

BROTE DE HISTOPLASMOSIS AGUDA EN ESCOLARES DE EL MAYAR, ESTADO SUCRE. VENEZUELA

Kassisse Jorge (1), Kassisse Elías (2), Mata Sofía (3), Garrido Liseloth (4),
Mendoza Mireya (5); Agreda Luisa (2), Rodríguez Ysbelice (6), Villarroel Juan (6)

Recibido: 15/10/2016
Aceptado: 10/12/2016

RESUMEN

Introducción: La histoplasmosis es una infección sistémica causada por un hongo dimorfo, *Histoplasma capsulatum*. Crece en suelos que contienen grandes cantidades de excretas tanto de aves como de murciélagos, en las proximidades del suelo de los gallineros y alrededor de árboles que albergan aves y murciélagos, en el interior o alrededor de las cuevas. La aerosolización de las microconidias residentes en estos suelos es la causante de las manifestaciones de la enfermedad. **Objetivo:** Dar a conocer un brote de esta enfermedad relacionado con una actividad de remoción de suelos en espacio abierto. **Método:** Estudio observacional descriptivo de reporte de serie de casos que se inició con la identificación del caso índice. Se realizaron tomas de muestras tanto a los niños del colegio como al personal docente, así como de las fuentes de contagio común. **Resultados:** Se identificaron 7 niños, edad promedio de 11 años, predominantemente del sexo femenino y sin enfermedad predisponente condicionante. El diagnóstico de la enfermedad se realizó por estudio de material clínico (esputo, médula ósea, tejido pulmonar) con coloraciones especiales. Se aisló *Histoplasma capsulatum* del suelo donde estos niños residen y donde se desarrolló la actividad de remoción y rastrillo. Se estimó una tasa de ataque del 58 % con una letalidad del 14 %. **Conclusión:** Se ha realizado el primer reporte para el país de un brote de histoplasmosis en espacio abierto relacionado con remoción y rastrillo de suelo, reconociendo un área de endemidad previamente no determinada.

Palabras clave: Histoplasmosis, brote, terapia, prevención y control.

Outbreak of acute histoplasmosis in schoolchildren from El Mayar, Sucre State, Venezuela.

SUMMARY

Introduction: Histoplasmosis is a systemic infection caused by a dimorphic fungus, *Histoplasma capsulatum*. It grows in soils with the consequent contamination of large amounts of birds and bats excreta, near barn soils and around trees that harbor birds and bats, and also inside or around caves. Aerosolization of microconidia residents in these soils is the cause of the transmission of the disease. **Objective:** To report an outbreak of this disease related to an activity of soil removal in an open space. **Methods:** This is a descriptive observational study of a case series that began with the identification of the index case. Samples were obtained from school children and teachers, as well as from common sources of infection. **Results:** 7 children, predominantly females with an average age of 11 years, with no predisposing disease were included. Diagnosis was performed by special colorations of sputum, bone marrow and lung tissue. *Histoplasma capsulatum* was isolated from the soil where these children reside and where the activity of removal and rake was performed. An attack rate of 58% was estimated with a fatality rate of 14%. **Conclusion:** This was the first report in Venezuela of an outbreak of histoplasmosis in open space associated with soil removal and rake, recognizing an area of endemity previously undetermined.

Keywords: Histoplasmosis outbreak, therapy, prevention and control

INTRODUCCIÓN.

La histoplasmosis es una infección sistémica causada por un hongo dimorfo, *Histoplasma capsulatum*. Este hongo crece en los suelos que contienen grandes cantidades de excretas tanto de aves como de murciélagos. Así mismo puede

ser encontrado en las proximidades del suelo de los gallineros y alrededor de árboles que albergan aves y murciélagos en su interior o en el interior o alrededor de las cuevas (1).

La infección puede ir desde una forma asintomática a una forma de compromiso y severidad que amenace la vida y esto depende fundamentalmente del estado inmunológico del huésped y del tamaño del inóculo (2). Es una micosis de distribución universal; se considera la micosis profunda más endémica con algunas áreas de alta endemidad a nivel mundial y una de las más importantes en Venezuela. Este concepto también ha sido acompañado de un incremento en la morbilidad (3-14)

La infección ocurre por inhalación de las microconidias. En ausencia de compromiso inmunológico usualmente se resuelve con el desarrollo de la inmunidad celular. La disminución de las células T resulta en menor respuesta contra este patógeno incrementando el riesgo de formas más severas y por lo tanto de la mortalidad (15,16). En los pacientes inmunocompetentes las formas más severas y diseminadas generalmente se han asociado a brotes relacionados con remoción de suelos contaminados. En los Estados Unidos hasta el 77 % de los brotes reportados se relacionaron con la aerosolización desde los suelos. La magnitud de la actividad que originó

- (1) Médico rural, Hospital tipo I "Dr. Alberto Musa Yibirin" El Pilar, Estado Sucre.
- (2) Pediatra neumónologo y hematólogo infantil, Hospital "Dr. Santos Aníbal Dominici", Carúpano, Estado Sucre.
- (3) Micólogo, Laboratorio de Micología Médica "Dr. Dante Borelli" del Instituto de Medicina Tropical. Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, Caracas.
- (4) Laboratorio de Anatomía Patológica, Universidad Central de Venezuela, Caracas
- (5) Msc. Laboratorio de Micología del Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Facultad de Medicina de La Universidad Central de Venezuela, Caracas.
- (6) Médico Interno Hospital "Dr. Santos Aníbal Dominici", Carúpano, Estado Sucre.

Trabajo ganador del primer lugar en Las Jornadas Orientales de Pediatría de la SVPP, Octubre 2016

Correspondencia: Dr. Elías Kassisse / Email: ekassisse@gmail.com
Telf:+58 294 3328273, móvil: +58 4265812707

estos aerosoles iba desde formas leves como caminar sobre el terreno contaminado o la instalación de carpas hasta contactos a gran escala como excavaciones o eliminación del follaje en un sitio de descanso de aves (17-22). Los pocos brotes reportados en el país están relacionados de forma exclusiva a visitas a cuevas (23, 24).

El objetivo de este trabajo es dar a conocer el primer brote reportado en este país relacionado con una actividad al aire libre que se inició con la identificación de un caso de histoplasmosis aguda diseminada, lográndose establecer la fuente de contagio común.

MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional descriptivo de reporte de serie de casos que se inició con la identificación del caso índice. La población de El Mayar es una localidad rural del Estado Sucre perteneciente al Municipio Andrés Bello, ubicada 10°32'16.61"N y 63°25'23.61" O de latitud y longitud respectivamente. Su actividad comercial se fundamenta en la cría y venta de aves de corral y la agricultura.

El caso índice fue un niño de 10 años de edad que acudió a la emergencia pediátrica del Hospital General de Carúpano, Estado Sucre, con enfermedad de 2 meses de evolución caracterizada por fiebre diaria, tos predominantemente seca, dificultad respiratoria progresiva y pérdida de peso. Había recibido de forma ambulatoria en dos oportunidades claritromicina y amoxicilina sin mejoría. Se planteó el caso de un escolar con enfermedad pulmonar febril aguda y severa. Por las características clínico-radiológicas se estudió la posibilidad de enfermedad micótica profunda o tuberculosis con componente miliar.

Se realizó una visita a la comunidad de residencia del escolar, se entrevistó tanto al personal docente como a todos los estudiantes que integraban el salón de clases del caso índice, lográndose detectar otro grupo de niños con sintomatología respiratoria y cambios radiológicos similares al caso inicial.

Dado el curso grave y fatal del caso índice se realizó un interrogatorio exhaustivo y se logró determinar que todos los afectados pertenecían a un grupo escolar que había participado en una actividad de recolección de tierra y abono para las macetas del patio del colegio con la finalidad de sembrar algunos árboles posteriormente. De los videos y graficas registrados en los teléfonos celulares de estos niños se pudo constatar que el caso índice fue el que más se identificó con esta actividad.

Se estudiaron además cinco niños integrantes del aula así como a 12 individuos que formaban parte del personal de la Institución Educativa, pero que no habían participado de la actividad de recolección de tierra y abono de forma directa. Tanto al personal del colegio como al resto de los niños no hospitalizados además de registrar las características clínicas y radiológicas se les realizó prueba intradérmica con histoplasmina y toma de muestra de suero para estudio de anticuerpos.

El antígeno utilizado en la intradermoreacción para la histoplasmina fue suministrado por el Laboratorio de Micología del Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit" de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, Caracas. El criterio de positividad para esta prueba consistió en la lectura de una pápula $\geq$ de 5 mm. La determinación de anticuerpos contra antígenos del *Histoplasma capsulatum* spp fueron analizadas por técnica de doble inmunodifusión en gel (ID).

Durante la visita al aérea se tomaron muestras de los suelos de los gallineros así como de la zona del árbol donde se estimó que fue la fuente de contagio común (figura 1), el estudio de estas muestras (10 en total) se realizó en el Laboratorio de Micología Médica "Dr. Dante Borelli" del Instituto de Medicina Tropical, Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, Caracas. El procesamiento se efectuó según el método de Larsh (25).

Las colonias sospechosas de *Histoplasma capsulatum* fueron observadas al microscopio utilizando azul de lactofenol con la finalidad de buscar las formas características del *Histoplasma*.

Posteriormente se sembraron en agar cerebro-corazón a 30 grados para observar la transformación característica de moho a levadura.

El diagnóstico de histoplasmosis diseminada (HD) fue establecido bien sea por la presencia de *Histoplasma* en biopsias de otros órganos extra pulmonares o por el crecimiento del hongo en cultivo de muestras de tejidos extra pulmonares.

RESULTADOS

A partir del caso índice se estudiaron seis pacientes adicionales que fueron hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital General de Carúpano, Estado Sucre. La edad promedio fue de 11 años, 71 % del sexo femenino, 2 tuvieron índice de masa corporal (IMC) < 2 SD para su edad según Z score y sólo en uno la pérdida de peso fue de forma aguda. El síntoma predominante fue la fiebre y de los síntomas respiratorios, la tos seca.

La insuficiencia respiratoria solo estuvo presente en el caso índice (saturación de O₂ $<$ a 94% y gasometría arterial con 70 mmHg. de PO₂ (FIO₂ 21 %). Adicionalmente, este paciente presentaba frecuencias respiratoria y cardiaca elevadas (65 y 165 por minuto respectivamente). La presión arterial se encontraba entre los percentiles 50 y 75. Todos excepto el caso índice estaban en buen estado general con variables hemodinámicas adecuadas.

Los hallazgos de laboratorio más relevantes al ingreso hospitalario fueron los siguientes: El promedio de glóbulos blancos fue de $6170 \pm 1350,85$, 3 pacientes presentaron leucopenia (< 5000 leucocitos por mm³), la hemoglobina (Hb) promedio fue de $11,15 \pm 1,13$ g/dl; 71 % de los niños estaban anémicos (Hb < 12 g/dl), el conteo plaquetario fue de $286.000 \pm 90,49$ células por mm³. Ningún paciente tuvo trombocitopenia inicial.



Figura 1a: muestra del suelo de uno de los gallineros evaluados donde se aisló el hongo. Al fondo se observa la edificación perteneciente al colegio.



Figura 1b: Árbol fuente de contagio común, de la tierra amontonada se aisló *H. capsulatum*. La foto corresponde al caso índice durante la actividad. La foto se reprodujo de uno de los teléfonos celulares de los niños. La imagen es del caso índice, bajo consentimiento de los familiares.

Se encontró hipoalbuminemia en 5 pacientes. La función renal de todos fue normal a su ingreso, y solo en uno las enzimas hepáticas fueron anormales. Los reactantes de fase aguda (Proteína C reactiva y LDH) solo estuvieron alterados en 2 pacientes, siendo uno de ellos el caso índice.

Los hallazgos radiológicos consistieron en lesiones nodulares difusas bilaterales en 5 pacientes, sugestivas de distribución miliar y lesiones nodulares grandes de tipo ganglionar en 2 pacientes (figura 2). A todos los niños se les realizó tomografía de tórax, corroborándose las lesiones nodulares difusas bilaterales sin afectación pleural pero con crecimiento ganglionar, coincidiendo con los hallazgos radiológicos. En 5 pacientes se encontró un patrón difuso y en dos casos, lesiones nodulares aisladas grandes.

A todos los pacientes se les realizó PPD siendo de 0 mm. En ninguno de los casos el estudio de esputo (inducido por nebulizaciones salinas hipertón-

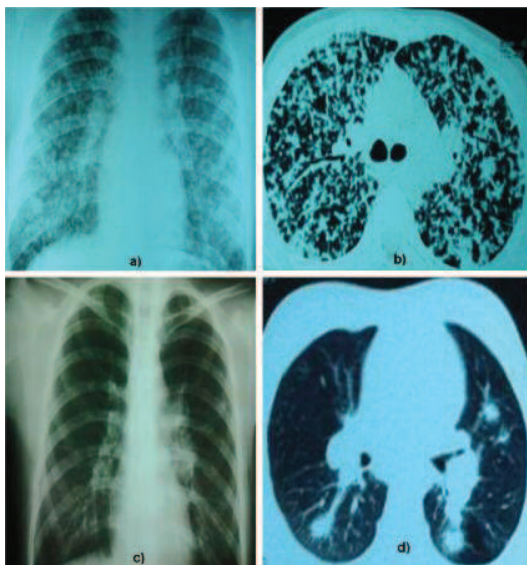


Figura 2: los paneles a-b corresponden al caso índice, afectación difusa miliar nodular bilateral,

Los paneles c-d corresponden a lesiones ganglionares sugestivas de histoplasmosis de dos pacientes distintos

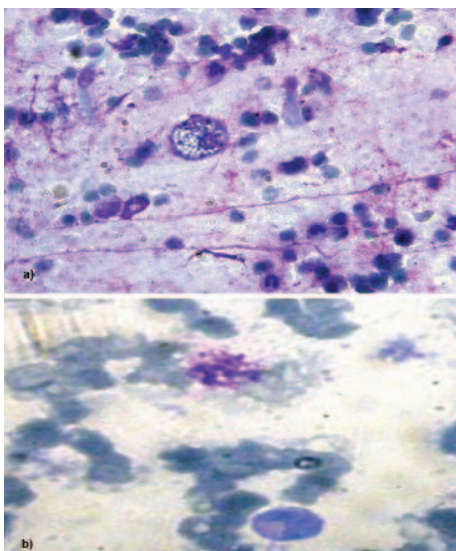


Figura 3: a) muestra de esputo inducido 400X, b) muestra de médula ósea 1000X, ambas coloraciones Giemsa. Se observan macrófagos con elementos intracitoplasmáticos compatibles con histoplasma

nicas al 3%) se detectó bacilos ácido alcohol resistentes y las pruebas para VIH fueron negativas en todos los casos. La citometría de flujo del caso índice no detectó afectación del número total de los linfocitos ni de la relación CD4+ o CD8+.

En cuanto al análisis serológico de estos pacientes se resalta el hecho de que al ingreso fue negativo para todos (el tiempo transcurrido entre la enfermedad y la toma de muestra en todos los casos fue estimado por encima de la quinta a la sexta semana de haberse iniciado los signos clínicos de la enfermedad). La serología se mantuvo negativa en la muestra control (luego de 3 meses de seguimiento) para los seis pacientes restantes, tomando en cuenta que el caso índice falleció previo a este período de tiempo. El estudio de esputo del caso índice demostró la presencia de levaduras intracelulares compatibles con *Histoplasma capsulatum*. Iguales resultados se obtuvieron de los 7 aspirados de médula ósea (Figura 3).

De las muestras obtenidas de los suelos, la proveniente de un gallinero cercano al colegio y de la tierra amontonada alrededor del árbol

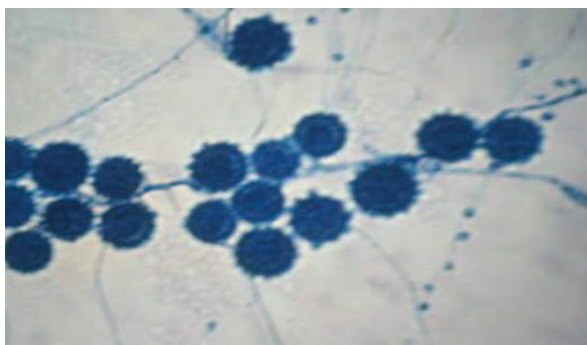


Figura 4: Presencia de macroconidias, redondas espinosas características de *Histoplasma capsulatum*, provenientes de un cultivo a temperatura ambiente de excretas, coloreadas con azul lactofenol. 1000X

descrito como fuente de contagio se aislaron microorganismos compatibles con *Histoplasma capsulatum* (figura 4).

Cinco niños más integraban el salón de clases. Estos niños se encontraban libres de síntomas respiratorios pero en sus radiografías de tórax se lograron observar múltiples calcificaciones difusas bilaterales. En dos de estos la histoplasmina fue positiva con serologías negativas, por lo que se consideraron como individuos con histoplasmosis pulmonar en resolución o resuelta.

Se logró realizar la prueba de intradermoreacción a 10 de las 12 personas que formaban parte del personal de la institución. Esta fue positiva en 6 de ellas (60 %). De la misma forma, el estudio serológico de estos individuos fue negativo y sus estudios radiológicos no evidenciaron afectación alguna.

En el caso índice se comenzó tratamiento con antibióticos de amplio espectro (vancomicina la dosis de 60mg/kg/día + cefotaxima a la dosis de 100 mg/kg/día) mientras se definía el diagnóstico etiológico. Al quinto día de hospitalización se inicia anfotericina B no liposomal a 1mg/kg/día. El paciente presenta deterioro respiratorio progresivo planteándose Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA). Se conecta a ventilación mecánica y fallece con falla multiorgánica a los 5 días.

El estudio pulmonar post mortem permitió observar áreas hemorrágicas difusas severas con formación de membrana hialina y macrófagos alveolares en cuyo interior se observaron formas compatibles con *Histoplasma capsulatum*. (Figura 5)

Al resto de los niños hospitalizados se les administró anfotericina B, calculada de la misma forma que se la descrita anteriormente. En todos ellos se demostró casi una duplicación de las cifras iniciales de creatinina, por lo cual se planteó daño renal secundario a anfotericina, decidiéndose sustituirla por Itraconazol 400 mg/día vía oral. Este tratamiento se cumplió por 6 meses de forma continua con resolución de los cambios radiológicos y restitución de la función renal en todos los casos.

DISCUSIÓN

La infección por *Histoplasma capsulatum* suele ocurrir

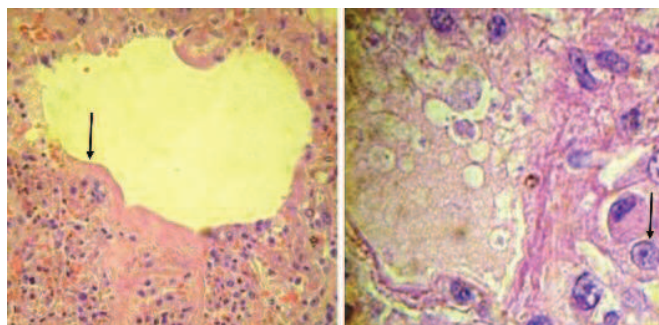


Figura 5: muestra de pulmón postmortem.
a) 200XHE. áreas hemorrágicas con formación de membrana hialina.
b) 400XHE macrófagos alveolares con elementos intracitoplasmáticos compatibles con histoplasma.

por inhalación de las microconidias, las cuales son depositadas en los alveolos y rápidamente se convierten en levaduras que es su forma parasitaria a nivel de los tejidos. Es una micosis cosmopolita con áreas de particular endemicidad. En Latinoamérica las áreas de mayor prevalencia son Venezuela, Ecuador, Brasil, Paraguay, Uruguay y Argentina (3-12). En Venezuela los estudios epidemiológicos utilizando pruebas de intradermoreacción han encontrado prevalencias variables que van desde un 7 hasta un 60 % (26-31).

La severidad de la infección está relacionada con el número de microconidias inhaladas y la respuesta del huésped. Los casos más severos se han reportado en pacientes con VIH, trasplantados, pacientes con enfermedades sistémicas o en edades extremas de la vida (2,32-35). En las situaciones en las cuales el inóculo es de baja intensidad de exposición, en el 90 % de los casos la enfermedad es asintomática sin que nunca sea reconocida como histoplasmosis. Aun en los casos con inóculos masivos (alta intensidad de exposición) muchos individuos presentan histoplasmosis pulmonar aguda sin diseminación. En adultos se ha estimado un caso por cada 200 adultos infectados (35,36).

En los pacientes inmunocompetentes, los casos fatales son extremadamente raros y han sido reportados particularmente durante el desarrollo de brotes. Estos han sido reportados luego de la exposición e inhalación de las microconidias generalmente provenientes de los suelos contaminados con las excretas de aves o murciélagos. La tasa de ataque durante estos brotes va desde un 40 al 50 % siendo la forma pulmonar aguda la manifestación más común. Múltiples han sido los brotes reportados en escolares fundamentalmente relacionados con actividades ecológicas al aire libre, sin visitas a cuevas o en espacios cerrados (37-41)

La tasa de ataque del brote estudiado se considera elevada, ya que más de la mitad de los niños del salón de clases evidenciaron signos y síntomas de la enfermedad. Los factores de riesgo encontrados en este brote coinciden con los reportados en estudios previos, los cuales incluyen a individuos jóvenes que tuvieron proximidad a la fuente de contagio. En éstos casos fue la remoción del suelo contaminado con ratri-

llo y pala permitiendo la dispersión de aerosoles (40-46)

La totalidad de los brotes reportados en el país se han relacionado con visitas a cuevas y por lo tanto a espacios cerrados donde la inhalación de microconidias presentes en el suelo contaminado con excretas de aves y murciélagos es mucho más fácil (23,24). Se considera este reporte como el primero que se informa relacionado con inhalación de estos aerosoles en espacios abiertos.

En el presente brote se logró identificar la fuente de contagio común, así como las condiciones prevalentes en la comunidad relacionadas con la actividad desarrollada. En vista de que se aisló al microorganismo en zonas pertenecientes a la comunidad y específicamente en el suelo de uno de los gallineros que sirve de actividad comercial para la misma, se decidió tratarlo con una solución de formaldehído al 10%. (47,48).

La histoplasmosis aguda diseminada ocurre aproximadamente en 1 de cada 2000 infecciones agudas con un riesgo 10 veces mayor en pacientes inmunosuprimidos o en los extremos de la vida (49,50). Puede desarrollarse como consecuencia de la re exposición al hongo, lo que se considera poco frecuente o como una reactivación de una infección pasada después de varios años de exposición (50-52). Sin embargo también ha sido reportada en huéspedes inmunocompetentes y sin factores de riesgo pero expuestos a gran cantidad de inóculo (38,54-56).

La condición inmunológica del caso índice que desarrolló histoplasmosis diseminada fatal en este estudio se consideró como adecuada, fundamentalmente en lo que se refirió a su inmunidad celular (HIV negativo, subpoblaciones de linfocitos adecuada) por lo que la hipótesis más probable para el desarrollo de esta condición fue la del inóculo masivo. Tal como ha sido descrito en la literatura, la ocurrencia de este caso fatal se presenta durante el desarrollo de un brote (37-41).

Las pruebas serológicas son importantes en el diagnóstico de la enfermedad sobre todo en las formas agudas, recientes o crónicas. Muchas veces éstas son las únicas pruebas con las cuales se puede contar a la hora del diagnóstico por lo práctico de su realización ya que en algunas circunstancias el aislamiento del hongo es imposible, difícil o peligroso de cultivar en laboratorios de diagnósticos rutinarios (57). La fijación del complemento y la ID en gel agar son las pruebas mayormente utilizadas. Estas pruebas generalmente alcanzan un pico de positividad entre las 4 a 6 semanas luego de la exposición y son típicamente negativas en el primer mes de evolución de la enfermedad. (56,57) La ID es una prueba altamente específica para la detección de anticuerpos contra bandas de precipitina para los antígenos H y M pero es de baja sensibilidad principalmente durante las manifestaciones agudas de la enfermedad. (59).

El estudio serológico realizado en esta investigación al personal como a los alumnos de la institución fue negativo, tanto en los que participaron de la actividad así como los evaluados fuera de la actividad ecológica. La explicación a la negatividad del caso índice está sugerida por el nivel de severi-

dad que hace suponer la pobre producción de anticuerpos séricos. Esto pudiera estar apoyado en los resultados reportados de un estudio donde apenas el 7 % de los individuos mostraron anticuerpos contra la banda H (59). La segunda explicación a la negatividad de la ID, en los otros individuos evaluados, sería la de los falsos negativos condicionados por la poca producción de anticuerpos lo cual se pudiera explicar por la posibilidad del efecto prozona. En este caso no se lograron realizar diluciones mayores por los costos implicados.

En los reportes de los brotes ocurridos en el país, la identificación de anticuerpos por ID fue entre un 50 al 70% de los individuos (23,24). Esto no constituye una limitación al reporte realizado aquí, debido a que se determinó la presencia del hongo en las muestras clínicas mediante la observación microscópica con coloraciones especiales.

La histoplasmosis generalmente no es sospechada en la presentación inicial del paciente enfermo y no existen elementos patognomónicos relacionados con la manifestación de la enfermedad, siendo confundida la mayoría de las veces con síntomas secundarios a influenza. Su resolución puede ser auto limitada por lo que no ameritan tratamiento (60-62). La excepción a esta regla es en individuos sanos con reciente exposición en los sitios contaminados por este microorganismo en quienes el tratamiento precoz reduce la duración de la enfermedad y puede prevenir la rara ocurrencia de la histoplasmosis diseminada (62)

En pacientes con enfermedad pulmonar aguda leve, puede haber resolución espontánea pero en las formas más severas y graves con enfermedad difusa, bilateral o en individuos con inmunosupresión usualmente requieren tratamiento con anfotericina B, preferiblemente en su formulación liposomal. Esta debe administrarse por 1 a 2 semanas seguidas de Itraconazol (6-11 mg/kg) hasta completar las 12 semanas. En los casos leves se puede considerar el uso del Itraconazol como droga única (62,63). La terapia con anfotericina B o anfotericina liposomal para las formas graves de histoplasmosis posibilita una curación rápida cuando el diagnóstico es realizado o sospechado oportunamente (64,65)

En la presentación diseminada aguda fatal de este brote, el inicio del medicamento específico se efectuó al quinto día de hospitalización. Sin embargo el desenlace fatal estuvo más relacionado por el efecto inflamatorio local pulmonar como lo demostró la formación de membrana hialina observada en la muestra de tejido pulmonar postmortem, lo cual condicionó la hipoxemia severa y refractaria secundaria al desarrollo del SDRA. De allí la importancia de que el médico tenga un alto índice de sospecha de la enfermedad en aquellos pacientes con manifestaciones respiratorias agudas febriles que se presentan en zonas endémicas.

El resto de los pacientes tratados, fueron considerados como histoplasmosis aguda pulmonar leve a moderada; debido a la severidad experimentada por el caso índice, todos recibieron anfotericina B no liposomal. Como elemento adicional se señala que la totalidad de los pacientes que recibieron

la formulación de anfotericina (desoxicolato) desarrollaron injuria renal aguda como efecto secundario al uso del medicamento. La frecuencia de este efecto colateral en este grupo de pacientes fue mucho mayor que la reportada en otros estudios (66-69). Sin embargo no tuvo impacto en la morbilidad ni dejó secuelas en la función renal de los pacientes. La evolución de los niños evaluados un año después de la presentación de la enfermedad fue satisfactoria.

CONCLUSIONES

Se ha realizado el primer reporte en Venezuela de un brote de histoplasmosis en espacio abierto relacionado con remoción y rastrillo de suelo, por lo que se ha identificado un área de potencial endemicidad. La histoplasmosis es una consideración importante en el diagnóstico diferencial de la enfermedad pulmonar aguda febril sobre todo cuando se reportan factores de riesgos de exposición en áreas endémicas reconocidas o no con anterioridad. Las personas que viven en estas áreas deberían estar alertas sobre la exposición a la aerosolización en los sitios donde los suelos están contaminados con excretas de aves o de murciélagos.

REFERENCIAS

- Jülg B, Elias J, Zahn A, Köppen S, Becker-Gaab C, Bogner JR. Bat-associated histoplasmosis can be transmitted at entrances of bat caves and not only inside the caves. *J Travel Med* 2008;15:133-136.
- Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20:115-132.
- Reyes M, Bobadilla M, Martinez M, Rodriguez G, Maravilla E, Sifuentes J. Relatedness analyses of *Histoplasma capsulatum* isolates from Mexican patients with AIDS-associated histoplasmosis by using histoplasmin electrophoretic profiles and randomly amplified polymorphic DNA patterns. *J Clin Microbiol*. 1999; 37: 1404-1408.
- Bonifaz A, Chang P, Moreno K, Fernandez-Fernandez V, Montes de Oca G, Araiza J. Disseminated cutaneous histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome: Report of 23 cases. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34: 481-486.
- Gutiérrez M, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panamá: A review of 104 cases. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:1199-1202.
- Huber F, Nacher M, Aznar C, Pierre-Demar M, El Guedj M, Vaz T, et al. AIDS-related *Histoplasma capsulatum* infection: 25 years experience of French Guiana. *AIDS*. 2008; 22: 1047-1053.
- Chang M, Taira C, Paniago A, Taira D, Cunha R, Wanke B. Study of 30 cases of histoplasmosis observed in Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007; 49(1): 37-39.
- Mora D, Dos Santos C, Silva-Vergara M. Disseminated histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. *Mycoses*. 2008; 51(2): 136-140.
- Goldman L, Aquino V, Lunardi L, Cunha V, Santos R. 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: 181-186.
- Prado M, Barbosa da S, Laurenti R, Travassos L, Taborda C. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: A review from 1996 to 2006. *Mem. Inst. Oswaldo* 2009; 104(3): 513-521.
- Negroni R, Taborda A, Robies A, Archevala A. Itraconazole in the treatment of histoplasmosis associated with AIDS. *Mycoses*. 1992; 35: 281-287.
- Pietrobon D, Negro-Marquez L, Klistein J, Galindez J, Greca A, Battagliotti C. Disseminated histoplasmosis and AIDS in an Argentine hospital: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 3: 156-159.
- Mata-Essayag S, Colella MT, Roselló A, Hartung C, Landaeta ME, Pérez C et al. Histoplasmosis, a study of 158 cases in Venezuela, 2000-2005. *Medicine* 2008; 4:1-10.
- Chu J, Feudtner C, Heydon K, Walsh T, Zaoutis T. Hospitalizations for endemic mycoses: a population-based national study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:822-825.
- Horwath MC, Fecher RA, Deepe GS Jr. *Histoplasma capsulatum*, lung infection and immunity. *Future Microbiol* 2015; 10:967-975.
- Knox KS, Hage CA. Histoplasmosis. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 3:169-172.
- Benedict K, Mody RK. Epidemiology of Histoplasmosis Outbreaks, United States, 1938-2013. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22(3):370-378.
- Davies SF. Serodiagnosis of histoplasmosis. *Semin Respir Infect*. 1986; 1:9-15.
- Gustafson TL, Kaufman L, Weeks R, Ajello L, Hutcheson RH, Wiener SL et al. Outbreak of acute pulmonary histoplasmosis in members of a wagon train. *Am J Med*. 1981; 71:759-765.
- Tosh FE, Doto IL, D'Alessio DJ, Medeiros AA, Hendricks SL, Chin TD. The second of two epidemics of histoplasmosis resulting from work on the same starling roost. *Am Rev Respir Dis*. 1966; 94:406-413.
- D'Alessio DJ, Heeren RH, Hendricks SL, Ogilvie P, Furcolow ML. A starling roost as the source of urban epidemic histoplasmosis in an area of low incidence. *Am Rev Respir Dis*. 1965; 92:725-731.
- Schlech WF III, Wheat LJ, Ho JL, French ML, Weeks RJ, Kohler RB et al. Recurrent urban histoplasmosis, Indianapolis, Indiana, 1980-1981. *Am J Epidemiol*. 1983; 118:301-312.
- Panizo, M.; 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* 2001; 21(1):30-35
- Suarez J, Torres J, Naranjo L, Torres Viera C. Histoplasmosis asociada a cuevas en Venezuela. *Revista virtual VITAE* 2002. Disponible en: http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_3380.pdf. Fecha de consulta: 19 de agosto de 2016.
- Larsh HW, Hinton A. Efficacy of the flotation method in isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. *J Lab Clin Med* 1953; 41:478-485
- Cermeño J, Cermeño J, Godo G, Hernández I, Orellán Y, Blanco Y et al. Epidemiological study of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis in a suburb of San Félix city, Bolívar state, Venezuela. *Invest. Clin* 2009; 50(2): 213-220
- Cermeño J, Cermeño J, Godo G, Hernández I, Orellán Y, Blanco Y et al. Epidemiological survey of histoplasmine and paracoccidiodine skin reactivity in an agricultural area in Bolivar state, Venezuela. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19(2): 189-193.
- Cermeño J, Hernández I, Godoy G, Cabello I, Cermeño J, Orellán Y, et al. Casuística de las micosis en el Hospital Universitario "Ruiz y Páez". Ciudad Bolívar, Venezuela, 2002. *Invest. Clín*. 2005; 46(1): 37-42
- Albornoz M, Albornoz R. Estudio de la sensibilidad específica

- en residentes de un área endémica a la Paracoccidioidomicosis en Venezuela. *Mycopathol Mycol Appl* 1971; 45(2): 65-75.
30. Mirt J, Mirt S. Estudio de la Paracoccidioidomicosis en el estado Falcón. Venezuela. Casos clínicos y encuesta epidemiológica con paracoccidioidina en un área endémica. *Bol Inf Las Micosis en Venezuela* 1986; (4): 16-17
31. Alborno M. Pruebas cutáneas en el estudio de la hipersensibilidad retardada. *Bol Inf Las Micosis en Venezuela* 1990; 16: 16-20.
32. Goodwin RA, Des Prez RM. Pathogenesis and clinical spectrum of histoplasmosis. *South Med J* 1973; 66:13-25.
33. Tobon AM, Agudelo CA, Rosero DS, Restrepo A. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73:576-582
34. Fischer GB, Mocelin H, Severo CB, Severo LC. Histoplasmosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10:172-177.
35. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol* 2010; 36:1-53.
36. Bonnet D, Nguyen G, De Pina J, Morillon M. Histoplasmosis pulmonaire américaine. Étude prospective chez 232 militaires ayant effectué un séjour de 2 ans en Guyane. *Med Trop* 2002; 62:33-38.
37. Brodsky AL, Gregg MB, Loewenstein MS, Kaufman L, Mallison GF. Outbreak of histoplasmosis associated with the 1970 Earth Day activities. *Am J Med.* 1973; 54:333-342
38. Wheat LJ, Slama TG, Eitzen HE, Kohler RB, French ML, Biesecker JL. A large urban outbreak of histoplasmosis: clinical features. *Ann Intern Med.* 1981; 94:331-337.
39. D'Alessio DJ, Heeren RH, Hendricks SL, Ogilvie P, Furcolow ML. A starling roost as the source of urban epidemic histoplasmosis in an area of low incidence. *Am Rev Respir Dis.* 1965; 92:725-731.
40. Ward JI, Weeks M, Allen D. Acute histoplasmosis: clinical, epidemiologic and serologic findings of an outbreak associated with exposure to a fallen tree. *Am J Med.* 1979; 66:587-595.
41. Morgan J, Cano MV, Feikin D. A large outbreak of histoplasmosis among American travelers associated with a hotel in Acapulco, Mexico, spring 2001. *Am J Trop Med Hyg.* 2003; 69:663-669
42. Larrabee WF, Ajello L, Kaufman L. An epidemic of histoplasmosis on the Isthmus of Panama. *Am J Trop Med Hyg.* 1978; 27:281-285.
43. Chamany S, Mirza S, Flemin J, Howell J, Lenhart S, Mortimer V et al. Large histoplasmosis outbreak among high school students in Indiana, 2001. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 909-914
44. Brodsky AL, Gregg MB, Loewenstein MS, Kaufman L, Mallison GF. Outbreak of histoplasmosis associated with the 1970 Earth Day activities. *Am J Med.* 1973; 54:333-342.
45. Panackal AA, Hajjeh RA, Cetron MS, Warnock DW. Fungal infections among returning travelers. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1088-1095.
46. McKinsey DS, McKinsey JP. Pulmonary histoplasmosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32:735-744.
47. Campbell C. Histoplasma outbreaks: recommendation for mandatory treatment of known microfoci of *H. capsulatum* in soils. *Chest* 1980; 77:6-7.
48. Bartlett P, Weeks R, Ajello L. Decontamination of a *Histoplasma capsulatum* infested bird roost in Illinois. *Arch Environm Health* 1982; 37:221-223.
49. Sathapatayavongs B, Batteiger BE, Wheat J. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis during two large urban outbreaks. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62(5):263-270.
50. Wheat LJ, Slama TG, Norton JA. Risk factors for disseminated or fatal histoplasmosis. Analysis of a large urban outbreak. *Ann Intern Med* 1982; 96(2): 159-163
51. George Jr DS. *Histoplasma capsulatum*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editores. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7a edición. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010. pp 3305-3318.
52. Ohji G, Kikuchi K, Inoue K, Imoto K, Yamamoto S, Hosokawa N et al. Progressive disseminated histoplasmosis in an immunocompetent patient as an under recognized imported mycosis in Japan. *J Infect Chemother.* 2010; 16:443-445.
53. Desmet P, Vogelaers D, Afschrift M. Progressive disseminated histoplasmosis 10 years after return out of Africa in an immunocompetent host. *Acta Clin Belg.* 2004; 59:274-278.
54. Subramanian S, Abraham OC, Rupali P, Zachariah C, Mathews MS, Mathai D. Disseminated Histoplasmosis J Assoc Physicians India 2005; 53:185-189
55. Cormier P, Perez N, Blanchet D, Couppié P, Carme B, Aznar B. Fatal histoplasmosis in a non-HIV patient in French Guiana. *Journal de Mycologie Médicale* 2012; 22: 189-191
56. Agarwal P, Capoor MR, Singh M, Gupta A, Chhakchhuak A, Debatta P. An unusual presentation of disseminated Histoplasmosis: Case Report and Review of Pediatric Immunocompetent Patients from India. *Mycopathologia.* 2015; 180:359-364.
57. Crump JA, Corder JR, Menshaw NG, Barth Reller L. Development implementation, and impact of acceptability criteria for serologic tests for infectious diseases. *J Clin Microbiol* 2004; 42:881-883.
58. Guimarães. A, Nosanchuk J, Zancopé R. Diagnosis of histoplasmosis *Braz J Microbiol.* 2006; 1: 1-13.
59. Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. *Semin Respir Infect* 2001; 16(2): 131-140.
60. Saliba A, Beatty OA. Pulmonary histoplasmosis, importance of diagnostic methods, with report of an early case. *JAMA* 1960; 173:902-904.
61. Troy E, Doukoure B, Diomande M, Kouakou-Lohoues MJ, N'Dah KJ, Abouna AD. Histoplasmosis surrénalienne chez un sujet immunocompétent. À propos d'une observation en Côte d'Ivoire. *J Mycol Med* 2010; 20:124-127.
62. Bourgeois N, Douard-Enault C, Reynes J, Lechiche C, Basset D, Rispail P, et al. Seven imported histoplasmosis cases due to *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*: from few weeks to more than three decades asymptomatic period. *J Mycol Med* 2011; 21:19-23.
63. Wheat L, Azar M, Bahr N, Spec A, Relich R, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;1:207-227
64. González ZI, Vargas YR, Velasco CO, Taylor ML. Histoplasmosis. *Rev Fac Med UNAM.* 1998; 41: 12-15
65. Vázquez TO, Campos RT, Martínez BI. Histoplasmosis. Abordaje terapéutico. *Acta Pediatr Mex.* 2004; 25: 349-353.
66. Wingard JR, Kubilis P, Lee L. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 1999; 12: 1402-1407.
67. Bates DW, Su L, Yu DT. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis.* 2001; 3:686-693.
68. Harbarth S, Burke JP, Lloyd JF. Clinical and economic outcomes of conventional amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Clin Infect Dis.* 2002; 35:120-127
69. Hamill R. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs.* 2013; 9:919-934.