



Nota

Estado actual de la histoplasmosis diseminada progresiva en pacientes con infección por el VIH en un hospital de tercer nivel en Perú



Omayra Chinchá^{a,*} y Beatriz Bustamante^{a,b}

^a Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas, Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú

^b Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de diciembre de 2019

Aceptado el 26 de octubre de 2021

On-line el 25 de enero de 2022

Palabras clave:

Histoplasma capsulatum

Micosis sistémica

VIH

Perú

Diagnóstico

R E S U M E N

Antecedentes: La histoplasmosis diseminada progresiva (HDP) es una enfermedad endémica en gran parte de Latinoamérica, en especial en pacientes con VIH. Existen pocos reportes sobre esta enfermedad en Perú. **Objetivos:** Describir los hallazgos clínicos, epidemiológicos y micológicos de pacientes con HDP y VIH atendidos en un hospital de tercer nivel.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo para analizar los datos de pacientes con diagnóstico definitivo de infección por VIH y HDP atendidos en el periodo 2000-2019. Para el análisis estadístico de variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central y de dispersión; para las variables cualitativas se usaron frecuencias absolutas y relativas.

Resultados: Se contabilizaron 43 pacientes de sexo masculino con diagnóstico definitivo de HDP y una mediana de edad de 33 años (RIC: 29-38 años); la mediana de los valores de concentración de linfocitos CD₄ fue de 39 células/mm³ (RIC: 20-83 células/mm³). El 86% de los pacientes había nacido en la selva o viajado a ella, el 58,1% consumía alcohol y el 16,1% tenía antecedente de tuberculosis pulmonar. El cultivo tuvo una mejor sensibilidad en el diagnóstico comparado con la histopatología ($p < 0,05$).

Conclusiones: En este estudio los pacientes con infección por VIH y HDP eran adultos jóvenes, de sexo masculino, que habían nacido o viajado a la selva y cuyo valor en sangre de células CD₄ era inferior a 100 células/mm³. Es necesario realizar tamizaje para HDP en pacientes con las características descritas e implementar pruebas diagnósticas rápidas.

© 2021 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Current status of progressive disseminated histoplasmosis in HIV infected patients in a third level hospital in Peru

A B S T R A C T

Keywords:

Histoplasma capsulatum

Systemic mycosis

HIV

Peru

Diagnosis

Background: Progressive disseminated histoplasmosis (PDH) is an endemic disease in most of Latin America, especially among patients with HIV. There are few reports about this disease in Peru.

Aims: To describe the clinical, epidemiological and mycological features of patients with PDH and HIV evaluated in a tertiary hospital.

Methods: A retrospective study to find out the data of patients diagnosed with PDH and HIV in the period 2000–2019 was carried out. For the statistical analysis of quantitative variables, measures of central tendency and dispersion were used; for the qualitative variables, absolute and relative frequencies were used.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Omayra.chincha.l@upch.pe (O. Chinchá).

Results: Forty-three male patients with PDH were diagnosed in the study period, with a median age of 33 years (IQR: 29–38 years) and a median CD₄ lymphocytes count of 39 cells/mm³ (IQR: 20–83 cells/mm³). Eighty six percent of the patients were born or had travelled to the jungle, 58.1% were alcohol users and 16.1% had a history of pulmonary tuberculosis. When compared to histopathology, the culture had a better sensitivity to achieve a diagnosis ($p < 0.05$).

Conclusions: Peruvian patients with PDH and HIV infection were mainly young male adults that were born or had travelled to the jungle, with a CD₄ count below 100 cells/mm³. In patients with the described characteristics it would be advisable to check for PDH. Implementing rapid diagnostic tests is also necessary.

© 2021 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La histoplasmosis es una micosis de distribución mundial^{1–7}, siendo la forma diseminada progresiva (HDP) una enfermedad definitiva de sida^{2,7,8}. En Perú existe poca información sobre esta enfermedad y este estudio es realizado con el fin de conocer las características de esta micosis en pacientes peruanos.

Se revisaron las historias clínicas del periodo 2000–2019 del Hospital Cayetano Heredia, así como las fichas del laboratorio de Micología Clínica del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Fueron considerados para el estudio los historiales de aquellos pacientes con al menos 18 años y diagnóstico definitivo de HDP, definido como aislamiento del hongo en cultivo y/o visualización de las levaduras sugestivas de ser *Histoplasma capsulatum* en las preparaciones histopatológicas de muestras teñidas con hematoxilina-eosina y ácido peryódico de Schiff. Se excluyeron aquellos pacientes con datos clínicos o de laboratorio incompletos. La mortalidad hospitalaria fue definida como el fallecimiento en el periodo de hospitalización.

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) – Humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Para el análisis estadístico de las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central y de dispersión, para las variables cualitativas se usaron frecuencias absolutas y relativas, y se consideró un nivel de significación estadística igual o inferior a 0,05.

De los 60 pacientes con HDP probable, solo 43 cumplieron los criterios de inclusión. Las características clínicas, epidemiológicas, y la mortalidad hospitalaria se muestran en la [tabla 1](#). En relación a los métodos diagnósticos el aislamiento del agente etiológico se obtuvo en 52 muestras de cultivo: médula ósea ($n = 23$), sangre ($n = 7$) y tejido ($n = 22$); además, en 23 histopatologías se observaron levaduras sugestivas de ser *H. capsulatum*. El 86% ($n = 37$) de los pacientes fueron diagnosticados solo por cultivo o por cultivo e histopatología, y el 13,9% ($n = 6$) solo por histopatología. El cultivo tuvo mejor sensibilidad que la histopatología ($p < 0,05$) para el diagnóstico de esta enfermedad y la mediana del tiempo de crecimiento del hongo fue de 13,5 días [RIC: 7–19 días] ([tabla 2](#)).

Las características demográficas y clínico-epidemiológicas de los pacientes del presente estudio no difieren de lo encontrado en otras publicaciones^{5,7,12,15}, donde se destaca el predominio del sexo masculino, ser adulto joven, sufrir inmunosupresión profunda, y presentar fiebre, tos y hepatomegalia^{7,10,20}. Sin embargo, la frecuencia de las lesiones de piel varía entre el 10% y el 64,3% de los pacientes, según países⁷; esto podría ser debido a la respuesta inmune del huésped o las diferencias genéticas de las cepas^{9,12}.

Los lugares donde probablemente los pacientes adquirieron la infección refuerzan la hipótesis de que las áreas endémicas se encuentran en selva con altitudes entre 70 y 1500 m.s.n.m. Otros trabajos peruanos previos describen resultados similares^{13,16}. Las características de estas zonas son favorables para el hábitat del agente etiológico, con un clima tropical o subtropical, lluvias que predisponen a la existencia de suelos húmedos, y presencia de murciélagos^{5,8,20}.

Tabla 1

Características epidemiológicas, clínicas y mortalidad de 43 pacientes con HDP e infección por VIH

Características generales	N (%)	IC-95%
<i>Sexo masculino</i>	43 (100)	[91,8–100]
<i>Edad (mediana) años, RIC</i>	33 [29–38]	
<i>CD₄ células/mm³ (mediana), RIC</i>	39 [20–83]	
<i>Probable lugar de infección</i>		
San Martín	8 (18,6)	[8,4 – 33,4]
Huánuco	8 (18,6)	[8,4 – 33,4]
Loreto	7 (16,3)	[6,8 – 30,7]
Otras ciudades ^a	6 (13,9)	[5,3 – 27,9]
Junín	5 (11,6)	[3,9 – 25,1]
Ucayali	5 (11,6)	[3,9 – 25,1]
Madre de Dios	4 (9,3)	[2,6 – 22,1]
<i>Antecedente (n = 27)</i>		
Consumo de alcohol	18 (58,1)	[39,1 – 75,5]
Tuberculosis pulmonar	5 (16,1)	[5,5 – 33,7]
Ambos	4 (12,9)	[3,6 – 29,8]
<i>Características clínicas</i>		
Tiempo de enfermedad [RIC], días	60 [30–90]	
<i>Signos y síntomas^b</i>		
Fiebre	36 (83,7)	[69,3 – 93,2]
Tos	27 (62,7)	[46,7 – 77]
Hepatomegalia	23 (53,5)	[37,6 – 68,8]
Hipoxemia	20 (46,5)	[31,1 – 62,3]
Pancitopenia	10 (23,2)	[46,7 – 77]
Lesiones de piel	6 (13,4)	[5,3 – 27,9]
<i>Tratamiento (n = 36)</i>		
Anfotericina B	33 (91,6)	[77,5 – 98,2]
Itraconazol	3 (8,4)	[1,7 – 22,5]
<i>Imágenes pulmonares (n = 33)</i>		
Patrón micro nodular	13 (39,4)	[22,9 – 57,8]
Otros	13 (39,4)	[22,9 – 57,8]
Normal	7 (21,1)	[8,9 – 38,9]
<i>Mortalidad hospitalaria</i>	7 (16,3)	[6,8 – 30,7]

RIC: rango intercuartílico.

^a Piura:1, Chiclayo:2, Ayacucho:2, Venezuela:1.

^b Los signos y síntomas no eran mutuamente excluyentes.

Tabla 2

Sensibilidad de las pruebas diagnósticas

Pruebas diagnósticas	Sensibilidad (%)	IC95%
<i>Cultivos</i>		
Médula ósea	23/24 (95,8)	[79,7–99,2]
Sangre	7/8 (87,5)	[52,9–97,7]
Tejido*	22/22 (100)	[85,1–100]
<i>Histopatología</i>	23/27 (85,2)	[67,5–94,1]

* Los tejidos estudiados fueron: ganglio ($n = 10$), intestino ($n = 5$), piel ($n = 3$), mucosa ($n = 3$) y hueso ($n = 1$).

Negroni describió el consumo de alcohol como una vía de supresión de la inmunidad mediada por células, que facilitaría la invasión del hongo, similar al hallazgo en este estudio¹⁵. En relación con el antecedente de tuberculosis en algunos pacientes, se debe recordar que esta infección oportunista es la principal enfermedad definitiva de sida. Sin embargo, en América Latina se reporta un exceso de casos de tuberculosis con cultivo negativo, los cuales podrían

estar enmascarando un diagnóstico de HDP. Por lo tanto, en países endémicos para ambas enfermedades, se deben realizar pruebas diagnósticas adecuadas para cada una de ellas¹⁹.

En este y otros estudios el tiempo de enfermedad con síntomas inespecíficos descrito es de 1 a 2 meses. Esta demora en la sospecha clínica y en el diagnóstico se debe probablemente a la confusión con otras enfermedades oportunistas, lo cual implica un retraso en el tratamiento^{2,7,13,19}.

El fármaco recomendado para una enfermedad fúngica grave en pacientes con sida es anfotericina B en formulación liposomal, pero este fármaco no está disponible en la lista de medicamentos esenciales del país y su coste en las farmacias privadas es elevado. Por esta razón, la mayoría de los pacientes recibió anfotericina B desoxicolato, cuyo uso está asociado a eventos adversos frecuentes⁸. Debido al tipo de estudio, no se pudo obtener información sobre la frecuencia y las características de estos eventos adversos.

La mortalidad global de HDP en pacientes con infección por VIH es alta, y se sitúa en el 39–58%¹. En nuestro estudio solo se pudo calcular la tasa de mortalidad durante la hospitalización (16,3%), pero no las causas del fallecimiento ni el tiempo de tratamiento antifúngico previo. Se presume que las causas de la elevada mortalidad son la inmunodeficiencia grave, la diseminación de la enfermedad con compromiso de varios órganos, la presencia de coinfecciones, que incluyen tuberculosis, y el retraso en acudir a un centro hospitalario donde se haga el diagnóstico de HDP^{6,14,17}.

En Perú, la prueba de detección cuantitativa del antígeno galactamanano de *H. capsulatum* en orina no se encuentra disponible en los centros hospitalarios públicos, por lo que el diagnóstico se realiza mediante el crecimiento del hongo en cultivo a partir de diferentes muestras, o por histopatología con tinciones especiales^{3,16,18}. En nuestro estudio los cultivos de tejidos tuvieron una mejor sensibilidad. En otros estudios realizados en pacientes con infección por el VIH y HDP la sensibilidad de la histopatología varía entre el 78,3% y el 85,1%^{4,8,11,20}, similar al 85,2% encontrado en este estudio. A pesar de la profunda inmunosupresión de los pacientes, las levaduras de *H. capsulatum* no fueron observadas en todas las muestras analizadas, por lo que en estos pacientes el diagnóstico fue realizado por aislamiento del hongo en cultivo. Dos probables razones para estos resultados podrían ser la presencia de otra infección diferente a histoplasmosis o que durante el proceso del corte del tejido las áreas de necrosis (que contienen las levaduras) fueran eliminadas debido a su fragilidad¹⁰. No obstante, la falta de datos completos en las historias clínicas y otras limitaciones del estudio impiden la generalización de los resultados obtenidos.

En conclusión, la HDP de los pacientes de nuestra serie parece presentarse tras la exposición al hongo en regiones de la selva. El diagnóstico es retrasado debido al poco conocimiento sobre esta enfermedad por parte de los profesionales de la salud y a la falta de disponibilidad de pruebas de diagnóstico rápidas. Es indispensable garantizar el acceso al mejor tratamiento recomendado, optimizar el conocimiento clínico sobre esta enfermedad e implementar técnicas rápidas de diagnóstico.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento al personal del laboratorio de micología del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Bibliografía

- Adenis A, Nacher M, Hanf M, Vantilcke V, Boukharia R, Blachet D, et al. HIV-associated histoplasmosis early mortality and incidence trends: from neglect to priority. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3100.
- Adenis A, Aznar C, Couppié P. Histoplasmosis in HIV-infected patients: A review of new developments and remaining gaps. *Curr Trop Med Rep*. 2014;1:119–28.
- Almeida MA, Almeida-Silva F, Guimares AJ, Almeida-Paes R, Zancopé-Oliveira RM. The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. *Int J Infect Dis*. 2019;86:147–56.
- Azar MM, Hage CA. Laboratory diagnostics for histoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2017;55:1612–20.
- 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.
- Damasceno-Escoura AH, Mora DJ, Cardeal AC, Berto-Nascimento JC, Etchebehere RM, de Meneses ACO, et al. Histoplasmosis in HIV-infected patients: Epidemiological, clinical and necropsy data from a Brazilian teaching hospital. *Mycopathologia*. 2020;185:339–46. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-020-00435-y>.
- Daneri A, Arechavala A, Iovannitti C, Mujica M. Histoplasmosis diseminada en pacientes HIV/SIDA Buenos Aires 2009–2014. *Medicina*. 2016;76:332–7.
- Diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV. Washington, D.C.: Pan American Health Organization and World Health Organization; 2020.
- Goldani L, Aquino VR, Lunardi LW, Cunha VS, Santos RP. Two specific strains of *Histoplasma capsulatum* causing mucocutaneous manifestations of histoplasmosis: preliminary analysis of a frequent manifestation of histoplasmosis in southern Brazil. *Mycopathologia*. 2009;167:181–6.
- Guarner J, Brandt M. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:247–80.
- Hage C, Ribes J, Wengenack N, Baddour L, Mackinsey D, Hammoud K, et al. A multicenter evaluation of test for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2011;53:448–54.
- Landaburu F, Cuestas ML, Rubio A, Elías NA, Daneri GL, Veciño C, et al. Genetic diversity of *Histoplasma capsulatum* strains isolated from Argentina based on nucleotide sequence variations in the internal transcribed spacer regions of rDNA. *Mycoses*. 2014;57:299–306.
- Montenegro-Idrogo JJ, Chiappe-Gonzalez A, Vargas-Gonzales R, Arevalo J, Navincopa M, Ticona E. Histoplasmosis diseminada y síndrome hemofagocítico en pacientes VIH: serie de casos en un hospital peruano. *Rev Iberoam Micol*. 2020;37:28–33.
- Nacher M, Adenis A, Mc Donald S, Do Socorro Mendonca Gomes M, Singh S, Lopes Lima I, et al. Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients in South America: A neglected killer continues on its rampage. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2319. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002319>.
- Negroni, Ricardo. Clinical spectrum and treatment of classic histoplasmosis. *Rev Iberoam Micol*. 2000;17:159–67.
- Pérez-Lazo G, Maquera-Afaray J, Mejía CR, Castillo R. Histoplasmosis diseminada e infección por VIH: serie de casos en un hospital peruano. *Rev Chil Infectol*. 2017;34:365–9.
- Samayoa B, Aguirre L, Bonilla O, Medina N, Lau-Bonilla D, Mercado D, et al. The diagnostic laboratory hub: A new health care system reveals the incidence and mortality of tuberculosis, histoplasmosis, and cryptococcosis of PWH in Guatemala. *Open Forum Infect Dis*. 2019;7:ofz534. <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofz534>. Published 2019 Dec 15.
- Scheel C, Gómez B. Diagnostic methods for histoplasmosis: Focus on endemic countries with variable infrastructure levels. *Curr Trop Med Rep*. 2014;1:129–37.
- The neglected histoplasmosis in Latin America group. Disseminated histoplasmosis in Central and South America, the invisible elephant: the lethal blind spot of international health organizations. *AIDS*. 2016; 30:167–170.
- Wheat L, Azar M, Bahr N, Spec A. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am*. 2016;30:207–27.