

Aspectos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y terapéuticos de la histoplasmosis

Epidemiological, clinical, microbiological and therapeutic aspects of histoplasmosis

Dr. Edel García Vega, Dr. Carlos M. Fernández Andréu, Dra. Dianelys Rivero Figueroa

Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El *Histoplasma capsulatum* se considera un hongo dimórfico. Constituye una micosis endémica que presenta un comportamiento oportunista. Su modo de transmisión es principalmente respiratorio, por la inhalación de conidios presentes en la naturaleza. El cuadro clínico puede variar desde infecciones asintomáticas hasta cuadros graves diseminados, sobre todo en pacientes con sida, trasplantados o con neoplasias hematológicas. El diagnóstico del hongo se obtiene de fluidos orgánicos o tejidos, el cultivo de materiales biológicos y la serología. Se utilizaron las bases de datos de Scielo, HINARI, Pubmed-Medline y diferentes textos y artículos donados por especialistas de la materia, los cuales resultaron muy útiles para confeccionar la revisión. Los trabajos encontrados mostraron una información útil y valiosa de la histoplasmosis, entidad considerada la micosis respiratoria más frecuente en pacientes inmunocompetentes y la tercera causa de muerte en pacientes con sida. El objetivo de este trabajo es presentar una actualización sobre los principales aspectos clínicos, epidemiológicos, microbiológicos y terapéuticos de la micosis sistémica más frecuentes en Cuba y en el continente americano.

Palabras clave: histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum*, micosis sistémicas.

ABSTRACT

Histoplasma capsulatum is considered a dimorphic fungus. It is an endemic mycosis presenting opportunistic behavior. Its transmission is mainly by respiratory inhalation of naturally occurring conidia. The clinical conditions may vary from asymptomatic infections to severe disease spread, especially in AIDS patients, transplant or with haematological malignancies patients. The diagnosis of the fungus is obtained from body fluids or tissues, the culture of biological materials and serology. The database

used in this work was selected from SciELO, HINARI, PubMed, Medline databases and various texts and articles donated by specialists, which were very useful material for this review. The papers found showed useful and valuable information of histoplasmosis, which is a breathing entity considered the most common fungal infection in immuno-competent patients and the third cause of death in AIDS patients. The objective of this review is to present an update on key clinical, epidemiological, microbiological and therapeutic systemic fungal infection, which are most common in Cuba and America.

Key words: histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum*, systemic mycoses.

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis se define como la infección causada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. Es una enfermedad sistémica que afecta el sistema fagomonocitario y reticuloendotelial.¹⁻⁶ La incidencia de esta micosis ha aumentado a escala mundial en los últimos cinco años y ha mostrado un predominio fundamentalmente en las zonas urbanas.¹ Se adquiere por inhalación de conidios y por lo general es asintomática en áreas endémicas.⁷⁻¹¹ En menor proporción puede ser subaguda o crónica con enfermedad moderada o severa, fulminante y fatal, y puede diseminarse a órganos como bazo, hígado y cerebro.^{3,6,8}

Esta revisión tiene como objetivo presentar una actualización sobre los principales aspectos clínicos, epidemiológicos, microbiológicos y terapéuticos de la micosis sistémica más frecuentes en Cuba y en el continente americano.

EPIDEMIOLOGÍA

La histoplasmosis es una enfermedad cosmopolita.^{8,10,12-14} En los EE. UU. el mayor número de enfermos se reporta en la zona de Ohio y Mississippi.^{15,16} En Europa los casos son excepcionales.¹⁷⁻²⁰ Se han reportado casos en Panamá, Honduras, Guatemala, Nicaragua, Venezuela, Colombia, Perú, Brasil, Argentina, Surinam, Jamaica, Puerto Rico, Belice, Alaska, India, Suiza, Asia y Australia.^{7,16,17}

Mediante la aplicación de las pruebas intradérmicas de histoplasmina se ha podido determinar que la prevalencia es variable en diferentes zonas geográficas. La mayor cantidad de casos reactivos positivos se encuentra en la zona central de los EE. UU.¹⁵ En Brasil, la positividad a la histoplasmina varía del 26 al 93,2 % en dependencia de la región geográfica.¹⁷ En países como Panamá y Venezuela la positividad a la histoplasmina es de 42,5 y 50 % respectivamente.²¹ En México se considera la micosis sistémica de más alta prevalencia.¹⁵

Muchos de los escritos encontrados en la literatura reflejan estudios de brotes epidémicos y aislamientos de *H. capsulatum* del suelo. En Cuba esta micosis fue descrita por vez primera en 1951. Los tres primeros brotes de histoplasmosis de los cuales se tienen referencias ocurrieron en las provincias de Matanzas, La Habana y Pinar del Río. El primero fue uno de los mayores registrados en el mundo hasta ese momento y afectó a más de 300 personas. Los trabajos relacionados con el

aislamiento de *H. capsulatum* del suelo comenzaron a ser publicados en Cuba en 1974 con el primer aislamiento del medio ambiente en un brote epidémico en sujetos que penetraron en una cueva de la provincia de La Habana. Los casos epidémicos se han visto en la forma pulmonar aguda.²²

La letalidad de la histoplasmosis se puede considerar baja. Los primeros casos de VIH se informaron en 1990.²²

Los conidios del hongo pueden penetrar al cuerpo por vía inhalatoria.^{18,23} Los brotes epidémicos de histoplasmosis han estado relacionados con actividades humanas muy diversas como son: limpieza de locales abandonados, tala de árboles, construcciones, exploraciones de cuevas, recolección de guano, cría de aves, espeleoturismo, antropología, arqueología, maniobras militares, minería, etc.²⁴ Los casos de transmisión por vía percutánea han sido muy escasos.²⁵

Esta enfermedad es cuatro veces más frecuente en el hombre que en la mujer. Según *Bonifaz*, es más común en el género masculino quizás por el aspecto ocupacional. En las mujeres parece corresponder a factores hormonales poco estudiados.^{10,25} En Cuba la mayoría de los reportes corresponden al sexo masculino relacionados principalmente con el ecoturismo. La raza blanca es más propensa a padecer la enfermedad,²⁵ según los datos reportados hasta la fecha; no existen diferencias en el sexo y la raza.

En individuos con déficit de la inmunidad mediada por células, la forma aguda y progresiva es frecuente y mortal.²⁵ Otros factores que se encuentran asociados a la diseminación son: las enfermedades hematológicas (leucemias, linfomas), sida, tratamientos prolongados con esteroides, trasplantes de órgano, neutropenia, alcoholismo, etcétera.²⁶

La forma diseminada ocurre en los niños por el pobre desarrollo inmunológico y en ancianos mayores de 60 años, probablemente por inmunosenectud constitutiva, lo que da a la enfermedad un mal pronóstico.²⁷⁻²⁹ El primer reporte de histoplasmosis asociada al sida en Cuba fue en el año 1982. La forma diseminada apareció por primera vez en 1987. Representa el 10 % de las micosis marcadoras de sida. La frecuencia de la enfermedad en estos pacientes es del 4 %.

La transmisión de la enfermedad por vía inhalatoria ocurre en el 95 % de los casos y en el 0,5 % por vía cutánea. Los síntomas de la enfermedad (5 %) aparecen de 3 a 17 días después de la exposición, pero dicho lapso puede ser más breve.³⁰

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La histoplasmosis se clasifica de diferentes maneras por muchos autores,³¹⁻³⁴ no obstante, la mayoría de los textos la divide en: histoplasmosis pulmonar aguda, histoplasmosis pulmonar crónica, histoplasmosis progresiva diseminada, histoplasmosis cutánea primaria e histoplasmosis.¹⁰⁻³⁵ La enfermedad se divide en tres categorías clínicas: pulmonar aguda, pulmonar crónica y diseminada.

Infección pulmonar aguda

El 90 % de los casos cursan de forma asintomática o presentan una enfermedad que se manifiesta con fiebre, escalofríos, cefalea, tos seca, dolor torácico pleurítico o subesternal, malestar y mialgia.^{8,10,16,34,36,37} Los síntomas aparecen de 3 a 18 días después de la exposición, y en muchas personas estos desaparecen en 2 o 3 semanas

espontáneamente, aunque el cuadro de decaimiento y fatiga persiste más tiempo.^{8,34,36}

En las personas inmunodeprimidas, con exposición intensa, las manifestaciones respiratorias tienden a ser más graves. La radiografía de tórax suele ser normal, aunque las alteraciones varían de uno a dos infiltrados en placa con adenopatía mediastínica e hilar.³⁸ Pueden presentarse síntomas y signos extrapulmonares que incluyen artralgia, eritema nudoso y eritema multiforme, en especial en mujeres jóvenes.^{8,34,39}

Las complicaciones tempranas y tardías de la infección pulmonar aguda pueden deberse a crecimiento de ganglios mediastínicos hiliares y fibrosis encapsulante exuberante, que a su vez comprime o erosiona las estructuras mediastínicas vecinas.³⁴ En el diagnóstico diferencial de la histoplasmosis pulmonar aguda hay que tener en cuenta la blastomicosis pulmonar aguda y las neumonías adquiridas en la comunidad; estas últimas incluyen las infecciones por *Mycoplasma*, *Legionella* y *Chlamydia*.^{13,34}

Infección pulmonar crónica

La histoplasmosis pulmonar crónica puede simular la tuberculosis pulmonar crónica en cuanto a síntomas y manifestaciones radiográficas.³⁴ Se presenta como un cuadro granulomatoso crónico que no solo afecta los pulmones, sino también otros órganos del sistema monocítico fagocitario.⁴⁰ La formación de esta cavidad es muy frecuente en pacientes de edad avanzada donde la afección enfisematosa es usual. En general, los síntomas y las alteraciones radiográficas reflejan los dos tipos de etapas de la enfermedad, o sea, neumonitis y cavitación progresiva.¹³

Los síntomas incluyen fatiga, fiebre, anorexia, astenia y pérdida de peso. Los síntomas respiratorios incluyen tos, sobre todo productiva, hemoptisis y disnea que simulan un cuadro obstructivo pulmonar representativo de estos pacientes.

El diagnóstico diferencial incluye la infección cavitaria por *Mycobacterium tuberculosis complejo Mycobacterium avium* y *Mycobacterium kansasii*; otras micosis endémicas como blastomicosis, esporotricosis, y coccidioidomicosis; la sarcoidosis también está incluida.⁴¹ Según *Cassivi* y *Wylam* se ha asociado el tumor miofibroblástico inflamatorio pulmonar con la histoplasmosis crónica en niños.⁴²

Infección diseminada

La histoplasmosis diseminada ha aumentado su incidencia en los pacientes con alteraciones de la inmunidad mediada por células. Presentan en la gran mayoría de los casos un curso fulminante, con falla multiorgánica y muerte.⁴² Predominan la fiebre, los escalofríos, el malestar, la pérdida de peso, la hepatoesplenomegalia y las linfadenopatías periféricas.^{43,44}

En casi el 25 o el 75 % de los enfermos con la afección subaguda hay ulceraciones de la mucosa, en especial de la orofaringe, que deben hacer pensar al médico en la posibilidad de histoplasmosis. Los indicios de laboratorio pueden incluir anemia (90 %), leucopenia y trombocitopenia (80 %), como indicaciones del deterioro de la función o restitución de la médula ósea.^{34,42} Hay aumento en los valores de fosfatasa alcalina, índice de sedimentación de eritrocitos elevado y alteraciones electrolíticas que sugieren insuficiencia suprarrenal. Las radiografías de tórax pueden ser normales.³⁴

En ocasiones, en la evolución clínica predominan síndromes poco comunes con afección cardíaca acompañada de grandes émbolos gastrointestinales con hemorragia secundaria a ulceración de la mucosa o del sistema nervioso central con meningitis linfocítica crónica. En pacientes con VIH, las lesiones cutáneas ocurren entre el 10 y el 25 %. En la piel se observan con mucha frecuencia papulonódulos diseminados; además de máculas, foliculitis, úlceras, pústulas, vesículas, lesiones verrucosas, lesiones similares a eritema multiforme y dermatitis exfoliativa.^{40,44} Según reportes de 13 casos estudiados con lesiones cutáneas de pacientes con VIH en Cuba, se observaron papulovesículas (13 %), papuloerosión (8,7 %), máculas residuales (21,7 %), pústulas (4,3 %), vesículas (4,3 %) y úlceras (4,3 %).⁴⁵

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las muestras más frecuentes son esputo, lavado broncoalveolar, líquido cefalorraquídeo, sangre, material de biopsia o punción esternal de aspirado de médula ósea.^{6,8,9,35}

El examen microscópico directo de las muestras con hidróxido de potasio casi siempre es negativo.¹⁰ Se utiliza la coloración Wright o Giemsa. Dentro o fuera de los macrófagos se observan levaduras de 2 a 4 μm , ovoides con pequeñas blastosporas.^{8,10}

El cultivo es el criterio diagnóstico absoluto.⁸ Las muestras se siembran preferentemente en agar Sabouraud dextrosa y se incuban a 25 °C durante 6 a 12 semanas.^{6,13} Se pueden utilizar otros medios como agar sangre y agar chocolate (37 °C de incubación).^{8,10}

En Cuba, el estudio de *H. capsulatum* en muestras clínicas resulta dificultoso, debido a las medidas de bioseguridad a cumplimentar para trabajar patógenos dimórficos. El CITMA (Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente) en su resolución 42/99 declara al *H. capsulatum* de riesgo.² La identificación de este microorganismo se realiza en laboratorios de referencia, los cuales deben contar con gabinetes de bioseguridad² para su correcta manipulación.

Al principio las colonias son lisas, algodonosas, cerebriformes, blanquecinas o parduzcas y vellosas.¹⁰ Los cultivos deben inocularse en tubos con tapón de seguridad. A temperatura ambiente puede haber colonias blancas (tipo A, albinos) o de color marrón (tipo B, brown).^{6,8,13}

La transformación de la fase filamentosa a la levaduriforme depende de requerimientos nutricionales especiales y condiciones adecuadas de temperatura.⁶ Sean las colonias blancas o marronas, al principio aparece micelio o pseudomicelio, y posteriormente se vuelven lisas.^{6,46}

La técnica de exoantígenos permite la identificación de cepas en un medio de cultivo determinado. Esta prueba ha demostrado ser altamente específica y confirmatoria para la identificación del *H. capsulatum*.^{21,46}

Las técnicas serológicas suelen constituir una herramienta de gran valor por ser las que con relativa rapidez brindan el diagnóstico de histoplasmosis, en comparación con la identificación del cultivo. Las dos metodologías de rutina para la detección de anticuerpos anti-*H. capsulatum* son la fijación de complemento y la inmunodifusión doble. Otras técnicas empleadas también son: la técnica de ELISA indirecta y la contraelectroforesis.^{6,22,31}

En Cuba, el diagnóstico serológico resulta elemental para diagnosticar la enfermedad. El método de inmunodifusión doble es el más empleado. Aunque la técnica es rápida, en comparación con el cultivo resulta costosa.

Las pruebas serológicas son sensibles. En ellas pueden aparecer falsos negativos en la infección temprana y en pacientes inmunodeprimidos, además de permanecer positivas durante años.²² También pueden originar falsos positivos con otras micosis como paracoccidioidomicosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, peniciliosis, aspergilosis, candidiasis y criptococosis.⁶

La fijación de complemento es positiva a las 2 o 4 sem de la infección. Deben tenerse en cuenta títulos de 1:8 a 1:16; estos aumentan si hay diseminación y son positivos en el 87 %; títulos de 1:32 indican enfermedad activa o progresiva. En general, la recuperación clínica es paralela a la negatividad.⁸

La inmunodifusión doble en gel es muy específica para detectar los anticuerpos anti-M y anti-H.⁶ La banda M indica una infección activa o pasada, o que el paciente ha recibido recientemente una prueba intradérmica de histoplasmina; mientras que la banda H indica infección activa y casi siempre aparece acompañada de la banda M.²¹ Es positiva a las 3 o 4 semanas de la infección y se negativiza con la curación o en dos años. Cuando la infección es reciente o hay recuperación, se encuentra una banda M que aparece en el 75 % de los pacientes y puede persistir años después de la resolución del proceso.⁴⁶ En la enfermedad activa hay una banda H muy cercana al suero, solo demostrada en el 25 %.⁸

La prueba de aglutinación en látex es positiva en enfermedad reciente; ha sido una técnica útil, sobre todo para eliminar las reacciones cruzadas de otras pruebas y aumentar la sensibilidad en el diagnóstico.²² La inmunofluorescencia directa con anticuerpos fluorescentes se efectúa en un frotis, y es específica y muy útil para la detección de antígenos, sobre todo en esputo.⁶

El radioinmunoensayo (RIA) es dos veces más sensible: detecta anticuerpos IgG, pero con muy poca especificidad.^{8,6} Los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) también han sido empleados en el diagnóstico de la histoplasmosis para detectar anticuerpos, aunque de manera limitada; estas han demostrado buena sensibilidad (aunque menos especificidad que las pruebas de inmunoprecipitación).¹⁸

Connolly y otros, en un estudio inmunoenzimático cuantitativo, plantean que la sensibilidad de las técnicas en pacientes con sida con histoplasmosis diseminada en orina fue del 100 %, mientras que en suero fue del 92,3 %.^{47,48} Con RIA se puede detectar en orina y suero, en especial en pacientes con histoplasmosis diseminada.⁴⁹ El *Western Blot* tiene una alta sensibilidad, pero puede presentar reacciones cruzadas con otras micosis.^{8,50}

La histoplasmina es un antígeno que se obtiene de la fase micelial.⁸ Se inyectan 0,05 mL por vía intradérmica en región antebraquial anterior a una dilución de 1:100 a 1:1 000; se hace una lectura a los 15 min y otra a las 48 h. Se considera positiva si hay induración de más de 5 mm en el sitio de inoculación; presenta reacción cruzada con blastomicosis y coccidioidomicosis. Por eso no tiene gran utilidad diagnóstica, pues es positiva en personas de áreas endémicas y es negativa si la enfermedad es diseminada.^{8,31} Aunque el *test* de histoplasmina no resulte útil para el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada, sí lo es para establecer el pronóstico en estos pacientes.

La reacción en cadena de la polimerasa (*Polimerase Chain Reaction*, PCR), es una técnica que ayuda de manera rápida en el diagnóstico de histoplasmosis. Para la

identificación este método parece muy prometedor, no solo para *H. capsulatum* sino también para otros hongos obtenidos en el laboratorio; aunque es un método que comercialmente es imposible usarlo en un laboratorio de rutina.¹³ Según reporta la literatura, se ha detectado ADN de *H. capsulatum* por esta técnica en tejidos broncoalveolares.⁵¹ A pesar de los avances, el futuro del diagnóstico de *H. capsulatum* basado en métodos de PCR aún no está muy claro.¹³

Aunque el diagnóstico molecular es una de las alternativas diagnósticas rápidas a la hora de identificar el *H. capsulatum*, está muy lejos de ser empleada de rutina en laboratorios de países pobres por su elevadísimo costo. Las técnicas serológicas resultan más rentables y efectivas.

Bialek y otros evaluaron dos métodos para detectar *H. capsulatum* en el ADN de tejidos humanos en el PCR anidado. En este estudio se evaluaron 100 biopsias en bloque de parafina, cuyo estudio microscópico determinó que el 50 % de estos casos fueron positivos y el otro 50 %, negativo.⁵²

TERAPÉUTICA

El tratamiento de la histoplasmosis depende de la severidad de la enfermedad.²⁸ En las formas agudas benignas las medidas son generales. En las formas localizadas, granulomatosas o con cavitación el tratamiento es quirúrgico y medicamentoso con anfotericina B.^{8,28} Los casos agudos de infección primaria no deben tratarse a menos que sean muy sintomáticos, tengan manifestaciones extrapulmonares, o no se resuelvan en un tiempo prudente, pues por lo habitual son subclínicos o autolimitados. El tratamiento está indicado en la forma pulmonar aguda grave, pulmonar crónica y diseminada, y debe prolongarse hasta la resolución de las manifestaciones clínicas, incluyendo la negatividad de la antigenemia.^{28,49}

En las formas graves el tratamiento más adecuado es la anfotericina B, incluso sus formas liposomales por la facilidad de aumentar la dosis para potenciar el efecto fungicida (de 0,6 a 1 mg/kg de peso corporal al día durante 2 a 6 semanas).^{3,8,44} En las formas graves y diseminadas, sobre todo en pacientes con sida, se usa la anfotericina B desoxicolato, la anfotericina B liposomal (de 3 a 5 mg/kg/día) y la anfotericina B complejo liposomal (5 mg/kg/día). La anfotericina B desoxicolato (0,7-1 mg/kg/día) se usa exclusivamente para los casos con alto riesgo de nefrotoxicidad. En las formas crónicas, los tratamientos con anfotericina B e itraconazol se realizan en altas dosis y en tiempos más prolongados (hasta un año).^{25,53}

El itraconazol se usa para la forma moderada de la histoplasmosis y después de iniciar una terapia con anfotericina B.^{53,54} Una asociación de itraconazol (200 mg diarios por 6 a 12 semanas con cualquiera de las presentaciones farmacéuticas de anfotericina B acompañado de metilprednisolona de 0,5 a 1 mg/kg/día durante 2 semanas) ha demostrado resultados alentadores en los casos graves. Es de elección en los casos crónicos cavitarios de 12 a 24 meses en igual dosis.^{54,55}

El fluconazol se utiliza en aquellos pacientes que no toleran el itraconazol en dosis de 200 a 400 mg/kg durante 6 meses; y luego 100 mg/día, y es efectivo en el 70 % de los casos según estudios de pacientes con histoplasmosis diseminada. También es de utilidad para formas meníngeas, 2 o 3 veces por día, junto a la anfotericina B liposomal y en la profilaxis a razón de 200 mg diarios.^{10,35,53}

El posaconazol y el voriconazol presentan buena actividad *in vitro* frente al *H. capsulatum*, pero constituyen el tratamiento de segunda línea después del itraconazol.^{25,53,54}

En la actualidad, el ketoconazol se recomienda poco por su alta toxicidad; de ahí su baja utilidad en estos días en el tratamiento de la histoplasmosis.⁵³

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Odds FC, Arai T, Disalvo AF, Evans E, Hay RJ, Randhawa HC, et al. Nomenclature of fungal diseases: A report and recommendation from a subcommittee of the international Society of Human and Animal Mycosis (ISHAM). *J Med Vet Mycol.* 1992; 30: 1-10.
2. Darling ST. Protozoon general infection producing pseudotubercles in the lungs in focal necrosis in the liver; spleen and lymph nodes. *J Amer Med Ass.* 1906; 46: 1283-5.
3. Ferreira MS, Borges AS. Histoplasmosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009; 42(2): 192-98.
4. Woods JP. Histoplasma capsulatum molecular genetics pathogenesis, and responsiveness to its environment. *Fung Genet Biol.* 2002; 35: 81-97.
5. Schneider Casotti JA, Motta TR, Ferreira GS, Lerutti C. Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients in Espírito Santo state, Brazil: A clinical - laboratory study of 12 cases (1999 - 2001). *Braz J Infect Dis.* 2006; 10(5): 327-30 [cited 2011 Apr 27]. Available in: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-86702006000500005&script=sci_arttext
6. Guimaraes AJ, Nosanchuk JD, Oliveira RZ. Diagnosis of Histoplasmosis. *Río de Janeiro: J Microbiol.* 2006; 37: 1-13 [cited 2010 Apr 27]. Available in: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_isoref&pid=S151783822006000100001&lng=en&tlng=en
7. Bhagwat PV, Hanumanthayya K, Tophakhane RS, Rathod RM. Two unusual cases of histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009; 75(2): 173-6.
8. Arenas GR. *Micología Médica Ilustrada.* Ciudad de México: Mc Graw - Hill Interamericana; 2003.
9. Fortaleza SB, Albuquerque SK, Baudeira TJ, Holanda MA. Histoplasmosis disseminada aguda en individuo inmunocompetente. *J Bras Pneumol.* 2004; 30(3): 270-3 [citado: 27 de abril de 2010]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132004000300014
10. Bonifaz. *Micología Médica Básica.* Ciudad de México: Editorial Méndez Cervantes; 2000.
11. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse AS, editores. *Jawetz, Melnick y Aldelberg's Medical Microbiology.* EE.UU.: McGraw-Hill; 2007.

12. López CE. Dimorfismo y patogenia del *Histoplasma capsulatum*. Rev Argent Microbiol. 2006; 38(4): 235-42 [citado: 27 de abril de 2010]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412006000400012&lng=es
13. Kauffman CA. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. Clin Microbiol Rev. 2007; 20: 115-32 [cited 2010 Apr 27]. Available in: <http://cmr.asm.org/cgi/content/full/20/1/115?view=long&pmid=17223625>
14. Brusola AG, Pemán J, Santos M, Salavert M, Lacruz J, Gobernado M. Disseminated histoplasmosis with hemophagocytic syndrome in a patient with AIDS: description of one case and review of the Spanish literature. Rev Iberoam Micol. 2007; 24: 312-16 [cited 2010 Apr 27]. Available in: <http://www.reviberoammicol.com/2007-24/312316.pdf>
15. Chakrabarti A, Slavin MA. Endemic fungal infections in the Asia-Pacific region. Medical Mycology. 2011; 49: 337-44 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/13693786.2010.551426>
16. Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. Mycoses. 2006; 49(4): 274-82 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0507.2006.01253.x/full>
17. Leimann BQ, Pizzini CV, Muniz MM, Carvalho AP, Monteiro PF, Reis SR, et al. Histoplasmosis in a Brazilian center: clinical forms and laboratory tests. Rev Iberoam Micol. 2006; 22: 141-6 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://reviberoammicol.com/2005-22/141146.pdf>
18. Lindsley Mark D, Holland Heather L. Production and Evaluation of Reagents for Detection of *Histoplasma capsulatum* Antigenuria by Enzyme Immunoassay. Clin and Vaccine Immunol. 2007; 14(6): 700-9 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://cvi.asm.org/cgi/content/abstract/14/6/700>
19. Ashbee HR, Evans EG, Viviani MA, Dupont B, Chryssanthou E, Surmont I, et al. Histoplasmosis in Europe: Report on an epidemiological survey from the European Confederation of Medical Mycology Working Group Medical. Mycology. 2008; 46: 57-65 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/13693780701591481>
20. Gómez J, Hernández MO, Garagoitía AB, Rodríguez JE, Artigao FB. Histoplasmosis diseminada. Am Pediatr. 2006; 63: 249-52 [citado: 27 de abril de 2012]. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1320281>
21. Colombo AL, Tob A, Restrepo A, Telles FQ, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America Medical Mycology [Internet]. 2010 [cited 2011 Mar 03]; 1-14. Available in: <http://informahealthcare.com/doi/full/10.3109/13693786.2011.577821>
22. Fernández Andréu CM. Histoplasmosis en Cuba: Contribución a su diagnóstico, prevención y control [Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias de la Salud]. Ciudad de La Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", 2004.
23. Allandoerfer R, Deepe GS. Infection with *Histoplasma capsulatum*: host-fungus interface. Rev Iberoam Micol. 1998; 15: 256-60 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://www.reviberoammicol.com/1998-15/256260.pdf>

24. Reyes M, Arenas L, Pichardo P. Histoplasmosis cutánea y SIDA. *Gac Med Mex.* 2003; 139(3): 270-5 [citado: 27 de abril de 2012]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2003/gm033j.pdf>
25. Negroni R, Helon SH, López G, Robles AM, Anechavala AI, Bianchi MH. Interrupción de la profilaxis secundaria antifúngica en la histoplasmosis asociada a sida. *Rev Iberoam Micol.* 2004; 21: 75-8 [citado: 27 de abril de 2012]. Disponible en: <http://www.reviberoammicol.com/2004-21/075078.pdf>
26. Rappo U, Beitler JR, Faulhaber JR, Firoz B, Henning JS, Thomas KM, et al. Expanding the horizons of histoplasmosis: disseminated histoplasmosis in a renal transplant patient after a trip to Bangladesh. *Transpl Infect Dis.* 2010; 12: 155-60 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-3062.2009.00466.x/abstract>
27. Kuroski R, Ostapchnuck M. Overview of Histoplasmosis. *Am Fam Phys.* 2002; 66: 2247-52 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://www.aafp.org/afp/2002/1215/p2247.html>
28. Tsuji OV, Rivera TC, Barbabosa IM. Histoplasmosis. Abordaje Terapéutico. *Acta Mex Pediatr.* 2004; 25(6): 349-53 [citado: 27 de abril de 2012]. Disponible en: http://scholar.google.com/cu/scholar?cluster=8718299991006622183&hl=es&as_sdt=0
29. Carrada T. Histoplasmosis diseminada en dos pacientes infectados con VIH. *Med Int Mex.* 2006; 21: 1-7 [citado: 27 de abril de 2012]. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumenMain.cgi?IDARTICULO=6849>
30. Chin J. Control de Enfermedades Trasmisibles. Organización Panamericana de la Salud; 2001.
31. Joklik WK, Willett HP, Amos DB. *Microbiología Médica Zinsser.* México DF: Editorial Panamericana; 2002.
32. Deep GS, Wuthrich M, Klein BS. Progress in vaccination for hystoplasmosis and blastomycosis: coping with cellular immunity. *Med Mycol.* 2006; 43(5): 381-9 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/13693780500245875>
33. Pounder JI, Hausen D, Woods GL. Identification of *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* and *Coccidioides* species by Repetitive-Sequence-Based PCR. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(8): 2977-82.
34. Bennet JC, Plum F. *Tratado de Medicina Interna.* New York: McGraw-Hill Iberoamericana; 2002.
35. Fernández Andréu CM. *Histoplasma capsulatum.* En: Llops HA, Valdés Dapena Vivanco MM, Zuazo SJ. *Microbiología y Parasitología Médica.* Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. pp. 509-15.
36. Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. *Semin Respir Infect.* 2001; 16: 131-40 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0882054601000196>

37. Alonso D, Muñoz J, Letang E, Salvadó E, Cuenca Estrella M, Buitrago MJ, et al. Imported acute histoplasmosis with reumatologic manifestations in Spanish travelers. *J Travel Med.* 2007; 14(5):338-42 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1708-8305.2007.00138.x/pdf>
38. Gurney JW, Conces DJ. Pulmonary histoplasmosis. *Radiology* 1996; 199:297-306 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://radiology.rsna.org/content/199/2/297.full.pdf+html>
39. Sellers TF, Price WN, Newberry WM. An epidemic of erythema multiforme and erythema nodosum caused by histoplasmosis. *Ann Intern Med.* 1965; 62:1244-62 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://www.annals.org/content/62/6/1244.Short>
40. Arteaga Hernández E, Capo V, Terán PF. Micosis oportunistas invasivas en el sida. Un estudio de 211 autopsias. *Rev Iberoam Micol.* 1998; 15: 33-5 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://www.reviberoammicol.com/1998-15/033035.pdf>
41. Parker JD, Sarosi GA, Doto IL, Bailey RE, Tosh FE. 1970. Treatment of chronic pulmonary histoplasmosis. *N Engl J Med.* 283: 225-9.
42. Cassivi SD, Wylam ME. Pulmonar inflammatory myofibroblastic tumor associated with histoplasmosis. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg.* 2006; 5: 514-6 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://icvts.ctsnetjournals.org/cgi/content/full/5/4/514>
43. Woods JP. Knocking on the right door and making a comfortable home: *Histoplasma capsulatum* intracellular pathogenesis. *Curr Op Microbiol.* 2003; 6: 327-31.
44. Pachina G, Kumakawa Z. Histoplasmosis diseminada aguda. Enfoque de manifestaciones cutáneas. *Folia dermatol.* 2004; 15(3):1029-33. [citado: 27 de abril de 2012]. Disponible en: <http://revistas.concytec.gob.pe/pdf/fdp/v15n3/a07v15n3.pdf>
45. Molina AP, González AG, Barreras MR, Barreras MR, Capó V, Caballero SC, Fernández Andréu CM. Histoplasmosis con manifestaciones cutáneas en pacientes VIH/SIDA. *Rev Cubana Med Trop.* 2007; 59(2) [citado: 27 de abril de 2012]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602007000200008&lng=es
46. Megan L, Woods JP. RNA interference-Mediated Silencing of the YPS3 Gene of *Histoplasma capsulatum* Reveals Virulences Defects. *Infec Immun,* 2007; 75(6):2811-7 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://iai.asm.org/cgi/content/full/75/6/2811>
47. Severo LC, Zardo IB, Roesch EW, Hortmann AA. Acute disseminated histoplasmosis in infancy in Brazil: report of a case and review. *Rev Iberoam Micol.* 1998; 15: 48-50 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://www.reviberoammicol.com/1998-15/048050.pdf>
48. Connolly PA, Durkin MM, LeMonte AM, Hackett EJ, Wheat LJ. Detection of *Histoplasma* Antigen by a Quantitative Enzyme Immunoassay. 2007; 14(12): 1587-91 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://cvi.asm.org/cgi/content/full/14/12/1587>
49. Wheat LJ, Frelfeld AG, Klelman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the infections Diseases Society of America. IDSA Guídelinea for

Management of Histoplasmosis. Clin Infect Dis. 2007; 45: 800-25 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://cid.oxfordjournals.org/content/45/7/807.full>

50. Torres M, Díaz H, Herrera T, Sada E. Evaluation of enzyme linked immunosorbent-assay and western blot for diagnosis of histoplasmosis. Rev Invest Clin. 1993; 45(2): 155-60 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?!IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=121185&indexSearch=ID#refine>

51. Martagón-Villamil J, Shrestha N, Sholtis M, Isada CM, Hall GS, Byrne T, et al. Identification of *Histoplasma capsulatum* from culture extracts by real-time PCR. J Clin Microbiol. 2003; 4: 1295-8 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC150317/>

52. Bialek R, Feucht A, Aepinus C, Nübling GJ, Robertson VJ, Knobloch J, et al. Evaluation of Two Nested PCR Assay for Detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in Human Tissue. J Clin Microbiol. 2002; 40(5): 1644-7 [cited 2012 Apr 27]. Available in: <http://jcm.asm.org/cgi/content/full/40/5/1644>

53. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial therapy. 38a. ed. 2008.

54. Murray PR, Rosenthal KS, Pfäuer MA, Microbiología Médica. 5a. ed. Madrid: Elsevier; 2007.

55. Manuel GM, José María GG; Mercedes PC; Fernando AN; Manuel MM; Andrés SA. Histoplasmosis pulmonar crónica en un paciente no inmunodeprimido, residente 10 años antes en una zona endémica. Arch Bronconeumol. 2008; 44(10): 567-70 [citado: 27 de abril de 2012]. Disponible en: http://www.archbronconeumol.org/bronco/ctl_servlet?_f=40&ident=13126837

Recibido: 12 de octubre de 2012.

Aprobado: 4 de diciembre de 2012.

Dr. *Edel García Vega*. Hospital Militar Central "Luis Díaz Soto". Ave. Monumental y Carretera del Asilo. Habana del Este. La Habana, Cuba. Correo electrónico: revistamil@infomed.sld.cu