



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



PROTOCOLO

Protocolo de estudio y manejo de histoplasmosis

Histoplasmosis study and management protocol

Ángela María Tobón

Unidad Clínica, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia

Histoplasmosis

Infección micótica endémica y sistémica producida por el hongo dimórfico térmico *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum*, frecuente en las Américas. La infección resulta por exposición pasiva al hongo, el cual se encuentra presente en suelos enriquecidos con excretas de aves y guano de murciélagos. Tal exposición ocurre como resultado de los aerosoles producidos durante actividades ocupacionales o recreacionales tales como limpieza de corrales de aves y de áticos, restauración de edificios antiguos, remoción de tierra, tala de árboles y visita a cuevas habitadas por murciélagos.

Epidemiología

La histoplasmosis compromete más a hombres que a mujeres, con una relación de 6:1. Suele presentarse en todas las edades, pero es más severa en niños, personas mayores y en aquellos con algún tipo de inmunodeficiencia, especialmente en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las cuales son más jóvenes. El sida ha tenido un impacto importante en la epidemiología de la histoplasmosis, anotándose una incidencia global de coinfección del 0,9%, si bien en áreas endémicas puede llegar hasta el 27%. Adicionalmente, en el 29% de los casos, la histoplasmosis se considera una enfermedad definitoria de sida. A pesar de la importancia de la terapia antirretroviral altamente efectiva, que reduce significativamente la frecuencia de esta micosis,

esta continúa presentándose como una infección oportunista grave, frecuente en pacientes que desconocen estar infectados por el VIH y quienes, por consiguiente, están sin terapia antirretroviral altamente efectiva.

Presentación clínica

Las microconidias de *H. capsulatum* penetran al tracto respiratorio por inhalación y, gracias a su pequeño tamaño, logran alcanzar los alvéolos del hospedero, donde a 37 °C, se convierten en levaduras. Bajo esta forma, logran sobrevivir en el interior de los macrófagos, que las transportan a todos los órganos por vía hématica y linfática. Después de varias semanas, se desarrolla la inmunidad específica mediada por células T, y se activan los macrófagos logrando así dar muerte al microorganismo. La intensidad de la afección y, por consiguiente, la forma clínica que se desarrollará dependen del número de conidias inhaladas, así como también de la integridad de la respuesta inmune del hospedero. Las formas clínicas más frecuentes de histoplasmosis son las siguientes:

Histoplasmosis pulmonar aguda

El resultado usual de la exposición a *H. capsulatum* por un hospedero sano resulta en una infección autolimitada usualmente asintomática o con síntomas leves, tipo gripal. Por el contrario, si el inóculo contenía un número elevado de conidias, la exposición resultará en enfermedad respiratoria aguda, aun en una persona inmunocompetente. Esta

*Autor para correspondencia.

Corporación para Investigaciones Biológicas
Carrera 72 A N° 78B-141 (Medellín). Colombia
Tel. (57)+(4) 4035950. Fax. (57)+(4) 441-55-14

Correo electrónico: atobon@cib.org.co; angelamtobon@hotmail.com (A. M. Tobón)

forma está caracterizada por tos seca, fiebre, escalofríos, dolor torácico y fatiga, desarrollo de eritema nodoso y artralgias. Estos casos requieren tratamiento pues, usualmente, no se autolimita y puede conducir a falla respiratoria aguda. Su diagnóstico se establece primordialmente por hallazgos clínicos y epidemiológicos, ya que los exámenes de laboratorio suelen ser negativos en etapas tempranas de la primoinfección.

Histoplasmosis pulmonar crónica

Se trata de un proceso crónico que se presenta regularmente en pacientes con enfermedad pulmonar de base y que se manifiesta por fatiga, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, empeoramiento de los síntomas respiratorios previos, con disnea, tos con producción de esputo y, algunas veces, hemoptisis. Radiológicamente, se caracteriza por la formación de cavernas y fibrosis progresiva asentadas en lóbulos superiores, cuadro que semeja tuberculosis, enfermedad con la que se la confunde de forma regular. Las pruebas de laboratorio (coloraciones tipos Wright, cultivos y serologías) son casi siempre positivas, y por lo tanto, resultan efectivas en el establecimiento del diagnóstico.

Histoplasmosis diseminada progresiva

La enfermedad puede desarrollarse por reactivación de una antigua infección que dejó focos donde el hongo se encontraba latente pero viable, o bien, representar la diseminación de una nueva infección ocurrida en pacientes con alteración del sistema inmune, como lo son personas en los extremos de la vida, aquellos infectados con el VIH que tienen menos de 150 CD4 células/ μ L, los sometidos a terapia con corticosteroides o también con antagonistas del factor de necrosis tumoral α .

El curso clínico de esta forma de histoplasmosis puede ser agudo con falla multiorgánica y coagulopatía de consumo que llevan a la muerte. Una forma subaguda, frecuente en los pacientes infectados por el VIH, se presenta con sudoración, pérdida de peso, fiebre, síntomas respiratorios, hepato-esplenomegalia, crecimiento ganglionar y lesiones de piel y mucosas. Existe también una forma crónica, frecuente en personas de mayor edad, que se manifiesta por fatiga, fiebre, sudoración, lesiones en mucosa oral y escasos síntomas respiratorios.

En los casos anteriores, la radiografía del tórax puede ser normal, mostrar escasos infiltrados intersticiales o bien, revelar compromiso extenso de tipo miliar.

Diagnóstico

Examen directo

La tinción de Wright en extendidos de sangre, exudados de lesiones mucocutáneas, colecciones purulentas o muestras respiratorias debidamente tratadas, así como la coloración de plata metenamina (Grocott/Gomori) de las muestras de tejido pueden mostrar las levaduras y son útiles en pacientes con patologías de variado tipo. En pacientes con enfermedad diseminada, las muestras de médula ósea,

hígado, ganglio, piel y mucosas generalmente demuestran abundantes hongos, que también pueden ser observados, si bien con menor frecuencia, en esputos o lavados broncoalveolares.

Cultivos

Los cultivos aseguran el diagnóstico definitivo de histoplasmosis, solo que el hongo tarda en crecer entre 4 y 6 semanas, lo que impide la pronta instauración del tratamiento específico. El estudio de especímenes clínicos repetidos y bien colectados, así como el uso de varios medios de cultivo permiten el aislamiento de *H. capsulatum* en cerca del 70% de los casos dependiendo de la forma clínica, con cifras más bajas en la aguda, intermedias en la crónica y mayores en la diseminada progresiva.

Detección de antígenos del hongo

La prueba llevada a cabo en orina (antigenuria) es de gran utilidad en las formas crónicas y diseminadas progresivas de la enfermedad, principalmente en pacientes con sida, quienes tienen altas cargas del hongo y en los cuales, la prueba alcanza sensibilidades del 90%. En pacientes con formas pulmonares crónicas severas, la sensibilidad es del 75%, pero solo alcanza un 10-20% en las formas leves y durante la primoinfección. La prueba también puede realizarse en lavados broncoalveolares de pacientes con sida. En el sistema nervioso central, la detección del antígeno es menos sensible que la de anticuerpos. La medición de antígenos también puede ser usada para controlar la evolución del tratamiento y que los niveles disminuyen con la terapia y persisten elevados cuando se presentan fallas en el tratamiento. Incrementos mayores de 4 unidades indican una recaída de la enfermedad.

Detección de anticuerpos en suero y líquido cefalorraquídeo

Las pruebas serológicas se vuelven reactivas luego de 6 semanas posinfección, lo cual disminuye su utilidad en las formas agudas. Un aumento de 4 veces (título \geq 1:32) en la fijación de complemento es indicativo de histoplasmosis activa, pero títulos bajos pueden encontrarse hasta en un tercio de los pacientes con infección activa. La inmunodifusión identifica las bandas de precipitación a los Ags H y M de *H. capsulatum*. La banda M está presente en el 75% de los pacientes con histoplasmosis aguda, pero menos del 20% presentan la banda H. Un aumento considerable en los títulos debe hacer sospechar de una recaída. La medición de anticuerpos tiene un papel especial en el diagnóstico del compromiso meníngeo, ya que su presencia en líquido cefalorraquídeo permite hacer el diagnóstico.

Imaginología

Los rayos X de tórax suelen mostrar infiltrados alveolares por neumonitis en uno o más lóbulos, adenopatías mediastinales e hiliares en las formas leves de histoplasmosis pulmonar aguda, e infiltrados reticulonodulares difusos en las formas severas. La histoplasmosis pulmonar crónica produce cavitaciones en los lóbulos superiores del pulmón

y fibrosis progresiva de los lóbulos inferiores. En la histoplasmosis diseminada, la radiografía de tórax muestra infiltrado miliar que puede evolucionar hasta compromiso difuso característico del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Tratamiento

Histoplasmosis aguda

Se requiere tratamiento en pacientes con síntomas que persisten por 1 mes. En casos graves, iniciar con anfotericina B deoxicolato 0,7 mg/kg/d intravenosa hasta mejoría clínica y continuar con itraconazol vía oral (VO) cápsulas o solución.

En casos moderados, y luego de la anfotericina B, o en casos de intolerancia a esta, suministrar itraconazol 200 mg 3 veces/día VO por 3 días y continuar 200 mg 1 o 2 veces/día por 6-12 semanas (AIII).

Histoplasmosis pulmonar crónica

Itraconazol, cápsulas o solución oral, 200 mg 3 veces/día por 3 días y continuar con 200 mg 1 o 2 veces al día por un mínimo de 12 meses, pero se prefiere 18-24 meses debido al alto riesgo de recaída (15%) (AII).

Histoplasmosis diseminada progresiva

Anfotericina B deoxicolato 0,7 mg/kg/d intravenosa hasta mejoría clínica (1-2 semanas), seguido por itraconazol solución oral 200 mg 3 veces/día por 3 días y continuar 200 mg 2 veces/día por 12 meses. Si estuviera disponible, se recomienda la anfotericina B liposomal a dosis de 3 mg/kg por día, ya que se consigue una resolución más rápida, así como una mayor supervivencia (AI).

En el paciente con sida, luego de 12 meses, se debe continuar con terapia de mantenimiento a base de itraconazol 200 mg/día, hasta mejoría inmunológica demostrada por recuentos de células T CD4+ > 200/μL, como consecuencia de una terapia antirretroviral estable.

En niños, se utilizan iguales esquemas que en el adulto, ya que ellos presentan buena tolerancia a la anfotericina B tanto deoxicolato como liposomal, así como al itraconazol solución oral 5-10 mg/kg/día, dividida en 2 dosis, sin exceder 400 mg/día (AIII).

En el caso de la mujer embarazada, solo se recomienda la anfotericina B a las dosis indicadas y por 4-6 semanas o hasta el parto, ya que los azoles son considerados teratogénicos (AIII).

Profilaxis primaria

Se recomienda itraconazol 200 mg/día VO en pacientes inmunocomprometidos, residentes en áreas de alta endemicidad (> 10 casos por 100 pacientes/año) (AI). Igualmente, se recomienda el control de aerosoles para trabajadores en riesgo.

Profilaxis secundaria

Itraconazol oral 200 mg/día VO hasta conseguir la recuperación del sistema inmune.

Inicio de terapia antirretroviral altamente efectiva en pacientes con sida

La evidencia actual, aunque escasa, muestra mejor respuesta a la terapia antifúngica en los pacientes con inicio temprano de la terapia antirretroviral altamente efectiva, ya que es infrecuente la aparición del síndrome de reconstitución inmune.

Conflicto de intereses

La autora declara que no existe conflicto de intereses de ningún tipo en el trabajo realizado.

Bibliografía recomendada

- Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, Roberts GD, Walker RC. Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:162-9.
- Baddley JW, Sankara IR, Rodríguez JM, Pappas PG, Many WJ Jr. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62:151-6.
- Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. 2011;49:785-98.
- Hage CA, Wheat LJ, Loyd J, Allen SD, Blue D, Knox KS. Pulmonary histoplasmosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29:151-65.
- Kauffman CA. Histoplasmosis. En: Kauffman CA, Pappas PG, Sobel JD, Dismukes WE, eds. *Essentials of Clinical Mycology*. 2.ª ed. Nueva York, NY: Springer. 2011. p. 321-5.
- Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:115-32.
- Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al; 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;45:807-25.