



2018

Carrera de Posgrado de especialización en Clínica médica
Universidad Nacional de Rosario

**“ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE CASOS
CONFIRMADOS DE HISTOPLASMOSIS EN UN
HOSPITAL DE 3° NIVEL DE COMPLEJIDAD, DE LA
CIUDAD DE ROSARIO”**

AUTORA:
Luisina Caliani

TUTORA:
Dra Mariana Lagrutta

Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe

Índice:

Resumen.....Página 2

Introducción.....Página 4

Objetivos.....Página 6

Material y métodos.....Página 6

Resultados descriptivos.....Página 9

Resultados analíticos.....Página 16

Discusión.....Página 18

Conclusión.....Página 22

Referencias bibliográficas.....Página 23

Anexo1.....Página 25

Anexo2.....Página 26

Resumen:

La histoplasmosis representa una entidad de etiología infecciosa causada por el hongo *Histoplasma spp.* Perteneciente al reino fungi. Si bien es un germen primario se encuentra fuertemente ligado a huéspedes inmunodeprimidos y constituye la segunda micosis sistémica en orden de frecuencia en pacientes con HIV en la Argentina³.

- *Objetivos:* caracterizar el perfil clínico, analítico y evolutivo de la histoplasmosis en pacientes pertenecientes al Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario. Describir la metodología diagnóstica utilizada, el tiempo al diagnóstico y evaluar probable asociación entre manifestaciones clínicas/analíticas y la evolución de los pacientes.

- *Material y método:* se realizó un trabajo retrospectivo y descriptivo de casos confirmados de histoplasmosis, partiendo de un listado de cultivos positivos obtenidos en la cátedra de Micología de la institución antes nombrada. Definimos como criterio de inclusión: todas las historias clínicas completas (tanto de internación como de consultorio externo) de casos confirmados de histoplasmosis en pacientes adultos, y excluimos carpetas clínicas incompletas o inexistentes en el archivo del hospital. Luego recabamos datos demográficos y clínico-epidemiológicos de los pacientes, los cuales volcamos a una base de datos confeccionada previamente. El período de observación estuvo comprendido entre el año 2010 y el año 2018. El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS versión 23 en forma de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas; y media, \pm DS para las cuantitativas. Se realizaron también curvas ROC para identificar puntos de corte para calcular riesgos y sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

- *Resultados:* Se recabaron 30 expedientes, a partir de un listado inicial de 38 que presentaron cultivos positivos para *Histoplasma capsulatum*. La mayoría, además de pertenecer al sexo masculino, tenían antecedente de infección por HIV o algún grado de inmunosupresión. El rango etario afectado con mayor frecuencia estuvo comprendido entre los 30 y 49 años. Entre los síntomas de presentación más frecuentes nombramos: fiebre, astenia, lesiones cutáneas, manifestaciones respiratorias y hepatoesplenomegalia. Respecto a las alteraciones de laboratorio: todos presentaron algún tipo de citopenia (anemia en su mayoría), y alteraciones en el hepatograma. Todos tuvieron velocidad de eritrosedimentación elevada. Se constató compromiso intersticial bilateral en radiografías y tomografías, y hepato/esplenomegalia en ecografías entre los hallazgos más frecuentes. En todos los casos el diagnóstico se realizó a partir del análisis micológico, destacando con mayor frecuencia el aislamiento del germen en muestras de lesiones de piel, y en menor medida lavado bronquioalveolar. Todos los pacientes recibieron tratamiento con anfotericina B liposomal, excepto 1 de ellos que realizó tratamiento de inicio con itraconazol (fármaco utilizado para tratamiento de mantenimiento), y no requirió ser modificado por efectos adversos.

El tiempo de internación estuvo comprendido entre los 0 y los 51 días. Respecto a la morbi-mortalidad por histoplasmosis, en nuestra serie, el 20% de los pacientes (N=6) fallecieron hacia el

final de la internación, 10% (N=3) de causa atribuible a histoplasmosis, y 10% (N=3) en probable relación a la misma; 4 pacientes presentaron secuelas y se documentaron recaídas de la enfermedad también en 4 pacientes. En cuanto a los resultados analíticos valoramos los resultados de hemoglobina (Hb) de los pacientes y constatamos relación estadísticamente significativa con compromiso de tipo sistémico de la enfermedad. En cuanto a la mortalidad de la serie comprobamos que los valores de albumina por debajo de lo normal se relacionaban con el fallecimiento hacia el final de la internación, detectando hipoalbuminemia marcada en los pacientes que se murieron (valor medio: 1,78 +/-0,10 g/dL), destacando también en estos pacientes niveles de LDH significativamente mayores y severa inmunosupresión (determinada por un recuento menor de 17 CD4) respecto a los sobrevivientes de la serie.

- *Conclusión:* En la realización de este trabajo confirmamos que todos los pacientes presentaron estados inmunológicos deficientes; y pudimos observar características descriptivas relevantes de la enfermedad. El conocimiento de las características clínicas y pronósticas de la enfermedad son la base de la sospecha clínica, lo que resulta fundamental para lograr la confirmación etiológica e instaurar el tratamiento de forma oportuna.

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una infección micótica producida por *Histoplasma capsulatum*, hongo que se comporta como un parásito intracelular obligado, y presenta un dimorfismo térmico que le otorga cierta particularidad. Esta entidad no es transmisible de persona a persona, y se adquiere tras la inhalación de conidias afectando inicialmente al tejido pulmonar, a partir del cual puede diseminarse causando infección severa con importante morbi-mortalidad asociada.

A nivel global se estima que las enfermedades fúngicas matan a más de 1.5 millones de personas y afectan a más de mil millones, teniendo en cuenta que la mayoría de estas muertes pueden evitarse con la realización de diagnóstico precoz y la administración de tratamiento efectivo y oportuno. Existe una incidencia anual de histoplasmosis confirmada a nivel mundial de 500.000 casos/año¹.

Como describe la literatura, esta patología es endémica principalmente en Centro América comprometiendo zonas de EEUU (central y centro sur), África, América Latina (zonas de Brasil y Argentina) y Puerto Rico, registrándose la tasa de incidencia más elevada en América y África².

En nuestro país; la mayoría de los casos notificados corresponden a la región conocida como la pampa húmeda que incluye: Buenos Aires, Entre Ríos, sur y centro de Santa Fe, Sur-este de Córdoba y este de La Pampa^{3, 4}. Presenta un patrón de distribución que compromete fundamentalmente zonas con climas templados, húmedos y temperaturas medias de 15-20°C⁴.

Entre los factores de riesgo inherentes a esta infección destaca: la edad (menor de 2 y mayor de 54), sexo masculino y fundamentalmente el estado inmunológico, sobre todo asociación con HIV y bajo recuento de CD4².

Considerando las manifestaciones clínicas más relevantes, la bibliografía propone una clasificación según la localización y divide a la histoplasmosis en LOCAL cuando la infección se encuentra limitada al tejido pulmonar y ocasiona síntomas respiratorios (tos, expectoración, disnea entre los más frecuentes) y DISEMINADA cuando se extiende y compromete otros órganos a distancia además del tejido pulmonar⁵.

El diagnóstico oportuno y el tratamiento de esta entidad representan un desafío para la medicina ya que las pruebas complementarias rápidas y sensibles no siempre están disponibles y en la mayoría de los casos los síntomas son inespecíficos lo que hace que los huéspedes no consulten o lo hagan cuando la enfermedad se encuentra diseminada siendo esta etapa más difícil de erradicar¹.

Respecto al tratamiento, las bibliografías analizadas coinciden en dos fases terapéuticas: “de inicio” con Anfotericina B liposomal (desaconsejan el uso de Anfotericina B desoxicolato por la gran cantidad de efectos adversos) y “de mantenimiento” con itraconazol como fármacos de primera elección, siendo el fluconazol un fármaco de 2da línea con eficacia moderada^{5, 6}.

Está comprobado que el pronóstico de la Histoplasmosis se encuentra influenciado por varios factores como por ejemplo la edad, el compromiso sistémico y la tardanza en el inicio del tratamiento. Si bien es una patología fuertemente ligada a la inmunosupresión por HIV, también representa una entidad importante a considerar en pacientes con déficit inmunológico por otra causa. Al no tratarse de una infección de sospecha rápida, la instauración del tratamiento generalmente presenta una cierta demora que modifica el pronóstico y evolución de la enfermedad⁷.

Considerando la escasa bibliografía respecto a Histoplasmosis en nuestro medio, y teniendo en cuenta que el conocimiento de la enfermedad es la mejor herramienta para su rápida sospecha y diagnóstico hemos confeccionado este trabajo retrospectivo a fin de dilucidar probables datos clínicos, analíticos y epidemiológicos de relevancia en pacientes que presentaron la enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivos descriptivos:

- Describir el tipo de histoplasmosis más frecuente, detallar las características demográficas, signo-sintomatología más frecuente, el tiempo de retraso en el diagnóstico, y la metodología utilizada en cada caso
- Evaluar el comportamiento evolutivo de los casos confirmados de histoplasmosis en nuestro hospital.
- Analizar el estado inmunológico de los pacientes al momento del diagnóstico de histoplasmosis. Determinar en qué porcentaje la histoplasmosis se presenta como la primera enfermedad oportunista en pacientes coinfectados con HIV.

Objetivos analíticos:

- Analizar las posibles asociaciones entre algunas características relevantes de los pacientes y el tipo de presentación de la enfermedad.
- Detallar probables datos clínicos y/o hallazgos de laboratorios que se relacionen con fallecimiento o aparición de secuelas por histoplasmosis.

MATERIAL Y MÉTODO

El diseño corresponde al de un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico, realizado en un hospital de 3er nivel de complejidad como lo es el Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, (Provincia de Santa Fe, Argentina).

El periodo de análisis se encuentra comprendido entre los años 2010 a 2018.

Criterios de inclusión y exclusión:

- ✓ Criterio de inclusión: todas las historias clínicas completas de “casos confirmados” de histoplasmosis en pacientes mayores de 18 años⁸.
- ✓ Criterios de exclusión: datos incompletos en las historias clínicas o imposibilidad de acceder a la misma.

Obtención de los datos:

Solicitamos al servicio de Micología de nuestro Hospital un listado de casos confirmados de *Histoplasma Capsulatum* a partir de su propia base de datos de cultivos positivos a dicho germen. Posteriormente el listado de cultivos confirmados fue cotejado con los números de historias clínicas de los pacientes solicitados al Servicio de Estadística del Hospital y así tuvimos acceso a las mismas en la sección de Archivos del hospital.

A partir de los casos definidos se encontraron 38 pacientes con cultivos positivos para *Histoplasma capsulatum*, de los cuales pudimos incorporar al presente estudio solo 30, dado que no fueron localizadas 8 historias clínicas en los archivos del Hospital Centenario. Es posible que alguno de estos expedientes se extraviara con las modificaciones sufridas en el archivo de la institución entre los años comprendidos entre 2011-2013, lo que ocasiona un sesgo de error en el N total de los casos confirmados de esta patología.

Variables utilizadas:

Se utilizó una ficha estandarizada, confeccionada previamente, donde se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, datos demográficos, ocupación, antecedentes patológicos, hábitos tóxicos, antecedente de HIV (CD4-TARV), presencia de infección oportunista concomitante/previa, motivo de consulta, síntomas asociados, hallazgos relevantes del examen físico, datos de laboratorio, imágenes, cultivos, tratamiento instaurado, efectos adversos, seguimiento y aparición de complicaciones/recaídas, estado al alta.

Análisis estadístico:

Los datos fueron ordenados y analizados con el programa IBM SPSS versión 23.

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes; y las variables cuantitativas se expresaron como media, \pm DS.

La comparación de variables cualitativas se llevó a cabo con la prueba de chi cuadrado o test de Fisher según corresponda, y la comparación de variables cuantitativas mediante pruebas no paramétricas de Mann-Whitney.

Además confeccionamos curvas ROC y definimos puntos de corte para calcular riesgos y valores predictivos.

Se calcularon en base a los puntos de corte obtenidos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo según las siguientes fórmulas:

- Sensibilidad = verdaderos positivos / (verdaderos positivos + falsos negativos).
- Especificidad = verdaderos negativos / (verdaderos negativos + falsos negativos).
- Valor Predictivo Positivo (VPP) = verdaderos positivos / (verdaderos positivos + falsos positivos).
- Valor Predictivo Negativo (VPN) = verdaderos negativos / (verdaderos negativos + falsos negativos).

En todos los casos se consideraron significativas las diferencias cuyo valor de p asociado a la prueba de contraste sea $\leq 0,05$. El riesgo se calculó utilizando la medida de OR con IC 95%.

Definiciones importantes:

Para la realización de este estudio incorporamos los siguientes términos:

- ✓ Histoplasmosis local: enfermedad limitada al tejido pulmonar⁵.
- ✓ Histoplasmosis diseminada: enfermedad con compromiso pulmonar y a distancia (Ej: compromiso cutáneo, hepático, hematológico, etc)⁵.
- ✓ Enfermedad oportunista: infección causada por un organismo que, por lo general, no causa enfermedad. Las infecciones oportunistas se presentan en las personas con sistemas inmunitarios debilitados²⁰.
- ✓ Astenia: Debilidad o fatiga generalizada que dificulta o impide a una persona realizar tareas que en condiciones normales hace fácilmente.
- ✓ Hiporexia: Disminución parcial del apetito sin causa aparente que lo justifique.
- ✓ Anemia: La anemia se define como una disminución en la concentración de la hemoglobina²³. Puntos de corte para nuestro laboratorio: Hemoglobina 11-16 mg/dl, Hematocrito 35-50%.
- ✓ Zonas de endemnicidad: área geográfica delimitada dentro de la cual una enfermedad presenta alta prevalencia²⁷.
- ✓ Cumplimiento regular de Tratamiento antiretroviral (TARV): se define como: tomar la medicación de acuerdo con la dosificación del programa prescrito; y la persistencia, tomar la medicación a lo largo del tiempo, según los datos recabados en la historia clínica²⁹.
- ✓ Muerte “atribuible” a histoplasmosis: muerte provocada por histoplasmosis confirmada sin otra etiología asociada que pudiese ocasionar el desenlace según los datos recabados en la historia clínica y la evaluación del médico tratante.
- ✓ Muerte “probablemente atribuible” a histoplasmosis: muerte que acontece bajo el diagnóstico confirmado de histoplasmosis y algún otro agente etiológico desarrollado simultáneamente que ocasione el desenlace según los datos recabados en la historia clínica y la evaluación del médico tratante.
- ✓ Secuelas por Histoplasmosis: deficiencia orgánica que se presenta posterior a infección por histoplasmosis, ya sea por afección del órgano en sí, o como resultado de la exéresis de la pieza quirúrgica para biopsia, con la confirmación positiva para dicho germen⁶.

RESULTADOS

Resultados descriptivos:

A partir del análisis retrospectivo de treinta historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmado de histoplasmosis, 29 pacientes fueron estudiados bajo la modalidad de internación (96,66%).

19 pacientes (63,3%) eran varones y 11 (36,7%) mujeres, con rango etario comprendido entre 24 y 63 años. Media de 42,07 (+/- 9,6) años. (Gráficos 1 y 2).

Gráfico 1: Edad en grupos

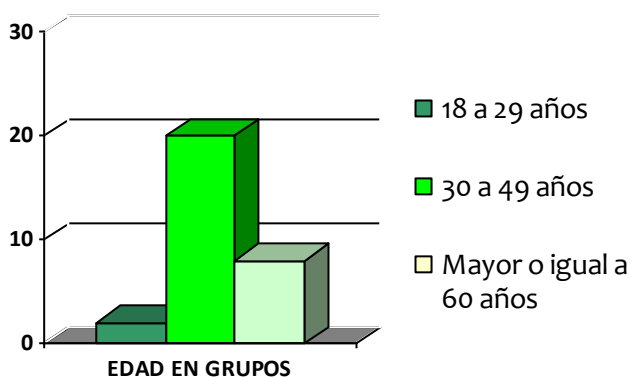
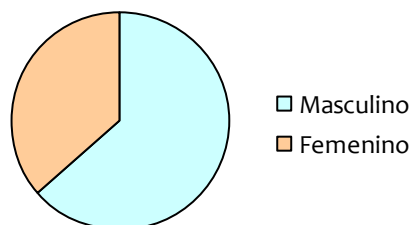
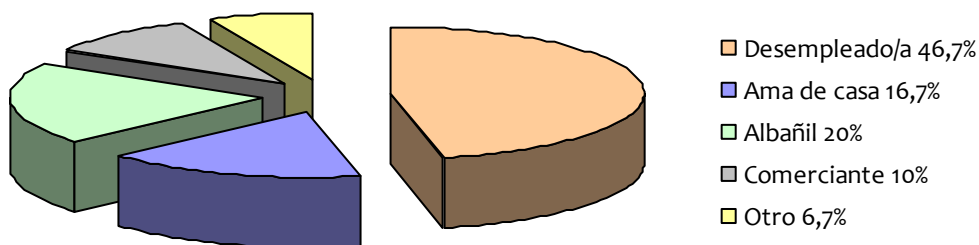


Gráfico2: División por sexo



El 70% (N=21) del total pertenecientes a la ciudad de Rosario, el 30% (N=9) restante de ciudades próximas (Por ejemplo: Funes, Amstrong y Cañada de Gómez). Respecto a la ocupación laboral, gran parte se encontraban desempleados al momento del diagnóstico de histoplasmosis, sin discriminación por sexo (Gráfico 3).

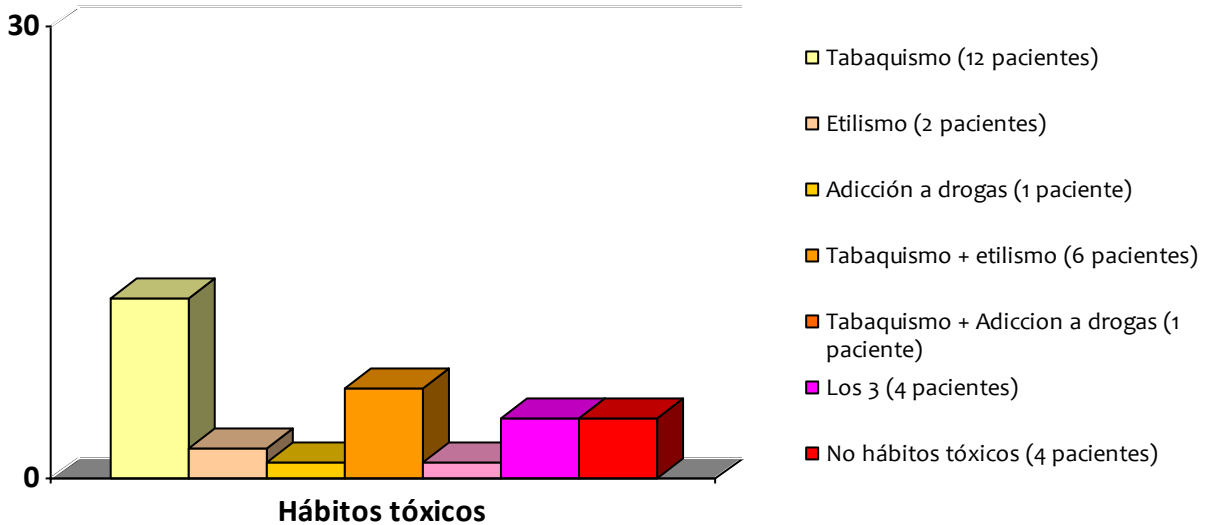
Gráfico 3: Tipos de empleo



Detectamos la presencia de antecedentes patológicos como: diabetes, hipertensión arterial, dislipemia y depresión entre los más relevantes. 9 de los 30 pacientes presentaban alguno de ellos.

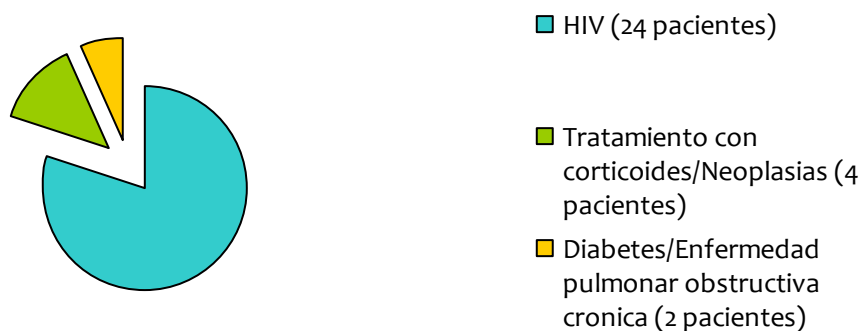
Respecto al consumo de hábitos tóxicos (tabaquismo, etilismo y adicción a drogas ilícitas) detectamos que el 86,7% del total (N=26) los presentaban, destacando alta prevalencia de tabaquismo y etilismo (Gráfico 4).

Gráfico 4: Hábitos tóxicos



Analizamos la presencia de algún grado de déficit inmunológico en la población en estudio, y detectamos 24 pacientes infectados con HIV, pero también 6 pacientes que no tenían HIV sino alguna deficiencia inmunológica diferente. Uno de ellos con diagnóstico de cáncer de pulmón, tres inmunosuprimidos por tratamiento con corticoides a largo plazo, y dos pacientes diabéticos, uno de los cuales además presentaba antecedente de EPOC con exacerbaciones frecuentes de su enfermedad de base. (Gráfico 5).

Gráfico 5: Tipos de inmunosupresión



De los pacientes con HIV, sólo en tres el diagnóstico fue simultáneo a Histoplasmosis.

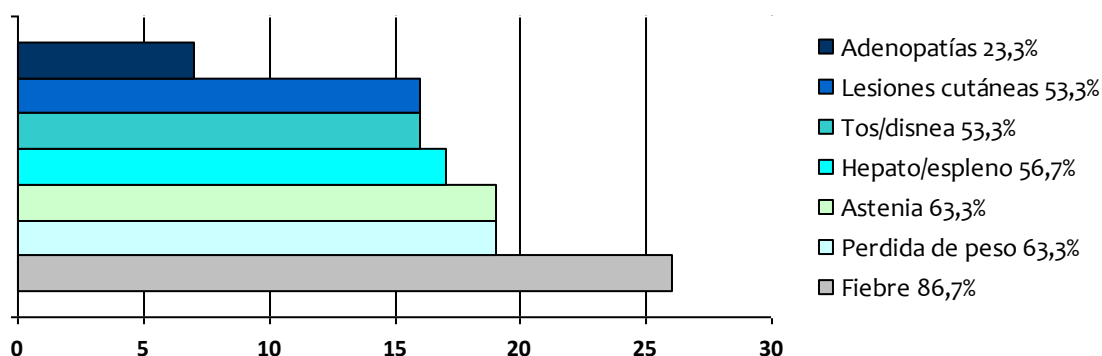
El 56,7% de los pacientes con HIV (N=17) ya realizaban TARV (terapia antirretroviral); y de ellos solo 3 pacientes lo cumplían de forma regular.

Respecto al recuento de CD4 al momento del diagnóstico de histoplasmosis la media fue de 47,5 (+/- 63,10) cel/mm3.

Seis de los pacientes con HIV ya habían presentado otra enfermedad oportunista previa, (tuberculosis la más frecuente). En 18 pacientes con antecedente de HIV de la serie la histoplasmosis fue la primera enfermedad oportunista.

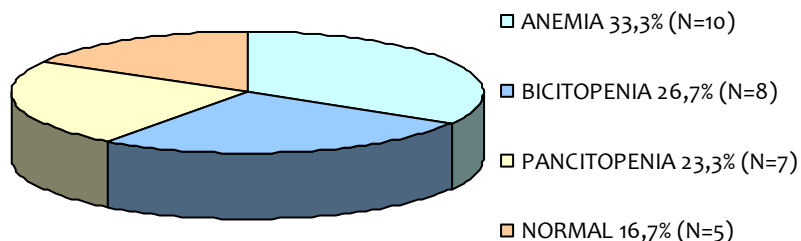
La signo-sintomatología de presentación fue inespecífica en la totalidad de los pacientes; y en más de la mitad de los casos se detectó "hepatomegalia o esplenomegalia" al examen físico (Gráfico 6).

Gráfico 6: Signo sintomatología más frecuente



Respecto a los exámenes complementarios se constató la presencia de citopenias en el 83,3% de los pacientes (N=25). La mayoría presentó anemia (N=10), con un valor medio de hemoglobina de 8,20 (+/- 2,34) mg/dl, con rango entre 5 y 14,10 mg/dL; y valor medio de hematocrito de 25.93 (+/-6) %, con rango entre 14 y 42% (Gráfico 7).

Gráfico 7: Tipos de citopenias



Trece de 30 pacientes analizados, presentaron elevación de transaminasas y/o enzimas de colestasis; 20% de ellos (N=6) presentaron ambos parámetros alterados.

Detectamos Velocidad de eritrosedimentación (VES) aumentada en todos los pacientes, con valor medio de 98.03 (+/-16.82) mm/1er hora, con rango entre 74 y 13 mm/1er hora.

Como parámetros de información nutricional consideramos la Albumina y proteínas totales, 9 pacientes presentaban ambos parámetros por debajo del valor normal. El valor medio de Albumina fue de 2,72 (+/- 0,638) g/dL.

Otro parámetro de laboratorio analizado fue el valor de LDH, en todos los casos superó el valor normal. Detectando una media de 890,33 UI/L. (Rango entre 452 y 4523).

En los exámenes imagenológicos evaluados los hallazgos más frecuentes fueron: Radiografías de tórax (27 de 30 analizadas): compromiso intersticial bilateral; Ecografías abdominales: hepato/esplenomegalia (25 de 30 analizadas). Tomografías de tórax/abdomen: refuerzo pulmonar intersticial asociado a adenopatías de predominio mediastínicas (22 de 30 analizadas). Datos expresados en Tablas 1, 2 y 3 respectivamente.

Tabla 1: Hallazgos en radiografías de tórax, por orden de frecuencia (27 de 30 analizadas)

	Frecuencia	%
Intersticio bi	14	20,0
Intersticio bi + nódulos	6	46,7
Sin alteraciones	6	3,3
Nódulos	1	20,0
No disponible	3	10,0
Total	30	100,0

Referencias de la tabla 1: Intersticio bi: compromiso intersticial bilateral

Tabla 2: Hallazgos en ecografías de abdomen, por orden de frecuencia (25 de 30 analizadas)

	Frecuencia	%
Hepato/espleno	8	10,0
Esplenomegalia	8	20,0
Hepatomegalia	6	26,7
Sin alteraciones	1	26,7
No disponible	5	16,7
Total	30	100,

Referencias de la tabla 2: Hepato/espleno: Hepatomegalia + esplenomegalia

Tabla 3: Hallazgos en tomografías de tórax/abdomen, por orden de frecuencia (22 de 30 analizadas)

	Frecuencia	%
Adenopatías + Refuerzo	8	3,3
Adenopatías	6	20,0
Adenopatías + Líquido	4	3,3
Líquido	1	3,3
Refuerzo intersticial	1	3,3
MOE pulmonar	1	13,3
Sin alteraciones	1	26,7
No disponible	8	26,7
Total	30	100,0

Referencias de la tabla 3: Refuerzo= intersticial, Líquido= líquido libre, MOE= Masa Ocupante de Espacio, No disponible: no contamos con el resultado

La confirmación de histoplasmosis en 21 pacientes se realizó a partir de la visualización del hongo en análisis de muestras de piel, ya sea por escarificación o a partir de biopsias de piel (Tabla 4).

En base al análisis de los cultivos determinamos en nuestra serie que el 86,66%(N=26) de los pacientes presentó enfermedad de tipo diseminada. (Gráfico 8)

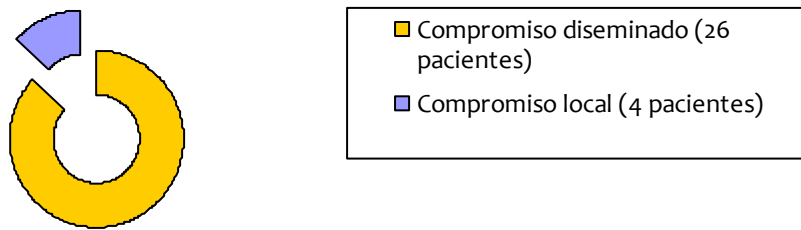
Además de muestras micológicas se tomaron muestras para cultivos bacterianos, y sólo en 4 casos se constató bacteriemia, a parte de la histoplasmosis

Tabla 4: Análisis micológicos a partir de los cuales se realizó el diagnóstico de histoplasmosis por orden de frecuencia

ANÁLISIS MICOLÓGICOS	Frecuencia
Biopsia de piel	9
Escarificación + BAL	5
Escarificación	4
BAL	4
PAMO	2
Escarificación + Biopsia laríngea	2
Hemocultivos + otro	2
BAL + Biopsia de colon	1
PAMO + Biopsia de piel	1
Total	30

Referencias de la tabla 4: PAMO = Punción de médula ósea; BAL = Lavado bronquioalveolar

Gráfico 8: Tipo de compromiso de histoplasmosis (Diseminado versus local)



El tiempo de retraso en el diagnóstico desde el ingreso del paciente hasta confirmar la enfermedad fue de 7 (+/- 4,3) días. Y el tiempo evolutivo de los síntomas hasta la consulta fue muy variable entre los pacientes, 29 (+/-36) días.

En cuanto a los tratamientos, el 90% de los pacientes (N=27) recibió tratamiento empírico desde el ingreso con antibióticos en base a la clínica de presentación; y una vez confirmado el diagnóstico etiológico 29 pacientes recibieron Anfotericina B liposomal, (1 de los casos realizó itraconazol desde el inicio dado que el estudio y control se realizó de forma ambulatoria).

Los efectos adversos a la anfotericina B se describen en los gráficos 9 y 10. En el caso del paciente que presentó falla renal, ésta revirtió con aportes hídricos orales y endovenosos.

De los 30 casos totales, 25 recibieron "tratamiento de mantenimiento". En todos el fármaco instaurado fue Itraconazol (solo 1 presentó intolerancia al fármaco como efecto adverso; y 5 pacientes no lo completaron por razones desconocidas).

En ninguno de los casos se realizaron modificaciones de fármacos.

Gráfico 9: Presencia de efectos adversos por Anfotericina B liposomal

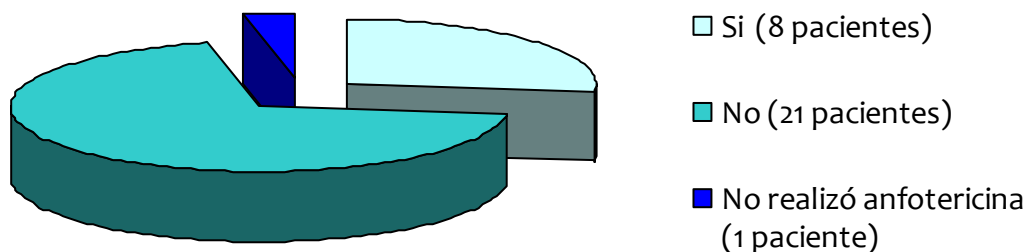
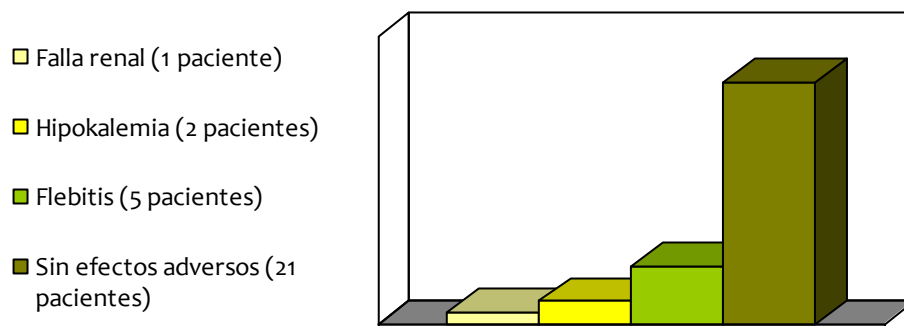


Gráfico 10: Tipos de efectos adversos por Anfotericina B liposomal



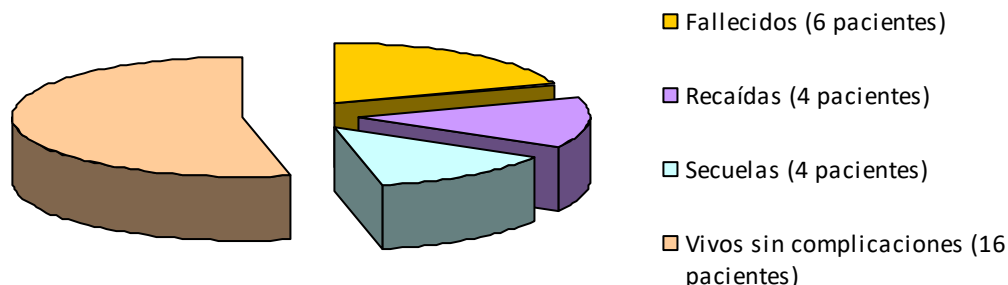
Según el total de días de internación, detectamos una media de 21,5 (+/- 11,29) días; con rango variable entre 0 y 51 días.

En base a la morbi-mortalidad por histoplasmosis en nuestra población pudimos constatar que el 20% (N=6) de los pacientes fallecieron hacia el final de la internación. Siendo la histoplasmosis la causa atribuible al deceso en el 10% (N=3) y la causa más probable, en el 10% (N=3) restante.

Se constataron recaídas por histoplasmosis en el 13,3% (N=4) de los pacientes; dos en el mismo año del diagnóstico inicial, uno al año siguiente y el otro dos años después. Ninguno de estos pacientes había finalizado el tratamiento de mantenimiento cuando presentaron la recaída de la enfermedad.

Finalmente, 4 pacientes presentaron secuelas, todas asociadas al sitio a partir del cual se realizó la confirmación etiológica. En 2 pacientes el diagnóstico se realizó a partir de biopsias laríngeas, uno de ellos presentó disfonía como secuela; el otro debió ser traqueostomizado y en consecuencia gastrostomizado para poder alimentarse, debido a la presencia de lesión endolaríngea de gran tamaño debiendo reseca el órgano en su totalidad. A otro de los pacientes se le realizó colostomía secundaria a abdomen agudo perforativo, contexto en el cual se tomaron múltiples biopsias aislando histoplasma capsulatum en muestra duodenal. Y finalmente uno de los pacientes de la serie debió ser amputado por coagulación intravascular diseminada debido a sepsis y se confirmó histoplasmosis a partir de la biopsia de piel del miembro inferior comprometido (Gráfico 11).

Gráfico 11: Morbi-mortalidad por histoplasmosis



Resultados analíticos:

➤ Asociaciones con mortalidad al final de la internación:

• Asociación entre valores de LDH y mortalidad:

Evaluamos las diferencias de los niveles de LDH según el estado vital al final de la internación mediante pruebas no paramétricas y observamos que los niveles de LDH eran significativamente mayores en los pacientes fallecidos. ($p=0,001$)

Se realizó una curva ROC de los valores de LDH respecto al estado vital al fin de la internación, obteniendo un área bajo la curva de 0,924. Determinamos el punto de corte de mejor sensibilidad y especificidad en un valor de LDH de 800 UI/L, a partir del cual se realizó un Test de Fisher encontrando diferencia estadísticamente significativa en el estado vital de fin de internación entre los pacientes con valores de LDH > versus < a 800 UI/L. ($p=0,001$).

Observamos que con un valor de LDH > 800 UI/L, el 54% de los pacientes fallecieron, mientras que los pacientes con LDH < a 800 UI/L sobrevivieron todos.

Se calculó también la estimación de riesgo relativo de muerte hacia el final de la internación según estos valores de LDH, con punto de corte en 800, siendo de 2,2. (Intervalo de confianza de 1,15 a 4,20). La sensibilidad fue del 100% y la especificidad del 79%. Valor predictivo positivo: 54,5% y valor predictivo negativo: 100%.

• Asociación entre recuento de CD4 y mortalidad:

El recuento de CD4 no era igual entre los pacientes fallecidos y los externados vivos ($p=0,036$). Observamos que los pacientes con HIV que fallecieron tuvieron un promedio de 10,60 (+/-5.6) CD4 versus promedio de 57,2 (+/-67) CD4 en pacientes que no fallecieron.

Mediante curva ROC se determinó un punto de corte de 17 CD4 como predictor de mortalidad.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre un valor de CD4 menor a 17 y el fallecimiento del paciente durante la internación ($p=0,006$). El riesgo relativo de muerte en los pacientes que presentaron menos de 17 CD4 fue de 2 (Intervalo de confianza de 1,08 a 3,72).

La sensibilidad y especificidad fue de 100% y 74% respectivamente. Valor predictivo positivo de 50% y valor predictivo negativo del 100%.

➤ Asociación entre niveles de albúmina y mortalidad:

En cuanto al análisis del valor de "albúmina" observamos que se relacionaba de forma estadísticamente significativa con el "estado vital hacia el fin de la internación" ($p<0,001$). Detectando una media del valor de Albumina en fallecidos de 1,78 (+/- 0,10) g/dL versus 2,95 (+/- 0,47) g/dL en los externados vivos.

➤ Asociación entre niveles de hemoglobina e histoplasmosis diseminada:

Analizamos el valor de hemoglobina (Hb) de los pacientes y constatamos que se relacionaba en forma estadísticamente significativa con el compromiso de tipo diseminado de la enfermedad. (P=0,038). Mediante una curva ROC definimos como punto de corte un valor de Hb < a 7.6 g/dL, y vimos que los pacientes con Hb menor a 7,6 g/dL tuvieron significativamente mayor compromiso sistémico respecto a los que presentan mayores valores de Hb. La especificidad para estos valores de Hb y compromiso sistémico fue de 62% y la sensibilidad de 100%. El valor predictivo positivo de 29%, y el valor predictivo negativo de 100%.

➤ Asociación entre niveles de LDH y falla renal:

Comparamos también la presencia de falla renal durante la internación con los valores de LDH y constatamos diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes que presentaron valores elevados de LDH, detectando que a mayores valores de LDH mayor riesgo de presentar falla renal durante la internación. (LDH media > a 1000 UI/L en los pacientes que tuvieron falla renal). (P=0,004).

➤ Niveles de CD4 y tratamiento anti retroviral (TARV):

Comparamos los niveles de CD4 y TARV y observamos que los pacientes que realizaban TARV de forma regular tuvieron un recuento de CD4 significativamente mayor en contraposición con los que realizaban TARV de forma irregular, con medias de CD4 de 196 (+/- 40) cel/mm³ versus 23 (+/- 26) cel/mm³ respectivamente (P=0,012).

DISCUSIÓN

La histoplasmosis representa una micosis profunda conocida desde hace tiempo, si bien presenta una distribución mundial es prevalente de algunas zonas endémicas como lo es por ejemplo la ciudad de Rosario³. En nuestra serie más de la mitad de los casos pertenecían a esta ciudad o pueblos limítrofes. 19 de los 30 pacientes incluidos eran de sexo masculino, preferentemente jóvenes, con una edad media de 42 años (+/- 9,6 años), de los cuales casi la mitad se encontraban desempleados al momento del diagnóstico.

Un tercio de los pacientes presentaban antecedentes patológicos, destacando entre los más relevantes: diabetes, hipertensión y depresión. Además, el 86,7% del total (26 pacientes) presentaba algún tipo de hábito tóxico destacando alta prevalencia de tabaquismo y etilismo.

Esta micosis continúa siendo una infección frecuente en pacientes infectados por HIV, expresión coincidente con nuestro trabajo donde 24 de 30 pacientes (80%) presentaban este antecedente.

17 de 24 pacientes realizaban tratamiento antirretroviral (TARV) previo a la internación. Sólo 9 lo cumplían de forma regular, lo que se refleja en el bajo recuento de CD4 de la serie completa; (media de CD4: 47,5/mm³).

Vimos también que un bajo recuento de CD4 oscurece la evolución de la enfermedad, porque como explicamos anteriormente, en base a la realización de cálculos estadísticos la histoplasmosis en pacientes con HIV que tenían menos de 17 CD4 presentaron el doble de riesgo relativo de muerte hacia el final de la internación.

Actualmente, la histoplasmosis se presenta como la 1° enfermedad oportunista en un gran número de casos. Y así lo comprobamos en nuestra serie, donde en 18 de los 24 pacientes con HIV documentamos la infección por histoplasmosis como la 1° enfermedad oportunista, dato que coincide por ejemplo con un trabajo realizado por el Dr D. Petrobom y col. también en la ciudad de Rosario, donde analizaron 16 pacientes con HIV e histoplasmosis diseminada y detectaron que en el 75% de los casos ésta fue la primera enfermedad marcadora de SIDA³.

También coincidente con el estudio realizado en 2013 en Hospital J. Fernandez de la ciudad de Buenos Aires, donde el 70% de una corte de 80 pacientes con HIV presentó histoplasmosis como 1° enfermedad oportunista³. Y coincidente además con un estudio similar realizado en Hospital Roosevelt de Guatemala, en 2013; donde el 92% de una serie de 94 pacientes constataron histoplasmosis como 1° enfermedad oportunista⁸.

En esta serie detectamos una cantidad de pacientes no despreciable que presentaron deficiencias inmunológicas diferentes de HIV (6 de 30). Entre ellos un paciente con diagnóstico previo de cáncer de pulmón, 3 pacientes inmunosuprimidos por tratamiento crónico con corticoides a largo

plazo (uno de ellos trasplantado renal, uno lúpico y uno por internación prolongada debido a shock séptico), y dos pacientes diabéticos, (uno mal controlado y no adherente a controles médicos periódicos, y otro que además de diabetes presentaba antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica con exacerbaciones de su enfermedad de base e internaciones frecuentes con requerimiento de terapia con corticoides endovenosos). Lo que describe que no sólo el HIV es capaz de asociarse a este germen. Un ejemplo interesante a citar es un trabajo realizado en Santa Fe, en Hospital Cullen, (año 2012), donde incluyeron 7 pacientes con enfermedades reumáticas y diagnóstico de histoplasmosis diseminada, ninguno tenía antecedente de HIV, y todos se encontraban bajo tratamiento inmunosupresor al momento del diagnóstico⁴.

Los signos y síntomas de presentación más frecuentes fueron inespecíficos (fiebre, pérdida de peso y astenia) asociados a otros síntomas como tos y/o disnea, lesiones cutáneas y más de la mitad de los pacientes (19 de 30) presentaron hepatomegalia o esplenomegalia al examen físico, lo que podría alertar acerca de una probable histoplasmosis.

El diagnóstico micológico, al igual que en algunas otras series consultadas^{2, 3, 9,10} se realizó en la mayoría de los casos a partir de la visualización del hongo en muestras de piel teñidas con Giemsa; lo que refleja un mayor compromiso de tipo diseminado en nuestra corte.

Por eso consideramos que la piel debe ser examinada exhaustivamente en pacientes con inmunodeficiencias y síntomas inespecíficos debido a que puede revelar la presencia de lesiones pasibles de biopsias.

Respecto a los exámenes complementarios analizados, los hallazgos más relevantes fueron los obtenidos en resultados de laboratorio, donde un alto número de pacientes presentó citopenias (25 de 30 pacientes) y 10 de ellos presentaron anemia. Todos los pacientes presentaron velocidad de eritrosedimentación (VES) aumentada, cuyo valor medio fue de 98.03 mm/1er hs (+/- 16.82).

Trece de los 30 pacientes analizados, presentaron alteraciones en parámetros de función hepática, destacando que en 6 encontramos elevación de transaminasas y aumento de enzimas de colestasis simultáneamente.

Estos hallazgos puntuales de la analítica de laboratorio (citopenias, aumento de la VES y alteraciones en la función hepática) fueron referidos como los más relevantes en pacientes con histoplasmosis en dos artículos de revisión bibliográfica, confeccionados por la unidad micológica del Hospital de infecciosas "Francisco J. Muñiz" de la ciudad de Buenos Aires, el 1° de ellos publicado en año 2005, y el 2° en año 2010, en el que reafirman y actualizan dichos datos^{2, 10}.

En cuanto a parámetros de información nutricional, evaluamos los resultados de Albumina. Comparamos nuestros valores con los valores detectados en un estudio estadounidense realizado en el año 2000 publicado por Wheat L. J. et al., donde analizaron una cohorte 155 pacientes con sida y consideraron que la concentración de albúmina por debajo de 3,5 g/dl representaba un factor de mal pronóstico en pacientes con histoplasmosis diseminada¹¹.

En nuestra serie 20 de 30 pacientes presentaron albumina por debajo del valor normal y todos ellos tuvieron un patrón diseminado de la enfermedad.

El valor promedio de Albumina de nuestra corte en general fue de 2,72 g/dL (+/- 0,638 g/dL) revelando un estado nutricional deficiente en más de la mitad de los casos, destacando que todos los fallecidos además de patrón diseminado, presentaron albumina menor a este valor promedio. Con lo que podríamos inferir que un valor de albumina por debajo de 2,72 g/dL, podría representar, al igual que el artículo citado, un factor de mal pronóstico en pacientes con enfermedad diseminada.

Respecto a la LDH, vimos que los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis y LDH por encima de 800 UI/L presentaron el doble de riesgo de morir hacia el final de la internación.

Respecto al tratamiento de elección, casi la totalidad de nuestros pacientes (29 de 30) recibieron Anfotericina B liposomal tras confirmar el diagnóstico y 8 pacientes presentaron efectos adversos (5 de ellos presentaron flebitis).

Tal y como lo expresa la biblioteca Cochrane en uno de sus artículos, Anfotericina B liposomal tiene significativamente menos efectos adversos que, por ejemplo, anfotericina B desoxicolato¹².

Si bien en nuestro trabajo documentamos una cantidad significativa de efectos adversos tras el uso de anfotericina b liposomal ningún caso requirió suspender el tratamiento, por lo que podríamos considerar que la presencia de estos efectos indeseables, tanto las flebitis, que se asocia a excesiva manipulación del acceso venoso periférico, como las hipokalemias, no son producidas exclusivamente por la infusión de este fármaco, y que la anfotericina B liposomal representa una buena opción terapéutica para el tratamiento de histoplasmosis.

En base a la morbi-mortalidad por histoplasmosis en nuestra población pudimos constatar que 6 pacientes fallecieron; lo que representa una cantidad significativa (20% del total). Todos los fallecidos presentaron la forma diseminada de la enfermedad, y en 3 de los casos la histoplasmosis fue la responsable directamente atribuible al deceso, y la causa más probable en los otros 3 dado que, además del diagnóstico de histoplasmosis, presentaron bacteriemias documentadas a otros gérmenes.

Estos hallazgos porcentuales de pacientes fallecidos y compromiso de tipo diseminado, coinciden con otras series analizadas, como por ejemplo el trabajo antes mencionado realizado en Hospital

Cullen de Santa Fe, donde 3 de 7 pacientes inmunosuprimidos fallecieron y todos presentaron enfermedad diseminada⁴, y coincide también con la serie de 80 pacientes publicada por Frola, C. realizada en Hospital Fernandez de Buenos Aires (año 2013) donde el 20% del total (N=16) fallecieron y todos presentaron enfermedad de tipo diseminada. Lo que permite inferir que el compromiso sistémico de histoplasmosis aumenta la mortalidad⁷.

En el seguimiento de los pacientes y en cuanto a la morbilidad, constatamos recaídas en 4 pacientes, y detectamos secuelas en otros 4 pacientes; éstas últimas asociadas a los sitios a partir de los cuales se tomaron las muestras de biopsias para la confirmación etiológica.

No encontramos datos similares o comparativos suficientes en cuanto a secuelas por histoplasmosis en las series consultadas, creemos que esto se debe a que las mismas no aparecen como consecuencia directa de la infección en sí sino que, tal y como sucedió en nuestra serie, se presentan relacionadas a los sitios a partir de los cuales se toman muestras para biopsias con secuelas consecuentes.

LIMITACIONES

Entre las limitaciones más importantes de este estudio podemos inferir que por tratarse de un trabajo de investigación de tipo retrospectivo se encuentra expuesto a sesgos del observador, por ejemplo análisis de archivos incompletos, o presencia de errores en la confección previa de las historias clínicas analizadas.

Otra limitante es que nuestro trabajo presentó un N total bajo y limitado (30 pacientes), lo que si bien permite realizar análisis estadísticos y determinar algunas conclusiones, no permite extrapolar los hallazgos a la totalidad de la población por ser un N no significativo.

CONCLUSIÓN

En el desarrollo de este trabajo vimos que todos los pacientes con histoplasmosis presentaron compromiso del estado inmunológico, y que si bien era conocida la relación entre esta micosis profunda y la infección por HIV, pudimos constatar que la presencia de otros factores que afecten la inmunidad del huésped, también pueden ocasionar el desarrollo de esta entidad.

Las características clínicas más frecuentemente observadas fueron manifestaciones inespecíficas como astenia, fiebre y pérdida de peso, aunque destacamos manifestaciones cutáneas, respiratorias y hepato-esplenomegalia con o sin adenopatías.

Estas alteraciones, junto con citopenias, LDH elevada e hipoalbuminemia, también fueron muy frecuentes en nuestra serie, por lo que cuando se presentan en pacientes con alteraciones en la inmunidad, pueden llevarnos a sospechar esta patología desde el inicio de la consulta y no demorar el diagnóstico y la instauración oportuna del tratamiento de elección.

El cultivo de la piel, mediante escarificación o biopsia, y el lavado bronquioalveolar, sólo o en conjunto, fueron los órganos que permitieron la mayor parte de los diagnósticos. Los pacientes con mayor mortalidad tuvieron niveles muy bajos de CD4 (menor a 17), niveles elevados de LDH (mayor a 800), y marcada hipoalbuminemia.

El conocimiento en nuestro medio de las características clínicas y evolutivas de la enfermedad podría ayudar a mejorar el manejo de los pacientes y el pronóstico de la enfermedad.

Referencias bibliográficas:

- 1- "Global and multinational prevalence of fungal diseases – Estimation precisión". Año 2017. Published on line.
- 2- Negroni, R. "Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos". Unidad micológica del hospital de infecciosas Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires. Año 2010. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010; 38 (2): 59-69.
- 3- Petrobon, D. "Histoplasmosis diseminada y sida en un hospital argentino: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento". *Enf infecciosas microbiológicas clínicas*. Año 2004; 22 (3): 156-159.
- 4- Negri, M. "Manifestaciones inusuales de histoplasmosis en enfermedades del tejido conectivo". Sección de Reumatología de Hospital J. M. Cullen, Santa Fe. *Rev Arg Reumatología*, año 2012; 23(2): 26-39.
- 5- Farreras: "Micosis profundas causadas por hongos patógenos primarios". Pag 2404.
- 6- IDSA. "Guía de prevención y tratamiento para infecciones oportunistas en pacientes adolescentes y adultos infectados con HIV". Junio 2017
- 7- Frola, C. "Impacto de la histoplasmosis diseminada en pacientes HIV positivos". Servicio de infectología Hospital Juan A. Fernandez. Buenos Aires. *Actualizaciones en SIDA e Infectología*. Julio 2013. Vol. 21 Numero 80:37-41.
- 8- Mazariegos Cano, J. A. "Caracterización de la histoplasmosis en pacientes adultos". Hospital Roosevelt, Guatemala. *Rev. De Medicina Interna: Vol 18, Suplemento N° 03*. Sept-Dic 2014.
- 9- Mandengue, Ch. "Histoplasmosis in HIV-infected persons". Yaoundé, Cameroon. *Emerging Infectious Diseases*. Vol 21, N° 11. November 2015.
- 10- Trombetta, L. "Laboratorio clínico y micológico en pacientes con histoplasmosis y síndrome de inmunodeficiencia adquirida". *Acta bioquímica Clin Latinoam* 2005; 39 (4): 471-6
- 11- Wheat LJ, et al. "Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS". *Clinical Infectious Disease*. 2000; 30:877-81. EEUU
- 12- Botero Aguirre J. "Desoxicolato de anfotericina B versus anfotericina B liposomal: efectos sobre la función renal." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Issue 11. Art. No.: CD010481. (DOI: 10.1002/14651858.CD010481)
- 13- Taylor, M. L. "Actualidades inmunológicas y moleculares sobre la epidemiología de la histoplasmosis en Morelos, Mexico". Lab de inmunología de Hongos, Dpto de microbiología y parasitología, Fac de Medicina, UNAM. Año 2000. *Gac Med Mex* Vol 136 N°5.
- 14- Zuñiga, M. A. "Histoplasmosis diseminada, reporte de casos desde el año 2008 al 2012 en Hospital de San Juan de Dios, costa rica". *MED.UIS* año 2014; 27(3): 19-26.

- 15- Buccheri de Oliveira, R. "Epidemiology of invasive fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome at a reference Hospital for infectious diseases in Brazil". Rev Myopathologia, 21 de june 2014, published on line.
- 16- Armstrong, P. A. "Multistate epidemiology of histoplasmosis, United States, 2011-2014". Emerging infectious diseases: www.cdc.gov/eid. Vol 24, N°3. March 2018.
- 17- Deepe, J. "Histoplasma capsulatum". Principles and practice of infectious diseases. 7th edition. Philadelphia Elsevier, Año 2010. Pág. 3305-18.
- 18- Cairoli, E. "Laryngeal histoplasmosis in systemic lupus erythematosus: first reported case". Epub 2010, jun 14. (11): 1354-5.
- 19- Instituto nacional del cáncer, de los institutos nacionales de la salud de EEUU. (<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>)
- 20- Antonello, V. "Oropharyngeal histoplasmosis: report of eleven cases and review of the literature". Rev Soc Bras Med trop 2011.: 44: 26-29.
- 21- Haddad, N. "The changing face of mycoses in patients with HIV/AIDS". AIDS Read, 2001: 11(7): 365-368, 375-378.
- 22- Rodriguez García, J. L. "Anemia" cáp. A6. Sección II. Greenbook. Pag 1441-1454.
- 23- Daher, E. "Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil". Trop Med Int Health. 2007; 12(9): 1108-15.
- 24- Bahr, NC. "Histoplasmosis infections worldwide; thinking outside of the Ohio river valley". Curr Trop Med Rep. 2015. 2:70-80.
- 25- Ledtke, C. "Clinical presentation and management of histoplasmosis in older adults". J Am Geriatr Soc. 2010; 60: 265-70.
- 26- Noguera-Urbano, E. "Endemism: differentiation of the concept, methods and applications" ISSN 0065-1737. 33(1). Año 2017.
- 27- Wheat, L. "Current diagnosis of histoplasmosis". Trends microbiology, 2003. 11: 488-94.
- 28- Johnson Ph. C. "Safety and efficacy of liposomal Amphotericin compared with conventional Amphotericin B for induction therapy of Histoplasmosis in patients with AIDS". Annals of Internal Medicine, 2002; 137(2):105-109.
- 29- 3er Foro de diálogos – Pfizer-Pacientes. "La adherencia al tratamiento, cumplimientos y constancia para mejorar la calidad de vida". Definiciones de la OMS, año 2009.
- 30- Kaplan, J. "Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National institutes of health, and the HIV medicine association of the infectious diseases society of America". MMWR Recomm Rep, 2009; 58 (RR-4): 1-207.
- 31- Arenas, R. "Micología médica ilustrada". 4° edición. México. Año 2011, pág.: 193-201.

Anexo₁:

Valores normales de parámetros de laboratorio de Hospital Centenario utilizados para la confección de este trabajo:

- Hemoglobina: 11-16 g/dL
- Hematocrito: 35-50%
- Glóbulos blancos: 4000-9000 cel/mm³
- Plaquetas: 150.000-400.000 cel/mm³
- Aspartato aminotransferasa (ASAT o TGO): 10-38 UI/L
- Alanina aminotransferasa (ALAT o TGP): 10-41 UI/L
- Fosfatasa alcalina (FAL): 40-129 UI/L
- Gamma glutamil transpeptidasa (GGT): 5-55 UI/L
- Velocidad de eritrosedimentación: 1-15mm 1er/hora
- Proteína C reactiva: 0.6-5 mg/L
- Procalcitonina: < 0.05 ng/L
- Albumina: 3.40 – 4.80 g/dL
- Proteínas totales: 6.60 – 8.70 g/dL
- Enzima lactato deshidrogenasa (LDH): 240 – 480 UI/L

Anexo₂:

Abreviaturas utilizadas con frecuencia en el desarrollo del trabajo:

- ✓ Curva ROC: receiver operating characteristic curve.
- ✓ HIV: Infección por Virus de inmunodeficiencia humana.
- ✓ +/-DS: Desvío estándar.
- ✓ EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ✓ TARV: Tratamiento antiretroviral.
- ✓ Hb: Hemoglobina.
- ✓ LDH: enzima lactato deshidrogenasa.
- ✓ VES: Velocidad de eritrosedimentación.
- ✓ PCR: Proteína C reactiva.
- ✓ BAL: Lavado bronquioalveolar.
- ✓ PAMO: Punción aspiración de médula ósea.