica puede establecerse. Es recomendable además que se mantenga el tratamiento hasta la resolución de los infiltrados pulmonares²³.

En las formas leves, el tratamiento habitualmente no es necesario, pero si el paciente tiene síntomas y signos persistentes por más de un mes, se recomienda el uso de itraconazol, con dosis de carga de 600 mg/día durante tres días, continuando luego con 200 a 400 mg/día durante seis a doce semanas²³.



Histoplasmosis pulmonar crónica

El tratamiento de elección es el uso de itraconazol, 600 mg/día durante tres días y, después, 200 a 400 mg/día durante un año.⁸ Algunos investigadores prefieren continuar el tratamiento durante 18 a 24 meses para evitar el riesgo de recaída.

Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA

El tratamiento de inicio incluye una formulación lipídica de anfotericina B. En el caso de la formulación liposomal, se emplean dosis de 3 mg/kg/día por vía endovenosa (A-I) o, también, complejos lipídicos en dosis de 5 mg/kg/día (A-III). Después de las dos primeras semanas, puede continuar con itraconazol 600 mg/día durante tres días y 400 mg/día durante doce meses (A-II). La administración en las primeras dos semanas de anfotericina deoxicolato puede indicarse en dosis de 0,7-1 mg/kg/día^{2,23}.

En términos de tratamiento antifúngico, el uso de AMB-L está respaldado por ensayos clínicos y directrices internacionales como primera elección para DH, siendo superior a AMBD tanto en eficacia como en toxicidad²⁶.

Recientemente, basándose en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, la Organización Mundial de la Salud ha aprobado un régimen único de dosis altas de AMB-L para el tratamiento de la meningitis criptocócica²⁷. Utilizando este modelo, se realizó en Brasil un ensayo fase II prospectivo aleatorizado, multicéntrico y abierto de 1 o 2 dosis de tratamiento de inducción con AMB-L frente a control para la histoplasmosis diseminada en el SIDA, seguido de tratamiento oral con itraconazol. Se aleatorizaron 118 sujetos a: (i) dosis única de 10 mg/kg de AMB-L; (ii) 10 mg/kg de AMB-L en D1, y 5 mg/kg de AMB-L en D3; (iii) 3 mg/kg de AMB-L al día durante 2 semanas (control). Los resultados obtenidos fueron toxicidad similar en las 3 ramas del estudio y la respuesta clínica en el día 14 fue del 84% para la dosis única de AMB-L, del 69% para la dosis doble de AMB-L y del 74% para el brazo de control ($p=0,69$). La supervivencia global en el día 14 fue del 89,0% (34/38) para la dosis única de AMB-L, del 78,0% (29/37) para la dosis doble de AMB-L y del 92,1% (35/38) para el brazo de control ($p=0,82$). Los autores concluyen que el tratamiento de inducción de un día con 10 mg/kg de AMB-L en la histoplasmosis relacionada



Tabla 1: Resumen de: Directrices de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico y manejo de la histoplasmosis diseminada entre personas que viven con el VIH².

Diagnóstico de Histoplasmosis En pacientes VIH/SIDA, el diagnóstico de la histoplasmosis se debería realizar mediante la detección de los antígenos circulantes de <i>Histoplasma</i> .
Tratamiento de Histoplasmosis Inducción: Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día por 2 semanas, es el tratamiento preferido en las formas severas y moderadas. Se puede considerar como alternativa: Anfotericina B deoxicolato 0,7 a 1 mg/kg si no está disponible AMBL. Mantenimiento: Itraconazol 200 mg, 3 veces al día por 3 días y luego 200 mg, 2 veces al día es recomendada para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada. Menos de 12 meses de tratamiento puede considerarse cuando el paciente está clínicamente estable, recibe tratamiento antirretroviral y suprime la carga viral y mejora el estado inmunológico.
Inicio del Tratamiento Antirretroviral El tratamiento antirretroviral debe ser iniciado lo antes posible en pacientes con Histoplasmosis diseminada en que no está probada o es probable el compromiso del Sistema Nervioso Central.
Tratamiento de la coinfección con Tuberculosis Los pacientes coinfectados deben recibir el tratamiento para tuberculosis según las recomendaciones de OMS.

Adaptado de: Perez F, Caceres DH, Ford N, Ravasi G, Gomez BL, Pasqualotto AC, Hine P, Adenis AA, Nacher M, Chiller T, Baddley J, For The Guideline Development Group For Diagnosing And Managing Disseminated Histoplasmosis Among People Living With Hiv. Summary of Guidelines for Managing Histoplasmosis among People Living with HIV. J Fungi (Basel). 2021 Feb 12;7(2):134. doi: 10.3390/jof7020134.

con el SIDA fue seguro. Aunque la respuesta clínica puede no ser inferior a la terapia estándar con AMB-L, se necesita un ensayo clínico de fase III confirmatorio. Una dosis única de inducción reduciría notablemente los costes de adquisición del fármaco (>4 veces) y acortaría y simplificará notablemente el tratamiento, clave para un mayor acceso²⁷.

Para las formas leves a moderadas, especialmente en aquellos pacientes con menor compromiso del estado general, sin insuficiencia respiratoria grave y que toleren medicación vía oral, puede iniciarse tratamiento con itraconazol en dosis de 600 mg/día vía oral durante tres días, para continuar con 400 mg vía oral durante un año^{2,23}.



Se recomienda en pacientes con menos de 150 CD4/mm³ y que hayan completado un tratamiento de un año, la administración de profilaxis secundaria con itraconazol 200 mg/día²⁴. La profilaxis secundaria puede suspenderse cuando el nivel de CD4 supere y se sostenga por encima de 150 células^{26,28}.

Histoplasmosis diseminada en pacientes inmunocomprometidos sin VIH (trasplantados con anti-TNF)

No existen estudios clínicos aleatorizados en este tipo de pacientes. El tratamiento recomendado es AMB-L a dosis de 3 a 5 mg/ kg/día durante dos semanas, seguido de itraconazol 200 mg cada ocho horas por dos días continuando con 200 mg cada doce horas²⁹.

La duración del tratamiento con itraconazol depende de la reversibilidad del tratamiento inmunosupresor, aunque, en general, se considera que debe mantenerse por al menos doce meses. A pesar del costo elevado de la anfotericina liposomal, los pacientes con alto riesgo de fallo renal, por ejemplo, trasplantados renales, insuficiencia renal crónica, etc., no deberían recibir anfotericina b coloidal²³.

Histoplasmosis del sistema nervioso central

El tratamiento recomendado para esta forma clínica es AMB-L 5 mg/kg/día durante cuatro a seis semanas, seguida de itraconazol 600 mg/día durante doce meses. Si bien el itraconazol no se concentra en LCR, sí lo hace en la masa encefálica.

El uso de nuevos compuestos azólicos, como voriconazol, que concentran muy bien en SNC podría ser una alternativa, pero existen solo reportes aislados de uso como para realizar una recomendación formal²³.

Tratamiento de la histoplasmosis en poblaciones especiales

Tratamiento de la histoplasmosis en población pediátrica

El tratamiento de la histoplasmosis pulmonar aguda es similar al de los adultos. El uso de anfotericina B deoxicolato (AMB-D) a razón de 1 mg/kg/día es usualmente bien tolerado y se prefiere a las formulaciones lipídicas. El itracono-



nazol se administra en dosis de 5 mg/kg, dividido en dos dosis, no excediendo los 400 mg/día. Generalmente, se prefiere utilizar la formulación en solución²³.

Tratamiento de la histoplasmosis en el embarazo

La AMB es el fármaco de elección en pacientes embarazadas, especialmente las formulaciones lipídicas, dado que los azólicos son potencialmente teratogénicos²³.

Complicaciones inflamatorias de la histoplasmosis pulmonar

En la pericarditis se recomienda la administración de antiinflamatorios no esteroideos en casos moderados. Los corticoides (prednisona 0,5-1 mg/kg/día) (B-III) durante una a dos semanas están indicados cuando hay descompensación hemodinámica.

Las artritis, artralgiás y el eritema nodoso pueden tratarse con antiinflamatorios no esteroideos y, sólo en casos graves, puede utilizarse prednisona a dosis de 5-10 mg/kg/día durante dos semanas (B-III). El uso de itraconazol sólo se recomienda cuando se ha iniciado con corticoesteroides (B-III)^{5,23}.

En el caso de linfadenitis mediastinal, el tratamiento antifúngico no es necesario (A-III). Se puede indicar prednisona durante una a dos semanas para disminuir la sintomatología. Si se decide utilizar prednisona por más de un mes, es recomendable utilizar itraconazol para disminuir la posibilidad de diseminación fúngica.

En la fibrosis mediastinal, el tratamiento antifúngico no está recomendado (A- III) y se indica la colocación de estent para desobstrucción vascular.

En la broncolitiasis, el tratamiento consiste en la remoción del lito.

Abordaje clínico de los nódulos pulmonares secundarios a histoplasmosis

Los nódulos pulmonares y los histoplasmosas no requieren tratamiento anti fúngico en general. Suelen calcificarse y no dan síntomas. Suelen ser detectados accidentalmente a través de una radiografía directa de tórax⁷.



Tabla 2: Clasificación de Goodwin para la Histoplasmosis

Huésped sin factor de Riesgo	Huésped con Factor de Riesgo
<p>Exposición Leve:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generalmente asintomática. <p>Exposición Alta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histoplasmosis pulmonar aguda, con síntomas clínico.s 	<p>Infección oportunista en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente con defecto inmune (VIH, trasplante) Histoplasmosis diseminada Aguda. • Paciente con defecto inmune estructural. Histoplasmosis Pulmonar Crónica. <p>Además, pueden ocurrir secuelas por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Excesiva respuesta fibrótica • Hipersensibilidad

Adaptado de: Godwin RA Des Prez R. Histoplasmosis. Am Rev Respir Dis. 1978; 117: 929–956.



Bibliografía

1. Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new 1. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol.* 2011 Nov;49(8):785-98. doi: 10.3109/13693786.2011.577821.
2. Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH [internet] (no date) National Center for Biotechnology Information. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36475571/> (Accessed: 05 August 2023).
3. Moquet O, Blanchet D, Simon S, Veron V, Michel M, Aznar C. *Histoplasma capsulatum* in Cayenne, French Guiana. *Mycopathologia.* 2012 Oct;174(4):331-4. doi: 10.1007/s11046-012-9550-y.
4. 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. Ene 2001; 21(1):30-35.* Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-255620010001000005&lng=es.
5. Nacher M, Adenis A, Adriouch L, Dufour J, Papot E, Hanf M, Vantilcke V, Calvez M, Aznar C, Carme B, Couppié P. What is AIDS in the Amazon and the Guianas? Establishing the burden of disseminated histoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2011 Feb;84(2):239-40. doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0251.
6. Cáceres DH, Gómez BL, Restrepo Á, Tobón ÁM. Histoplasmosis y sida: factores de riesgo clínicos y de laboratorio asociados al pronóstico de la enfermedad. *Infectio. dic 2012; 16:44-50.* doi: 10.1016/S0123-9392(12)70026-7
7. Adenis AA, Valdes A, Cropet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2018 Oct;18(10):1150-1159. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30354-2.
8. Pasqualotto AC, Queiroz-Telles F, Chebabo A, Leitao TMJS, Falci DR, Xavier MO, et al. The "Histoplasmosis Porto Alegre manifesto"-Addressing disseminated histoplasmosis in AIDS. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023 Jan 5;17(1):e0010960. doi: 10.1371/journal.pntd.0010960. Erratum in: *PLoS Negl Trop Dis.* 2023 Jan 31;17(1):e0011106.
9. Wheat LJ, Conces D, Allen SD, Blue-Hnidy D, Loyd J. Pulmonary histoplasmosis syndromes: recognition, diagnosis, and management. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004 Apr;25(2):129-44. doi: 10.1055/s-2004-824898.
10. Goodwin RA Jr, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. *Medicine (Baltimore).* 1980 Jan;59(1):1-33. PMID: 7356773.
11. Joseph Wheat L. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol.* 2003 Oct;11(10):488-94. doi: 10.1016/j.tim.2003.08.007.
12. Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. *Semin Respir*



- Infect.* 2001 Jun;16(2):131-40. doi: 10.1053/srin.2001.24243.
13. Azar MM, Hage CA. Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2017 Jun;55(6):1612-1620. doi: 10.1128/JCM.02430-16.
 14. Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negroni R. The usefulness of blood culture in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method. *Med Mycol.* 2000 Feb;38(1):77-80. doi: 10.1080/mmy.38.1.77.80.
 15. Mess T, Daar ES. Utility of fungal blood cultures for patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1997 Dec;25(6):1350-3. doi: 10.1086/516140.
 16. Caceres DH, Knuth M, Derado G, Lindsley MD. Diagnosis of Progressive Disseminated Histoplasmosis in Advanced HIV: A Meta-Analysis of Assay Analytical Performance. *J Fungi (Basel).* 2019 Aug 18;5(3):76. doi: 10.3390/jof5030076.
 17. Caceres DH, Knuth M, Derado G, Lindsley MD. Diagnosis of Progressive Disseminated Histoplasmosis in Advanced HIV: A Meta-Analysis of Assay Analytical Performance. *J Fungi (Basel).* 2019 Aug 18;5(3):76. doi: 10.3390/jof5030076..
 18. Rivière S, Denis B, Bougnoux ME, Lantermier F, Lecuit M, Lortholary O. Serum *Aspergillus galactomannan* for the management of disseminated histoplasmosis in AIDS. *Am J Trop Med Hyg.* 2012 Aug;87(2):303-5. doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0119.
 19. Buitrago MJ, Berenguer J, Mellado E, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Detection of imported histoplasmosis in serum of HIV-infected patients using a real-time PCR-based assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 Oct;25(10):665-8. doi: 10.1007/s10096-006-0207-y.
 20. Simon S, Veron V, Boukhari R, Blanchet D, Aznar C. Detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in human samples by real-time polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010 Mar;66(3):268-73. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.10.010.
 21. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, McKinsey DS, Hammoud K, Alapat D, Babady NE, Parker M, Fuller D, Noor A, Davis TE, Rodgers M, Connolly PA, El Haddad B, Wheat LJ. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 2011 Sep;53(5):448-54. doi: 10.1093/cid/cir435. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2012 Feb 1;54(3):454. PMID: 21810734.
 22. Perfect JR. Treatment of non-*Aspergillus* moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis.* 2005 May 1;40 Suppl 6:S401-8. doi: 10.1086/429331.
 23. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007 Oct 1;45(7):807-25. doi: 10.1086/521259.
 24. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, Hecht FM,



- Powderly W. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. Am J Med. 1995 Apr;98(4):336-42. doi: 10.1016/s0002-9343(99)80311-8.*
25. *Connolly P, Wheat LJ, Schnitzlein-Bick C, Durkin M, Kohler S, Smedema M, Goldberg J, Brizendine E, Loebenberg D. Comparison of a new triazole, posaconazole, with itraconazole and amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in immunocompromised mice. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Oct;44(10):2604-8. doi: 10.1128/AAC.44.10.2604-2608.2000.*
 26. *Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, et al; U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med. 2002 Jul 16;137(2):105-9. doi: 10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00008.*
 27. *Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, Kagimu E, Kasibante J, Mpoza E, et al; Ambition Study Group. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. N Engl J Med. 2022 Mar 24;386(12):1109-1120. doi: 10.1056/NEJMoa2111904.*
 28. *Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, Hafner R, Skahan KJ, Larsen R, et al. Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective, multicenter trial. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1997 Oct 1;16(2):100-7. doi: 10.1097/00042560-199710010-00005.*
 29. *Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, Skiest DJ, Koletar SL, Hafner R, et al; AIDS Clinical Trials Group A5038 Study Group. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2004 May 15;38(10):1485-9. doi: 10.1086/420749.*

