



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"DR. ISMAEL COSIO VILLEGAS"



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE
PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS PULMONAR EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.
(1998-2008).

T E S I S

QUE PRESENTA EL:

DR. AMADO RAMIREZ HERNANDEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:

NEUMOLOGIA

ASESORES DE TESIS:

Q.B.P. Bertha Muñoz Hernández. Laboratorio de Micología Médica.

Biol. Gabriel Palma Cortés. Laboratorio de Micología Médica.

Dra. María Eugenia Manjarrez Zavala. Jefe del Departamento de Investigación en
Virología y Micología Médica.

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A dios por ayudarme a cumplir un sueño más.

A mis padres Ciria e Ignacio por su apoyo incondicional.

A Marisabel por su amor, apoyo y por ser parte de esta historia.

A mis hijos José Ignacio y Juan Carlos.

A todas y cada una de mis hermanas.

A ti por leer este documento.

INDICE

	Página
Abstract	1
Antecedentes.....	4
Justificación.....	13
Objetivos.....	14
Tipo de estudio.....	15
Metodología.....	16
Análisis.....	19
Resultados.....	20
Discusión.....	22
Conclusiones.....	24
Anexo (cuadros y gráficas).....	25
Referencias.....	40

Abstract:

In México, pulmonary histoplasmosis is considered the most relevant clinical form of this disease due to the severity of the infection and its high mortality rate. In this study, we conducted a retrospective review of clinical characteristics and epidemiologies of all patients with pulmonary histoplasmosis were admitted at the National Institute of Respiratory Diseases over a 10-year period, presenting severe respiratory symptoms suggestive of histoplasmosis. The case definitions employed were based a clinical (fever, cough, and shortness of breath), recent visit place with probability of infection, abnormal chest X-ray, serology, positive culture and histopathology. Seventy five patients with likely pulmonary histoplasmosis were identified between January, 1998, and December, 2008. Of these, 67 patients satisfied the inclusion criteria for pulmonary histoplasmosis, the mean age of patients was 31 years, 86% were male. Six percent of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Fever was the most frequently reported symptom (88%), followed by cough (82%) and shortness of breath (65%). The peripheral white blood cell count was <3000 cells/mm³ in 1%, hemoglobin was <10 g/dL in 3%, and platelet count was $<150,000$ cells/mm³ in 3% of patients. Liver enzymes were elevated (aspartate aminotransferase >60 U/L in 25%, alanine aminotransferase >60 U/L in 42%), alkaline phosphatase was >200 U/L in 27%, and albumin was <3.5 g/dL in 19%. Culture expectoration positive in 20%, bronchoalveolar lavage culture in 41%, bone marrow culture positive in 66%, biopsy positive in 80%. Micronodule in Chest X-ray positive in 56%. Seventy-three percent of patients were treated with itraconazole and amphotericin B in 37%.

Pulmonary histoplasmosis should be suspected in patients who have lived in endemic areas, early to diagnose and treatment.

Resumen:

En México, la histoplasmosis pulmonar es considerada la forma clínica más relevante de esta enfermedad debido a la gravedad de la infección y alta tasa de mortalidad. En este estudio, nosotros realizamos una revisión retrospectiva de las características clínicas y epidemiológicas de todos los pacientes que fueron admitidos con histoplasmosis pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en un periodo de 10 años, que presentaban síntomas respiratorios graves sugestivos de histoplasmosis. La definición de caso empleada fue basada en la clínica (fiebre, tos, y disnea), visita reciente a un lugar con probabilidad de infección, anormalidades en la radiografía de tórax, serología, cultivo o estudio histopatológico positivo. Setenta y cinco pacientes con probable histoplasmosis pulmonar fueron identificados en el periodo de enero de 1998 a diciembre del 2008, de estos 67 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para histoplasmosis pulmonar, la edad media fue de 31 años, 86% fueron hombres, 6% de los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, fiebre fue el síntoma mas frecuente (8%), seguido por tos (82%) y disnea (65%). Los leucocitos < 3000 cels/mm³ fue en 1%, hemoglobina <10 g/dl en 3%, y plaquetas $< 150\ 000$ cels/mm³ en 3% de los pacientes. Las enzimas hepáticas estuvieron elevadas (aspartato aminotransferasa >60 U/L en 25%, alanina aminotransferasa >60 U/L

en 42%), fosfatasa alcalina fue >200 U/L en 27%, y la albumina <3.5 g/dl en 19%. El cultivo de expectoración positivo en 20%, cultivo de lavado broncoalveolar 41%, mielocultivo en 66%, la biopsia lo fue en 80%, en la radiografía de tórax se encontró micronódulos en 56%. Se trataron el 73% con itraconazol, anfotericina B en 37%. La histoplasmosis pulmonar se debe sospechar en pacientes que viven en aéreas endémicas, diagnosticar y tratar de manera temprana.

ANTECEDENTES:

Agente etiológico:

La histoplasmosis pulmonar es causada por el hongo *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*) el cual tiene 3 variedades, *H. capsulatum* variedad *capsulatum*, variedad *duboisii* y variedad *farciminosum*¹.

Este hongo es considerado dimórfico, pues tiene una fase parasitaria que consiste en levaduras y una fase saprobia la cual es micelial². La levadura es la forma infectante, se encuentra dentro del macrófago, sistema retículoendotelial y en los tejidos infectados. La fase micelial es como se encuentra en el medio ambiente, y en cultivos de laboratorio.

La distribución de *Histoplasma capsulatum* en la naturaleza se encuentra en zonas tropicales y subtropicales entre los 45 grados norte y 30 grados sur del Ecuador. Sin embargo, en todo el continente Americano se han reportado brotes. La infección en México se da principalmente en ambientes cerrados; cuevas, grutas, edificios y minas abandonadas, que presentan temperatura de 22 a 30 grados centígrados y humedad relativa de 60 a 80%, además de la existencia de cantidades importantes de excretas de aves y de murciélagos, las cuales contienen los nutrientes necesarios para el óptimo crecimiento y desarrollo de la fase micelial infectante del hongo. Otra fuente de infección son los espacios abiertos sobre todo en zonas rurales en cualquier oquedad natural

o artificial en donde puedan refugiarse los murciélagos, o sitios en donde se alimenten éstos mamíferos y las aves³.

Epidemiología:

La histoplasmosis presenta una alta incidencia en el continente americano. Es la micosis endémica que causa mas hospitalización, con una mortalidad de 7.5%, y con un costo de \$20,300 dólares por hospitalización en los Estados Unidos de Norteamérica. Se estima que arriba de 50 millones de personas se han infectado por *Histoplasma capsulatum*, con 500 000 casos nuevos cada año⁴.

En México la información con la cual se cuenta actualmente es dada principalmente referente a brotes aislados de la enfermedad. Solo se llevo registro de 1988 a 1994 en la Dirección General de Epidemiología (DGE), por medio del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, se informaron 1065 casos⁵. Los casos de la DGE están referidos en los estados del centro del país, seguidos del Pacífico Sur y del Golfo, resaltando Veracruz y Oaxaca. En relación al gran número de casos concentrados en la región centro del país, esto se puede explicar por la mayor densidad poblacional en esta zona, zonas tropicales y subtropicales y la existencia de muchos centros hospitalarios de concentración, como ocurre en el Distrito Federal; surgiendo la duda del origen de la infección.

Según los datos de la DGE, la incidencia de histoplasmosis en México de 1988 a 1994, registra variabilidad en sus incrementos que en media era de 27 casos anuales, pero presenta una tendencia ascendente a partir de 1991 con un incremento de más de 150 casos, si se compara 1991 y 1994. Al distribuir según el nivel de tasas, por cada 100 mil habitantes, presenta también una tendencia ascendente. La mayoría de estos casos obedece a la forma epidémica de la enfermedad, los brotes están distribuidos principalmente en algunos estados como Campeche, Oaxaca, Veracruz, Colima y Tabasco⁶.

Se ha reportado varios brotes en México, los que destaca el que sufrieron los estudiantes norteamericanos en un hotel de Acapulco por la utilización de guano de murciélago como fertilizante para las plantas⁷, el más reciente registrado en la localidad de Tamarindos, Ciudad Cardel en el estado de Veracruz en unos buscadores de tesoros.

La histoplasmosis pulmonar representa la principal causa de internamiento (Departamento de bioestadística del INER) de las micosis endémicas en pacientes inmunocompetentes. en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), el cual es un hospital de tercer nivel, que atiende a pacientes no derechohabientes, especializado en patologías respiratorias .

Fisiopatología:

El pulmón proporciona la vía de entrada de del hongo *H. capsulatum*⁸.

Microconidios y/o fragmentos de micelio son inhalados y evaden las defensas pulmonares no específicas, causando una neumonía⁹. La gravedad de la enfermedad esta asociada al tiempo de exposición, respuesta inmunológica del individuo, cantidad de conidios o fragmentos de micelio inhalados (inóculo) y virulencia de la cepa.

Los macrófagos inicialmente son capaces de ingerir pero no de matar al hongo, los macrófagos infectados sirven para diseminar la infección por vía hematogena durante las dos primeras semanas de la infección, antes que se desarrolle la respuesta inmune específica¹⁰.

La diseminación del hongo es usualmente silente clínicamente y puede resultar en el desarrollo de granulomas que contienen al *H. capsulatum* en el hígado y bazo. La inmunidad celular se desarrolla aproximadamente 10 a 14 días después de la exposición, es demostrable primero en el pulmón y nódulos linfáticos mediastinales a través del sistema retículo-endotelial¹¹.

Los linfocitos T activan a los macrófagos a desarrollar propiedades fungicidas, y la infección se autolimita en los huéspedes inmunocompetentes¹².

El factor de necrosis tumoral y el interferon alfa juegan un rol crítico en la defensa contra el *H. capsulatum*¹³.

Se cree que ocurre una respuesta inmune aumentada después de la reinfección en personas con pre-existente inmunidad celular a *H. capsulatum*¹⁴.

El aumento de la respuesta inflamatoria se sospecha clínicamente y es difícil de estudiar en modelos experimentales, pero juega un rol en la patogénesis de la necrosis caseificante vista en algunos pacientes con histoplasmosis, incluyendo aquellos con manifestaciones crónicas pulmonares¹⁵. Algunos individuos pueden tener una respuesta inmune atípica desarrollando mediastinitis fibrosante, y un síndrome parecido a la sarcoidosis^{16,17}.

Las células T juegan un papel importante en la recuperación de la histoplasmosis, una vez que se desarrolla la inmunidad celular contra el histoplasma, favorece que los macrófagos activados maten al organismo. Citocinas incluyendo interleucina 12 e interferón gamma arman al macrófago para matar al hongo y detener la progresión de la enfermedad¹⁸.

La falla en la activación de la capacidad fungicida del macrófago contra el hongo parece ser el defecto clave de la inmunidad en contra del *H. capsulatum* en pacientes con enfermedad progresiva diseminada.

Estos mecanismos de defensa son generalmente suficientes para el control de la infección en individuos inmunocompetentes, explicando el curso subclínico o autolimitado, característico de la histoplasmosis aguda. En individuos con condiciones subyacentes que tienen deteriorada estas defensas, tales como en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, tienen alto riesgo para desarrollar enfermedad grave y a menudo fatal.

Anatomía patológica:

La lesión pulmonar se caracteriza por una neumonía acinar o lobular, inicialmente con infiltración de neutrófilos, reclutamiento de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. Después de dos semanas hay formación de granulomas con células gigantes, ocurre necrosis caseosa en el segundo mes de evolución¹⁹.

Manifestaciones clínicas:

Alrededor del 5% de los individuos que se exponen al hongo desarrollan enfermedad sintomática, después de un inóculo bajo a *Histoplasma capsulatum*²⁰.

La exposición aguda al hongo causa un espectro de enfermedad desde una infección asintomática a una neumonía grave con compromiso respiratorio. En la mayoría de los casos la enfermedad se resuelve sin tratamiento en un mes.

Después de la exposición viene un periodo de incubación de 7 a 21 días²¹, pero la mayoría de individuos manifiesta síntomas a partir del día 14, tras lo cual el enfermo puede cursar; con mal estar general, astenia, adinamia, cefalea intensa, dolor torácico, tos, ocasionalmente hemoptisis, diarrea, fatiga, fiebre, disnea, cianosis, hepatoesplenomegalia y pérdida de peso.

La histoplasmosis pulmonar aguda también se asocia con otras manifestaciones inflamatorias, incluyendo pericarditis, artritis o artralgia con eritema nodoso.

La histoplasmosis diseminada progresiva²² se define como una enfermedad que no mejora después de al menos 3 semanas de observación y que es asociada con hallazgos físicos, radiográficos o de laboratorio que evidencian compromiso de tejidos extrapulmonares, como; hepatoesplenomegalia, úlceras mucosas y lesiones en piel, compromiso gastrointestinal, pancitopenia, elevación progresiva de enzimas hepáticas, incremento de la lactato deshidrogenasa, incremento de la ferritina sérica. Estudios de laboratorio que evidencian diseminación incluye demostración de granulomas en tejido extrapulmonar, crecimiento en cultivo del *H. capsulatum* y persistencia de antigenuria y/o antigenemia.

Se considera como histoplasmosis pulmonar crónica la enfermedad que cursa con 6 semanas o más de evolución.

Diagnostico:

Para el diagnostico es fundamental tener un alto índice de sospecha en un contexto clínico y epidemiológico, actualmente se cuenta con varias herramientas diagnosticas; cultivo, histopatología, pruebas serológicas para medición de anticuerpos, detección de antígeno en sangre y orina además de la

reacción en cadena de la polimerasa (PCR), de las cuales no todas se realizan en nuestro país. La determinación de antígeno es sensible en 90% de muestras obtenidas de sangre, en orina (98%), usando ensayos de tercera generación^{23,24}, el antígeno también útil para monitorizar el tratamiento, los niveles declinan con tratamiento efectivo e incrementa con las recaídas, la serología es positiva en 86% llegando al 100% en enfermedad grave²⁵, el estudio citológico del lavado broncoalveolar tiene una sensibilidad del 50%, el cultivo apenas con el 40% de sensibilidad, hay avances en el diagnóstico molecular del hongo mediante PCR sin embargo no es todavía un método estandarizado²⁶.

Dentro del diagnóstico diferencial están las infecciosas; *Mycobacterium tuberculosis*, las no infecciosas como sarcoidosis, alveolitis alérgica extrínseca y neoplásicas (cáncer metastásico).

Tratamiento:

Las guías para el manejo de la histoplasmosis recientemente han sido revisadas por la Sociedad Americana de Infectología²⁷. Las recomendaciones involucran el uso de itraconazol para la enfermedad leve a moderada y anfotericina B para la enfermedad grave. Varios estudios han demostrado la eficacia del itraconazol para el tratamiento de la histoplasmosis^{28,29}. El fluconazol es considerado de segunda línea por que la respuesta clínica es baja

y tiene altos rangos de recaídas comparado con itraconazol^{30,31}. El ketoconazol es raramente usado por que es mas toxico y menos efectivo que el itraconazol. Voriconazol y pozaconazol son también considerados agentes de segunda línea por que no hay estudios clínicos, solo algunos reportes anecdoticos³². Las equinocandinas (caspofungina) no tienen actividad contra el *Histoplasma capsulatum* y por lo tanto no deben ser usadas.

Para la histoplasmosis pulmonar aguda leve a moderada, dar tratamiento solo si los síntomas continúan por mas de un mes, a base de itraconazol en dosis inicial de 200 mg tres veces al día durante tres días, seguido de 200 mg una o dos veces al día durante 6 a 12 semanas, para la histoplasmosis pulmonar aguda moderada a grave, iniciar con anfotericina B a dosis de 0.7 a 1 mg/kg diariamente por vía intravenosa durante una o dos semanas, haciendo el cambio a itraconazol 200 mg tres veces al día durante 3 días, seguido de 200 mg dos veces al día durante 12 semanas, se recomienda el uso de metilprednisolona 0.5 a 1 mg/kg vía intravenosa diariamente durante una a dos semanas para aquellos pacientes con hipoxemia o SIRA (Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda). Por lo que respecta a la Histoplasmosis pulmonar crónica el tratamiento es con itraconazol 200 mg tres veces al día durante tres días para continuar con 200 mg una o dos veces al día durante un año, el cual se puede incrementar a 18 o 24 meses en pacientes con riesgo de recaída.

JUSTIFICACIÓN:

No obstante que la histoplasmosis pulmonar representa la principal causa de internamiento por micosis en pacientes inmunocompetentes y las formas clínicas de la histoplasmosis en estos pacientes son de las de mayor gravedad. Al revisar la literatura encontramos escasa información sobre esta micosis en nuestro país, solo existen reportes de algunos brotes, además desde el año 1995 dejó de ser una patología que requiera reporte al sistema nacional de vigilancia epidemiológica. Considerando que el INER es un centro de referencia único en su tipo en el país, que cuenta con toda la infraestructura para el correcto abordaje en el diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis pulmonar, pensamos que al analizar la información con que se cuenta y darla a conocer, proporcionará un panorama más amplio de la patología a nivel nacional.

OBJETIVO:

General:

- Describir las características clínicas y epidemiológicas de la histoplasmosis pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedad Respiratorias.

Específicos:

- Conocer la distribución demográfica de la población estudiada.
- Conocer la procedencia de los enfermos y sitio del posible contagio.
- Estimar la incidencia con que se presenta esta patología en dicha población.
- Conocer factores de exposición asociados.
- Describir las características clínicas de la histoplasmosis pulmonar.
- Identificar las complicaciones mas frecuentes.

TIPO DE ESTUDIO:

- Observacional
- Retrospectivo
- Descriptivo

METODOLOGIA:

Identificación de pacientes:

Se identificaron a los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis pulmonar en el periodo comprendido de enero de 1999 a diciembre del 2008, se revisaron los expedientes y se consideran los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

Pacientes hospitalizados con diagnóstico clínico, epidemiológico y/o de laboratorio de histoplasmosis pulmonar en el periodo comprendido de enero de 1999 a diciembre del 2008.

Criterios de exclusión:

Expediente incompleto o que no se encuentre físicamente durante la recopilación de datos.

Otro diagnóstico que explique el cuadro clínico pulmonar.

Recolección de datos clínicos:

Se obtuvo del departamento de bioestadística una relación de pacientes internados de enero de 1998 a diciembre del 2008 con diagnóstico de histoplasmosis pulmonar, se desarrolló un instrumento para la recolección de datos, en el cual se registraron las siguientes variables: Demográficas; edad, sexo, procedencia, posible lugar de contagio, ocupación. Factores de riesgo; Uso de inmunodepresores, prednisona más de 20 mg diarios, diabetes mellitus, VIH positivo.

Características clínicas; tiempo de evolución de los síntomas, fiebre, escalofríos, diaforesis, ataque al estado general, tos, expectoración, pérdida de peso, disnea, hepatomegalia, esplenomegalia, diarrea, dolor abdominal, lesiones en piel. Características de estudios de laboratorio; Leucocitos, plaquetas, TGO, TGP, bilirrubina, fosfatasa alcalina, albumina, creatinina. Estudios para el diagnóstico de *histoplasma capsulatum*; cultivo de expectoración, cultivo de lavado broncoalveolar, hemocultivo, mielocultivo, citología de lavado broncoalveolar, biopsia transbronquial, biopsia pulmonar a cielo abierto, pruebas serológicas e intradermoreacción. Tratamiento recibido; anfotericina B, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, metilprednisolona, hidrocortisona y prednisona.

Definiciones operacionales:

Caso de histoplasmosis pulmonar;

- a) Paciente con cuadro clínico compatible con la enfermedad como; tos, , fiebre, disnea.
- b) Visita reciente a lugar con probabilidad de infección (cuevas, minas abandonadas, en contacto con guano).
- c) Radiografía de tórax con opacidades nodulares localizada o diseminada.
- d) Pruebas diagnosticas positivas; Aislamiento del hongo mediante estudio microbiológico, histopatologico, pruebas serológicas.

ANALISIS ESTADISTICO:

Las variables numéricas se describen como media y desviación estándar, las variables categóricas como frecuencias y proporciones.

RESULTADOS:

Se identificaron 75 pacientes que ingresaron con el diagnóstico de probable histoplasmosis pulmonar en el periodo de estudio comprendido de enero de 1998 a diciembre de 2008, De estos 8 se excluyeron del estudio: en 7 pacientes no se encontró el expediente clínico en el tiempo de revisión y en otro no fue confirmado el diagnóstico de histoplasmosis. Por lo que en total se trabajó con 67 pacientes con diagnóstico de Histoplasmosis pulmonar, con predominio del sexo masculino (86%) de edad media (cuadros 1-3). Previo a la infección los enfermos eran sanos en su mayoría, el 8% tenía VIH/SIDA (gráfica 1), la principal ocupación asociada contraer la enfermedad fueron los campesinos (16%), seguida de estudiantes en excursión de campo (14%) (gráfica 2), provenían de estados vecinos; Estado de México, Morelos y el propio Distrito Federal (gráfica 3). En nuestra serie identificamos 7 brotes de Histoplasmosis pulmonar, siendo los más importantes por el número de casos afectados el registrado en 1999, en Juanacatepec Morelos, con 7 casos, cuyo factor exposicional fue que el jefe de la familia destapo y limpió un pozo abandonado, tras lo cual todos los miembros de la familia enfermaron, el suscitado recientemente en el 2007, en Tamarindos Veracruz, en un grupo de personas que buscando un tesoro cavaron en una casa, todas las personas enfermaron, y el ampliamente conocido en el Hotel "Calinda" en Acapulco Guerrero en el año 2001, del cual solo captamos 2 casos que buscaron atención en nuestro hospital, los demás afectados en su mayoría de origen Norteamericano, se identificó como factor exposicional la utilización de guano como fertilizante de

plantas de ornato en el hotel (cuadro 4). La histoplasmosis pulmonar representó la principal causa de morbilidad entre los pacientes inmucompetentes con micosis pulmonares (gráfica 4), registrando ingresos en todos los años como se muestra en la gráfica 5, con mayor incidencia en el año 1999 y 2006, la principal forma clínica fue la pulmonar primaria (62%), registrándose casos de manera diseminada y también con síntomas de cronicidad (gráfica 6). Las manifestación clínicas mas frecuente fueron fiebre, tos y disnea (cuadro 5), las complicaciones observadas fue la insuficiencia respiratoria aguda (23%), seguida de la insuficiencia hepática aguda (11%), con 3 muertes (4%) durante el periodo de estudio, el cual se ilustra en la gráfica 7. La alteración en estudio de laboratorio más frecuente fue la leucocitosis (14%), seguida de elevación de aminotransferasas y fosfatasa alcalina en pacientes con histoplasmosis diseminada (cuadro 6). Los métodos diagnósticos para aislar al hongo que mas rendimiento tuvieron fue la el estudio anatomopatológico de biopsia pulmonar a cielo abierto (80%), mielocultivo (66%), y el cultivo de lavado broncoalveolar (41%) los cuales se muestran en el cuadro 7. A todos los pacientes se le realizó radiografía de tórax al ingreso, predomino la imagen micronodular (56%), nodular (47%) las cuales fueron bilaterales en el 98% de los casos, no encontramos derrame pleural ni imágenes cavitadas (gráfica 8). Los enfermos fueron tratados en su mayoría con itraconazol (73%), y anfotericina B (37%), los que recibieron anfotericina B posteriormente continuaron con itraconazol, así como medicamentos esteroides en casos seleccionados (gráfica 9).

DISCUSIÓN:

Presentamos los resultados de una revisión institucional de 10 años de histoplasmosis pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en este hospital la Histoplasmosis pulmonar representa la principal micosis endémica en el paciente inmunocompetente. En nuestra población de estudio predominó el sexo masculino en edad productiva lo cual concuerda con lo reportado en la literatura³³, existió asociación baja con pacientes con VIH (6%), está bien establecido que la histoplasmosis es una importante infección oportunista en este tipo de pacientes³⁴, sobre todo cuando el conteo de CD4 es inferior a 200 mm³.

El aislamiento del hongo mediante cultivo mostró menor sensibilidad utilizando muestras de expectoración, lavado broncoalveolar, que lo reportado en otras series^{35,36}, observándose que de todas las muestras enviadas para estudio citológico resultaron negativas.

La radiografía de tórax mostró imágenes micronodulares y nodulares de manera bilateral. En nuestros pacientes no existieron imágenes cavitarias esto es de suma importancia ya que antiguamente se ha considerado a la histoplasmosis pulmonar crónica como una enfermedad cavitaria pulmonar, en personas de mediana edad, y en hombres fumadores con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica³⁷.

Sin embargo en un estudio posterior encontró hasta en 39% de los pacientes estudiados³⁸, en nuestra serie, el no encontrar imágenes cavitadas

probablemente sea secundario a la incidencia baja de tabaquismo en la población de estudio (5%), adicionalmente que la evolución crónica fue la menos frecuente, solo el 15%.

Muchos pacientes con Histoplasmosis pulmonar aguda no son mal diagnosticados y reciben tratamiento inadecuado, solo el 25% de los pacientes del brote de Acapulco en los cuales posteriormente se confirmó el diagnóstico, había recibido tratamiento antifúngico, el 56% había recibido tratamiento antimicrobiano, todos los pacientes ingresados al INER recibieron tratamiento antimicótico como consecuencia de encontrarse gravemente enfermos, lo cual genero una evolución satisfactoria y una mortalidad baja (4.5%).

El estudio tiene varias limitaciones; es un análisis descriptivo y retrospectivo por lo tanto no en todos los casos se encontró cada una de las variables, no se realizo aislamiento del hongo en todos los casos, no se cuenta con determinación de antígeno en nuestro medio lo cual nos limito para utilizar una definición de caso utilizando un consenso internacional³⁹.

CONCLUSIONES:

La Histoplasmosis pulmonar es la principal micosis endémica en pacientes inmunocompetentes que ingresan al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias,

- Se observó que la micosis es más frecuente en el sexo masculino y en edad productiva.
- Se observó que en nuestro medio hay una baja asociación con VIH/SIDA.
- La infección fue más frecuente en campesinos.
- La radiografía de tórax no evidencia cavitación ni derrame pleural.
- Finalmente, en la población estudiada se observó una mortalidad baja, del 4%.
- Por las características clínicas y la importancia que representa en el estado general del paciente, esta micosis debe de ser foco de mayor atención, para poder prescribir un tratamiento adecuado y a tiempo.

ANEXO:

Cuadros y Gráficas;

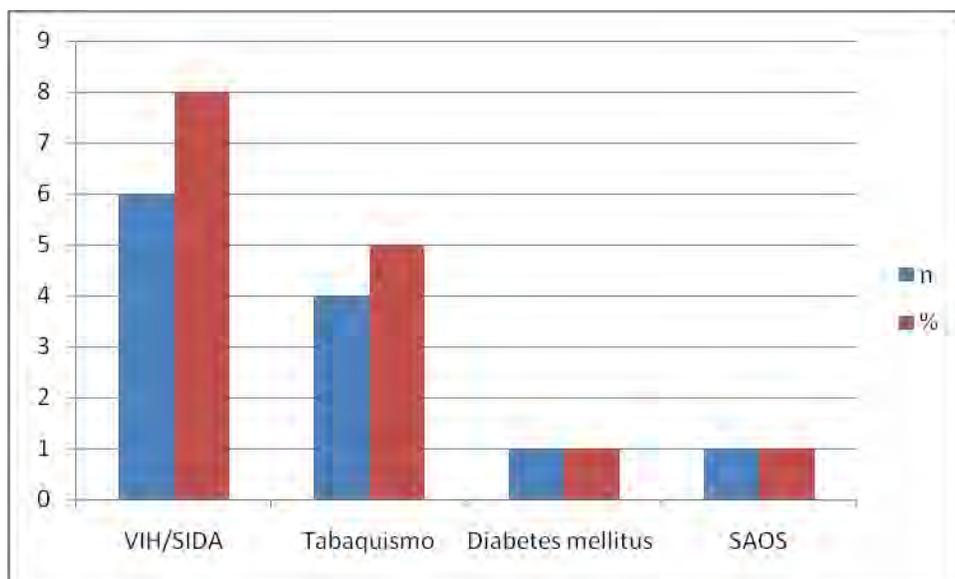
Cuadro 1: Distribucion de casos de Histoplasmosis pulmonar			
		n	%
	Hombre	58	86
	Mujer	9	13

Cuadro 2: Genero de los pacientes con Histoplasmosis pulmonar			
	n	Media	(DE)
Edad del paciente	67	31.57	12.746

Cuadro 3: Distribución de los casos de Histoplasmosis pulmonar en el INER de 1998-2009 por grupo etario

año	Grupos etarios				Total
	5 a 14	15 a 24	25 a 44	45 a 64	
1998			4		4
1999	6	1	3	1	11
2000	1		3		4
2001		1	2	2	5
2002		1	3	1	5
2003			4		4
2004		1	5	1	7
2005			1		1
2006		4	7	2	13
2007	2		6	3	11
2008			2		2
Total	9	8	40	10	67
Porcentaje	13%	11%	59%	14%	100%

Grafica 1: Comorbilidades de los pacientes con histoplasmosis pulmonar

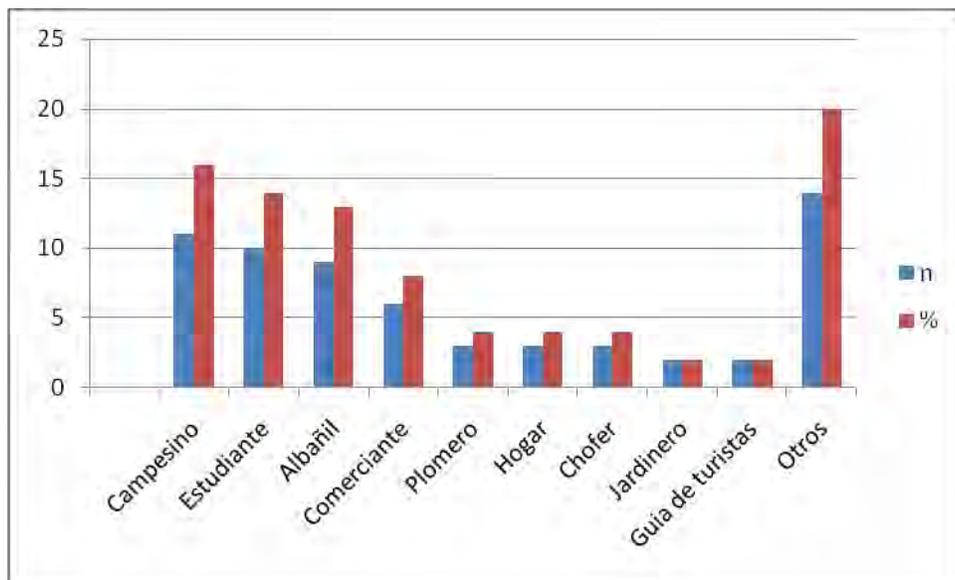


Abreviaturas: VIH; Virus de Inmunodeficiencia Humana, SIDA; Síndrome de Inmunodeficiencia Humana,

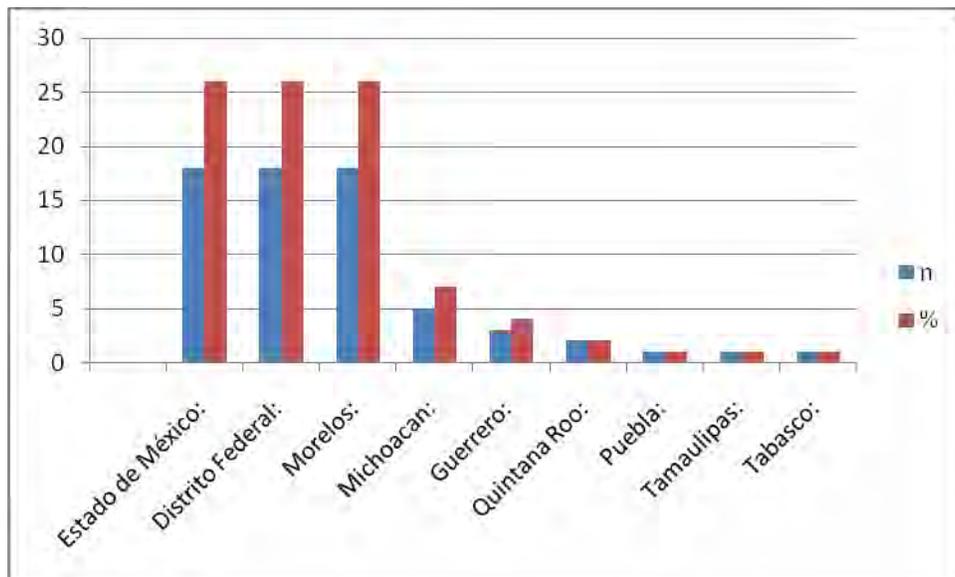
SAOS; Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño.

Tabaquismo: Pacientes con índice tabáquico > 10 paquetes/año.

Grafica 2: Ocupación de los pacientes con histoplasmosis pulmonar

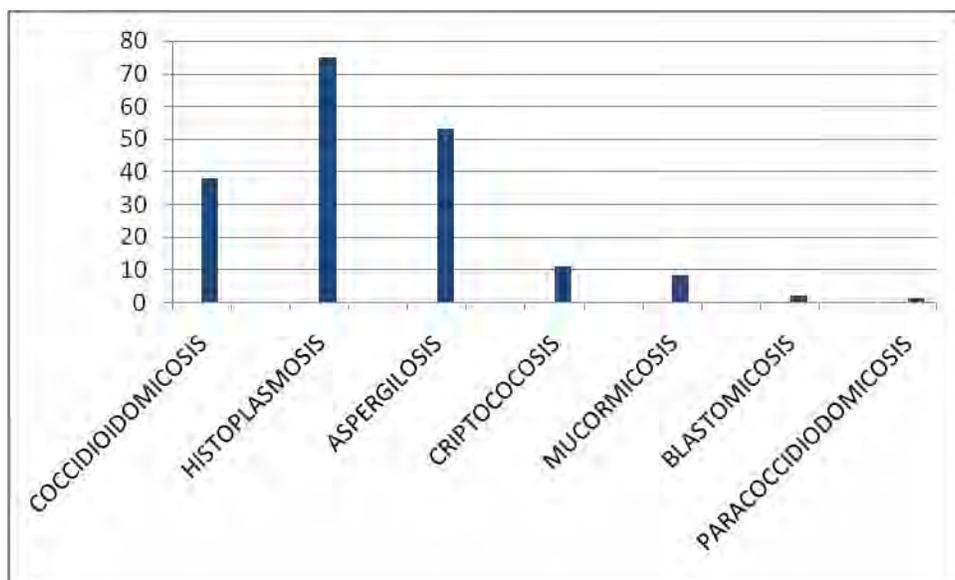


Gráfica 3: Estado de procedencia de los pacientes con histoplasmosis pulmonar.

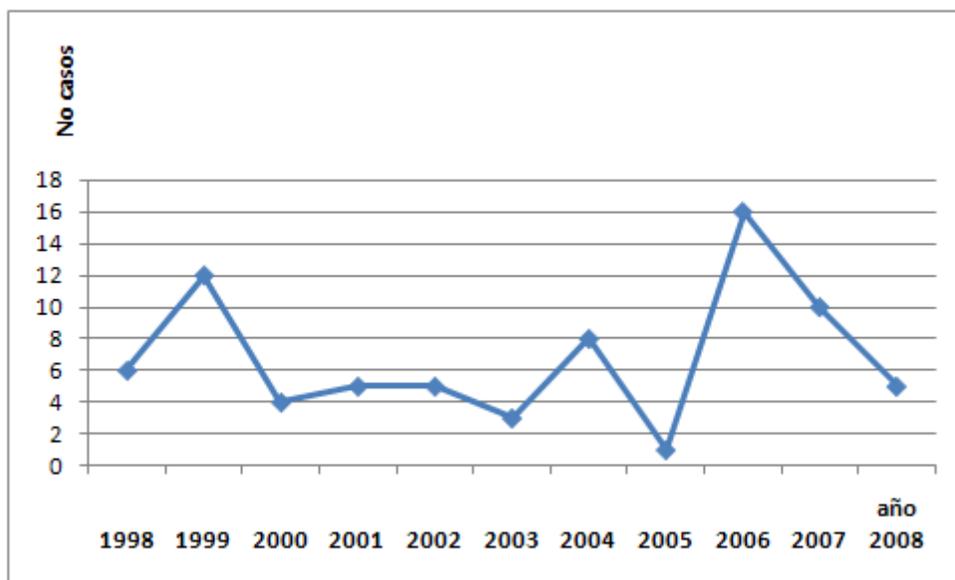


Año	No de casos	Localizacion del brote	Factor exposicional
1998	2	Cuernavaca Morelos	Limpiar una cisterna
1999	7	Juanacatepec Morelos	Destapar y limpiar un pozo abandonado
2001	2	Acapulco Guerrero	Guano como abono de plantas (Hotel Calinda)
2002	2	Tepoztlan Morelos	Destapar y limpiar un registro
2006	3	Tepozotlan Morelos	Cavar una zanja
2006	3	Zitacuaro Michoacan	Entrar a una cueva
2007	6	Tamarindo Veracruz	Cavar en busca de un tesoro

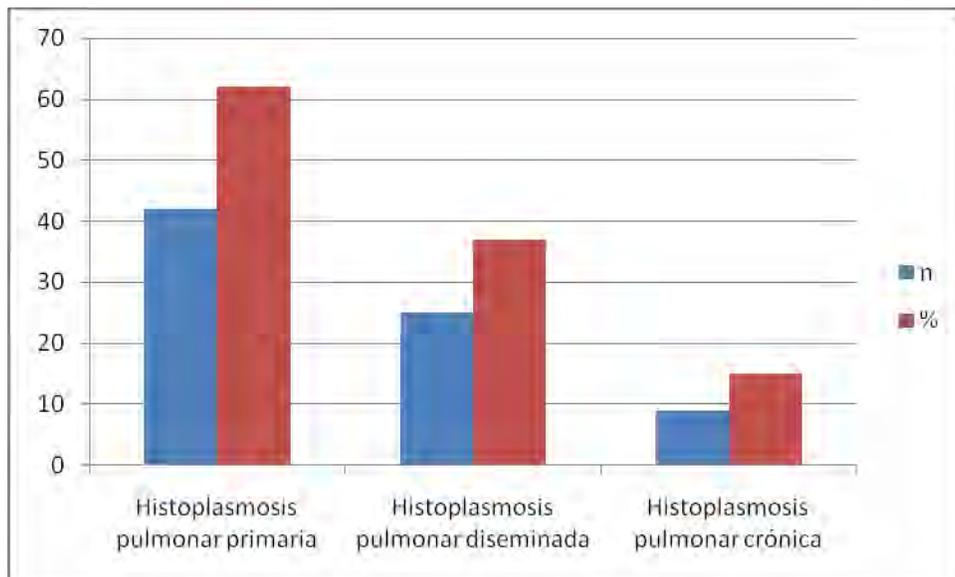
Gráfica 4: Número de casos de micosis pulmonar registrado de 1998-2008 en el INER



Grafica 5: Casos de Histoplasmosis Pulmonar por año.

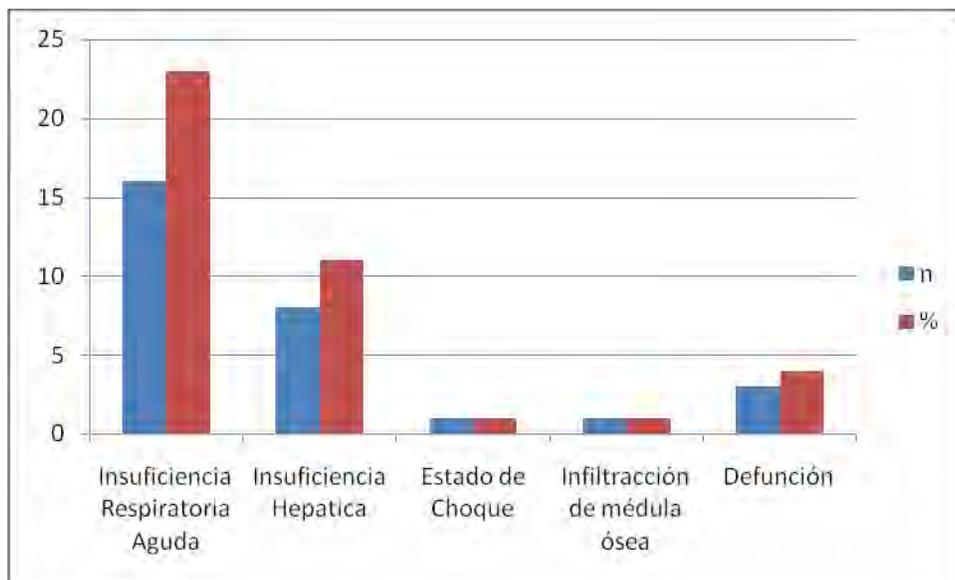


Gráfica 6: Clasificación de los casos de histoplasmosis pulmonar.



Cuadro 5: Características clínicas de los pacientes con Histoplasmosis pulmonar					
				n	%
				59	88
	Fiebre			55	82
	Tos			44	65
	Disnea			26	38
	Ataque al estado general			25	37
	Expectoracion			21	31
	Escalofrios			20	29
	Perdida de peso			19	28
	Diaforesis			6	8
	Dolor abdominal			5	7
	Diarrea			3	4
	Hepatomegalia			2	2
	Esplenomegalia			1	1
	Lesiones en piel				

Gráfica 7: Complicaciones de los pacientes con histoplasmosis pulmonar



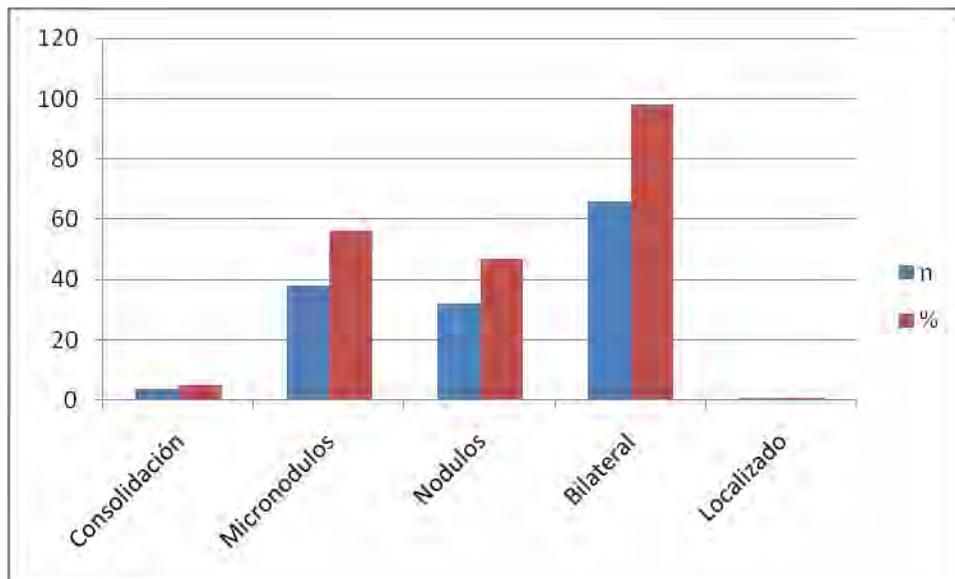
Cuadro 6: Características de laboratorio de los pacientes con histoplasmosis pulmonar

Estudio de laboratorio	n	%
Leucocitos >10000 cels/mm3	10 (67)	14
Leucocitos <3000 cels/mm3	1 (67)	1
Hemoglobina <10 gr/dl	2 (66)	3
Plaquetas <150000 cel/mm3	2 (66)	3
TGO >60 U/L	16 (63)	25
TGP >60 U/L	27 (63)	42
Bilirrubina >1.0 mg/dl	6 (66)	9
Fosfat. Alcal. >200 U/L	15 (54)	27
Albumina <3.5 mg/dl	13 (66)	19

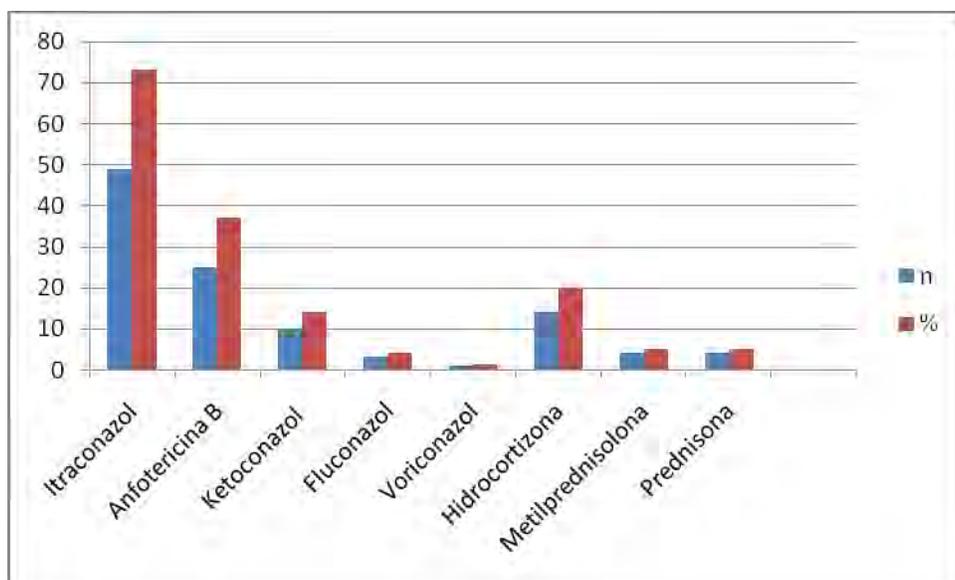
Abreviaturas: TGO; Transaminasa glutámico oxalacética o aspartato aminotransferasa.
 TGP; Transaminasa glutámico pirúvica o alanina aminotransferasa
 Fosfatasa alcal.; Fosfatasa alcalina

Cuadro 7: Diagnostico de los pacientes con Histoplasmosis pulmonar					
Prueba	Positiva	%	Negativa	%	
Cultivo de expectoracion	5 (25*)	20	20 (25*)	80	
Cultivo de LBA	14 (34)	41	20 (34)	58	
Hemocultivo	2 (19)	10	17 (19)	89	
Mielocultivo	2 (3)	66	1 (3)	33	
Citologia de LBA	0 (22)	0	22 (22)	100	
Citologia de LBA	0 (8)	0	8 (8)	100	
Biopsia transb. Patologia	10 (27)	37	17 (27)	62	
Biopsia P.C.A. Patologia	4 (5)	80	1 (5)	20	
Inmunodifusion en gel	19 (28)	67	9 (28)	32	
Precipitacion en tubo cap.	25 (31)	80	6 (31)	19	
Intrademorreacion	16 (24)	66	8 (24)	33	
Abreviaturas: LBA; Lavado broncoalveolar, biopsia P.C.A; biopsia pulmonar a cielo abierto.					
Precipitacion en tubo cap.; precipitacion en tubo capilar.					
* Número de pacientes a los que se les realizo el estudio					

Gráfica 8: Alteraciones en la imagen de radiográfica de tórax



Gráfica 9: Tratamiento recibido por los pacientes con histoplasmosis pulmonar



REFERENCIAS:

1. Carol A. Kauffman. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. Clin. Microbiol. Rev. 2007. Vol 20. No 1. Pags. 115-132.
2. Bruno Maresca and George S. Kobayashi. Dimorphism in *Histoplasma capsulatum*: a Model for the Study of Cell Differentiation in Pathogenic Fungi, Microbiological Reviews. June 1989, P. 186-209.
3. Gonzalez zepeda I, Vargas Yañez R, Velasco Castrejón O, Taylor ML. Histoplasmosis. Rev. Fac. Med. UNAM, Vol. 41, No 1, 1998.
4. Chu, JH, Feudtner, C, Heydon, K, et al. Hospitalizations for endemic mycoses: a population-based national study. Clin Infect Dis 2006; 42:822
5. Reporte anual de la dirección general de epidemiología. México, D.F. Dirección General de epidemiología. SSA. 1988-1994.
6. Vaca-Marin MA, Martinez Rivera MG, Flores Estrada JJ, Histoplasmosis en México, aspectos históricos y epidemiológicos. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. Volumen 11, No 3, 1998.
7. Juliette Morgan et al. A large outbreak of histoplasmosis among American travelers associated with a hotel in Acapulco Mexico, spring 2001. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 69(6), 2003, pp. 663–669.
8. Goodwin, RA, Loyd, JE, des Prez, RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60:231.
9. Procknow, JJ, Page, MI, Loosli, CG. Early pathogenesis of experimental histoplasmosis. *Arch Pathol* 1960; 69:413.

10. Wynne, JW, Olsen, GN. Acute histoplasmosis presenting as the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1974; 66:158.
11. Fojtasek, MF, Sherman, MR, Garringer, T, et al. Local immunity in lung-associated lymph nodes in a murine model of pulmonary histoplasmosis. *Infect Immun* 1993; 61:4607.
12. Allendoerfer, R, Boivin, GP, Deepe, GS, Jr. Modulation of immune responses in murine pulmonary histoplasmosis. *J Infect Dis* 1997; 175:905.
13. Deepe, GS Jr. Modulation of infection with *Histoplasma capsulatum* by inhibition of tumor necrosis factor-alpha activity. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 3:S204.
14. Goodwin, RA Jr, des Prez, RM. Histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:929.
15. Wheat, LJ, Wass, J, Norton, J, et al. Cavitory histoplasmosis occurring during two large urban outbreaks: Analysis of clinical, epidemiologic, roentgenographic, and laboratory features. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63:201.)
16. Goodwin, RA, Nickell, JA, des Prez, RM. Mediastinal fibrosis complicating healed primary histoplasmosis and tuberculosis. *Medicine (Baltimore)* 1972; 51:227.
17. Wheat, LJ, French, MLV, Wass, JL. Sarcoidlike manifestations of histoplasmosis. *Arch Intern Med* 1989; 149:2421.

18. Zhou, P, Sieve, MC, Tewari, RP, et al. Interleukin-12 modulates the protective immune response in SCID mice infected with *Histoplasma capsulatum*. *Infect Immun* 1997; 65:936.
19. Goodwin, RA Jr, Shapiro, JL, Thurman, GH, et al. Disseminated histoplasmosis: Clinical and pathologic correlations. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59:1.
20. Wheat, LJ. Diagnosis and management of histoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:480.
21. Mandell, Bennett, & Dolin: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed.
22. Kauffman CA. Histoplasmosis. *Clin Chest Med* 30 (2009) 217–225.
23. Wheat LJ, Conces DJ, Allen S, Blue-Hnidy D, Loyd J. Pulmonary histoplasmosis syndromes: recognition, diagnosis, and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:129–144.
24. Wheat LJ, Kohler RB, Tewari RP. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in serum and urine specimens. *N Engl J Med* 1986; 314:83–88.
25. Larrabee WF, Ajello L, Kaufman L. An epidemic of histoplasmosis on the isthmus of Panama. *Am J Trop Med Hyg* 1978;27:281–285.
26. Bialek R, Feucht A, Aepinus C, et al. Evaluation of two nested PCR assays for detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in human tissue. *J Clin Microbiol* 2002;40:1644–1647.

27. Wheat LJ, Freifeld AG, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:807–25.
28. Dismukes WE, Bradsher RW Jr, Cloud GC, et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. *Am J Med* 1992;93:489–97.
29. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1995;98:336–42.
30. McKinsey DS, Kauffman CA, Pappas PG, et al. Fluconazole therapy for histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:996–1001.
31. Wheat J, Mawhinney S, Hafner R, et al. Treatment of histoplasmosis with fluconazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1997;103:223–32.
32. Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:745–55.
33. Wheat LJ, Slama TG, Bitzen HE, et al: A large urban outbreak of histoplasmosis: Clinical features. *Ann Intern Med* 94:331-337, 1981.
34. Diaz M, Leon M, Hernandez D. Histoplasmosis diseminada progresiva y tuberculosis en pacientes con SIDA. *Med Intern*. 2004;20:187–210.

35. Assi MA, MPH, Sandid MS, MD, et al. Systemic Histoplasmosis. A 15-Year Retrospective Institutional Review of 111 patients. *Medicine* 2007;86:162–169
36. Mata-Essayag S, MD, Colella MT, et al. Histoplasmosis. A Study of 158 Cases in Venezuela, 2000–2005. *Medicine* 2008;87:193–202.
37. Wheat LJ, Wass J, Norton J, Kohler RB, French ML. Cavitory histoplasmosis occurring during two large urban outbreaks. Analysis of clinical, epidemiologic, roentgenographic, and laboratory features. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:201–209.
38. Cassie C. Kennedy, MD and Andrew H. Limper, MD. Redefining the Clinical Spectrum of Chronic Pulmonary Histoplasmosis. *Medicine* 2007;86:252–258.
39. De Pauw et al. Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008. 46(12): 1813–1821.