



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

**“HISTOPLASMOSIS MÁS ALLÁ DEL VIH: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y
DESENLACES EN POBLACIÓN NO VIH EN MÉXICO”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
INFECTOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. ANDREA CAROLINA TELLO MERCADO



**TUTORA DE TESIS
DRA. MARÍA FERNANDA GONZALEZ LARA**

**TUTORA DE TESIS
DRA. MARÍA DOLORES NIEMBRO ORTEGA**

CIUDAD DE MÉXICO 2022



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.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Guillermo Miguel Ruiz Palacios y Santos
Profesor Adscrito al servicio Infectología del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Infectología

Dr. Alfredo Ponce de León
Profesor Adscrito al servicio Infectología del INCMNSZ
Jefe del departamento de Infectología

Dra. María Fernanda González Lara
Profesor adscrito al Servicio de Infectología del INCMNSZ
Jefe del departamento del Laboratorio de Microbiología Clínica
Tutor de tesis de Infectología

Dra. María Dolores Niembro Ortega
Profesor adscrito al Servicio de Infectología del INCMNSZ
Tutor de tesis de Infectología

DEDICATORIA

A mi familia.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros por su generosidad y todo el tiempo que han dedicado a nuestra formación. Son el mejor ejemplo a seguir.

ÍNDICE

1. Marco Teórico

- Introducción
- Definiciones
- Epidemiología
- Modo de infección
- Factores de riesgo
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Tratamiento y desenlaces

2. Justificación

3. Pregunta de investigación

4. Hipótesis

5. Objetivos

-Objetivos específicos

-Objetivos generales

6. Material y Métodos

7. Resultados

8. Discusión

9. Conclusiones

10. Bibliografía

11. Anexos

Marco teórico

Introducción

Histoplasma capsulatum es un hongo térmicamente dimórfico que existe como micelio en el medio ambiente y como levadura en el huésped infectado. La mayoría de las infecciones ocurren como resultado de la inhalación de microconidias.

El *H. capsulatum* var. *capsulatum* y *H. capsulatum* var. *duboisii* son las dos subespecies patógenas en humanos; la última se encuentra limitada a África mientras que *H. capsulatum* var. *Capsulatum* cuenta con una distribución más global. (1)

En cuanto a su distribución geográfica clásica, la histoplasmosis se ha descrito con mayor frecuencia en el norte de América, en el área cercana a los valles de los ríos Mississippi y Ohio. Otras áreas endémicas se han reportado en Centro- y Sudamérica, además de otras del mundo, incluidas partes de Asia y África. (2)

En México, en los últimos años, se ha reportado un estimado de 112-325 casos de infección pulmonar aguda o diseminada, predominantemente en la región central y sureste (Veracruz, Oaxaca, Campeche, Tabasco y Chiapas). No obstante, se considera una subestimación de casos debido a la falta de programas de vigilancia y la falta de capacidad diagnóstica en muchas áreas. (2,22, 45)

Dentro de las áreas endémicas tradicionales, *Histoplasma* a menudo se encuentra concentrado en áreas de "microfocos", que son típicamente áreas de suelo contaminado con guano de aves o murciélagos, como cuevas, túneles, gallineros o áreas de suelo excavado (21).

En poblaciones inmunocompetentes la infección suele tener una presentación asintomática, ocasionando únicamente síntomas en <1% de los infectados. Sin embargo, en las últimas décadas, la pandemia del VIH/SIDA y el mayor uso de agentes inmunosupresores han dado lugar a casos de histoplasmosis notificados en "áreas no endémicas" y han revelado la verdadera distribución global de la histoplasmosis (21, Figura 1)

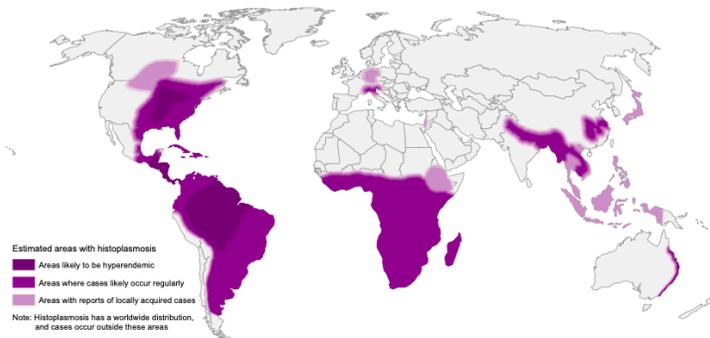


Figura 1 (Tomada de Ref 21)

En el caso de pacientes inmunocomprometidos, la infección resulta en una enfermedad grave, con frecuencia diseminada y potencialmente mortal. El mayor número de casos de infección diseminada se ha reportado en los pacientes que viven con VIH. Sin embargo, actualmente los pacientes inmunocomprometidos no VIH, se han convertido en una proporción cada vez mayor de estos casos. (1)

Con la finalidad de describir y actualizar nuestra experiencia como centro de referencia en la atención de pacientes inmunocomprometidos con infección por histoplasma, se planea realizar un estudio retrospectivo de los casos identificados en el INCMNSZ. El objetivo principal es describir y comparar las características demográficas, clínicas y terapéuticas, además de los desenlaces de los pacientes inmunocomprometidos no VIH vs VIH con diagnóstico de histoplasmosis atendidos en el INCMNSZ.

Definiciones

De acuerdo a los criterios de MSG/ EORTC 2008, la histoplasmosis probada es aquella con cultivo o histopatología positiva; mientras que un caso probable es aquel con evidencia geográfica o exposición ocupacional a histoplasma con síntomas clínicos compatibles y antígeno (urinario o sérico) positivo.

De acuerdo al CSTE (Council of State and Territorial Epidemiologists) se define a la histoplasmosis según las características clínicas y laboratoriales en probada y probable.

Los criterios clínicos requieren al menos la presencia de dos síntomas clínicos (tos, fiebre, dolor torácico, mialgias, disnea, cefalea o eritema nodoso/exantema multiforme), además de la presencia de una imagen de tórax anormal (presencia de infiltrados, cavitaciones, adenopatías mediastinales o hiliares, derrame pleural) o evidencia de enfermedad diseminada.

Los criterios de laboratorio confirmatorios incluyen el cultivo, histopatología, detección molecular, detección de banda H por prueba de inmunodifusión de anticuerpos o detección de banda M después de una falta previa de banda M o un aumento de ≥ 4 veces el título de anticuerpos. Los criterios de laboratorio no confirmatorios incluyen la citopatología o un solo anticuerpo positivo o prueba de inmunoensayo enzimático de antígeno (EIA).

Los casos confirmados (probados) deben de cumplir los criterios clínicos y de laboratorio confirmatorios; mientras que los casos probables pueden (a) cumplir con los criterios clínicos y de laboratorio no confirmatorios, (b) cumplir con los criterios de laboratorio confirmatorios pero no contar con información clínica disponible, o (c) cumplir con criterios clínicos y tener vínculo epidemiológico con un caso confirmado sin cumplir con los criterios de laboratorio. (31, 32)

La histoplasmosis pulmonar localizada se define como la infección con involucro únicamente a nivel pulmonar y/o linfadenopatías hiliares o mediastinales, sin presencia de afección extrapulmonar.

La histoplasmosis diseminada se define como infección con involucro extrapulmonar como sangre, médula ósea, piel, hígado, suprarrenal, linfadenopatías extrapulmonares o a sistema nervioso central. (33)

Histoplasmosis en población no VIH

Epidemiología (población no VIH)

La epidemiología varía dependiendo de los factores de riesgo de cada población estudiada.

No cabe duda que la histoplasmosis grave y diseminada sigue siendo un problema para las personas que viven con VIH, pero también es una preocupación creciente para las personas con enfermedades autoinmunes, pacientes con trasplante de órgano sólido (TOS) o de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), pacientes con enfermedades crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o diabetes mellitus) y para los pacientes que se encuentran bajo terapia biológica. A continuación se agrega un tabla tomada del estudio publicado por Benedict y colaboradores en 2015 que describe las tendencias de las poblaciones afectadas por histoplasmosis en los últimos años. (Figura 2, ref 24)

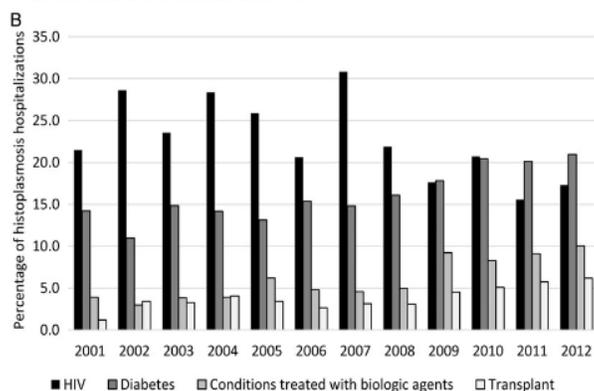


Figura 2 (Tomada de Ref 24)

Las enfermedades autoinmunes representan hoy en día la enfermedad subyacente más frecuente (casi en el 20% de los pacientes) en los pacientes con histoplasmosis reportada a instancias sanitarias (23, 24). Dentro de estas condiciones, destacan los pacientes con artritis reumatoide que se encuentran en tratamiento con esteroides, fármacos modificadores de la enfermedad o inhibidores de TNF, quienes suelen ser los más afectados. Se ha descrito una mediana de tiempo de tratamiento con anti- TNF al diagnóstico de histoplasmosis de 15 meses. (27)

Varios artículos científicos han reportado la infección por *H. capsulatum* en el contexto de otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal

(EII), uveítis anterior crónica idiopática, síndrome de Sjögren primario y lupus eritematoso generalizado que habitualmente son tratadas con inhibidores del TNF- α , particularmente infliximab, con o sin el uso adicional de otros fármacos inmunosupresores (29, 30, 31).

La incidencia reportada de casos de histoplasmosis en pacientes en terapia con inhibidores de TNF- α en áreas endémicas se ha estimado en 18.78 por cada 100 000 personas tratadas con infliximab y de 2.65 por cada 100 000 personas tratadas con etanercept (33)

Otra población susceptible a contraer infección por *Histoplasma Capsulatum*, es la de los pacientes con trasplante de órgano sólido (TOS) en los que la histoplasmosis representa cerca del 5% de todas las infecciones fúngicas invasivas de acuerdo a lo reportado en dos estudios estadounidenses. (3,4) La histoplasmosis postrasplante (HPT) es rara, incluso en zonas endémicas cuyas poblaciones pueden presentar una prueba de histoplasmina positiva hasta en más del 50%, siendo la incidencia de HPT de $\leq 1\%$ (1).

La incidencia reportada de histoplasmosis en receptores de TOS continúa siendo más alta que en la población general, siendo hasta 16 veces mayor que la incidencia reportada entre personas ≥ 65 años en áreas endémicas (1 caso por 1000 personas-año vs 0.061 por 1000 personas-año, respectivamente)(5). Sin embargo, la incidencia real se desconoce y probablemente se encuentre infraestimada debido a la falta de notificación, diagnóstico erróneo, falta de disponibilidad o uso de pruebas de antígeno de histoplasma.

La mayoría de los casos de HPT se han descrito en receptores de trasplante renal, llegando a representar hasta el 50% de los casos de histoplasmosis en postrasplantados de órgano sólido (6). Estas infecciones suelen presentarse en los primeros dos años posterior al trasplante, sin embargo ocasionalmente pueden ocurrir días después del trasplante o inclusive hasta 20 años posteriores al mismo. Se ha descrito una mediana de tiempo de diagnóstico de 27 meses posterior al trasplante con una edad promedio de 48.5 años (6).

En cuanto a los pacientes con trasplante de células progenitoras hemotopoyéticas (TCPH), el primer caso se reportó en 1983 en un paciente con antecedente de leucemia mieloide aguda en quien el diagnóstico de histoplasmosis se hizo postmortem 70 días posterior al trasplante (15). Actualmente hay unos cuantos reportes de casos de pacientes con TCPH e histoplasmosis (16, 17, 18). Llama la

atención que a pesar de la inmunosupresión tan intensa que reciben estos pacientes, los casos de histoplasmosis son escasos.

En uno de los estudios más representativos (TRANSNET), en el que la aspergilosis, la candidiasis y la mucormicosis fueron las infecciones fúngicas invasivas más comunes en los receptores de TCPH, sólo se reportaron 4 casos de histoplasmosis postrasplante (3 autólogos y 1 alogénico) durante un periodo de estudio de 5 años (14, 19). En otra serie de 111 casos de histoplasmosis únicamente se identificó 1 caso en un paciente con TCPH alogénico en un periodo de 15 años (20).

Modo de infección:

En pacientes post trasplantados de órgano sólido existe tres vías de transmisión:

i) Reactivación de infección previa ii) infección adquirida de novo iii) derivada de donador
Hoy en día parece que la mayor parte son por adquisición de novo después del trasplante, pero la evidencia disponible es poca por lo que no es posible excluir la posibilidad de reactivación (1)

De igual manera, se ha descrito que en pacientes en terapia inmunológica con inhibidores de TNF la histoplasmosis se suele adquirir ya sea por reactivación de infección latente o por nueva exposición o re-exposición del huésped al *Histoplasma*. (27,28). La reactivación se suele considerar el modo de transmisión menos probable en esta población al presentarse con una mediana de tiempo de tratamiento con anti- TNF al diagnóstico de histoplasmosis de 15 meses.

La inmunidad celular es el principal mecanismo de defensa contra *Histoplasma capsulatum*. El TNF- α sirve como puente entre la inmunidad innata y la adaptativa y es necesario para el mantenimiento de la inmunidad adaptativa frente a una infección por *H. capsulatum*. (29)

Factores de riesgo:

Uno de los factores de riesgo más importantes es el haber visitado o ser residente de una zona endémica de *H. capsulatum*. Es incierto si el tipo de trasplante de órgano sólido aumenta el riesgo relativo de la infección. Se ha descrito mayor riesgo en pacientes postrasplantados de pulmón por el uso de regímenes inmunosupresores más potentes además de la posible exposición directo del

aloinjerto a *H. capsulatum*. En un estudio publicado por Cuéllar-Rodríguez se reportó una incidencia de 1 caso por cada 1000 personas- año con la tasa más alta reportada en receptores de trasplantes de páncreas (7). Sin embargo, como limitantes del estudio se encontró que los pacientes postrasplantados de páncreas representaban menos del 1% de los trasplantes de órgano sólido; además del uso de profilaxis antifúngica en todos los pacientes postrasplantados de pulmón que podría haber resultado en una incidencia menos a lo esperada en este último grupo.

La importancia de la inmunosupresión como factor de riesgo se atribuye al hecho de que la mayoría de los casos ocurren durante los primeros 2 años posteriores al trasplante y más del 90% de los pacientes se encuentran en terapia de mantenimiento con inmunosupresores al momento del diagnóstico (1). Se ha atribuido mayor riesgo con el uso de mofetil micofenolato y belatacept, sin embargo, por el uso concomitante con otros inmunosupresores no ha sido posible establecer una asociación verdadera (6,8)

Respecto a los pacientes que se encuentran en tratamiento con inhibidores de TNF- α , en un estudio publicado en 2015 por Vergidis y colaboradores, se incluyeron datos de 98 pacientes con diagnóstico de infección por *H. capsulatum* en 20 centros médicos de EUA en un periodo de 11 años. En este estudio no se encontró asociación entre la gravedad de la enfermedad y las diferentes enfermedades autoinmunes o el tipo de inhibidores del TNF- α (infliximab/adalimumab frente a etanercept). Se encontraron como predictores independientes de la gravedad de la enfermedad el uso concomitante de corticosteroides (OR, 3.94, [IC 95% 1.06–14.60]) y niveles más altos de antígeno en orina (OR, 1.14 [IC 95%, 1.03–1.25] (32)

Manifestaciones clínicas:

Las manifestaciones clínicas suelen variar de acuerdo a la subespecie identificada, el grado de inmunosupresión y la cantidad de inóculo.

A diferencia de *H. capsulatum var. Capsulatum*, en infecciones por *H. capsulatum var. Duboisii* suele observarse una mayor afección cutánea y de tejidos blandos con poco involucro pulmonar (21).

La histoplasmosis se puede presentar desde una enfermedad autolimitada hasta una enfermedad diseminada potencialmente mortal.

En el caso de los pacientes con TOS, los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos lo que suele retrasar el diagnóstico. Se ha descrito un intervalo desde inicio de síntomas hasta el diagnóstico de

aproximadamente 2-3 semanas. La presentación puede variar desde enfermedad indolente inicial hasta un cuadro séptico. En el estudio más grande de 152 casos de pacientes con trasplante de órgano sólido se observó una presentación leve, moderada y grave en el 7%, 63% y 27%, respectivamente (6). En este grupo de pacientes se ha descrito una presentación más grave que la de los pacientes que reciben terapia biológica, pero similar a la de los pacientes con VIH. (9) Tampoco se ha documentado que la gravedad del cuadro, el involucro orgánico específico o la infección diseminada sea dependiente del tipo de trasplante de órgano.

A diferencia de los pacientes inmunocompetentes, la mayoría de los receptores de TOS presentan enfermedad diseminada con afectación extrapulmonar al momento del diagnóstico (1,6). Los pulmones son los órganos más comúnmente afectados (81%), seguidos de la médula ósea (26%), el hígado (18%), bazo (13%), tubo digestivo (11%), sistema nervioso central (7 %) y la piel (3 %). (6)

Los pacientes con TCPH suelen presentar sintomatología inespecífica y las manifestaciones sugerentes de histoplasmosis diseminada como la pancitopenia o hepatoesplenomegalia suelen estar ausentes en este grupo de pacientes (1).

En la serie más grande de pacientes con artritis reumatoide en era de biológicos (n=26), se describió un intervalo desde inicio de síntomas hasta el diagnóstico de aproximadamente 4 semanas en la mayoría de los pacientes, siendo el pulmón el sitio de infección más frecuente. La manifestación clínica principal fue fiebre y aproximadamente el 50% de la población estudiada tenía infección diseminada al momento del diagnóstico (27).

Vergidis y colaboradores encontró que la mayoría de los pacientes en terapia anti TNF- α e histoplasmosis tenían enfermedad diseminada al momento del diagnóstico con predominio de afección pulmonar. También reportaron manifestaciones extrapulmonares inusuales, como afectación articular o cutánea, similares a las de los pacientes que desarrollaron tuberculosis como complicación de la terapia con bloqueadores del TNF- α . (32)

Diagnóstico:

El diagnóstico en la población no VIH se puede realizar por histopatología/citología, cultivo, antígeno de histoplasma y serología.

En pacientes con TOS se ha descrito una sensibilidad del 77% al combinar citologías respiratorias e histopatología; la cual resultó mayor a la biopsia de médula ósea (71%) y hemocultivos (63%). Es importante tomar en cuenta la epidemiología local para poder diferenciar los microorganismos de otros intracelulares como es el caso de *Talaromyces marneffe* y *Leishmania*.

El cultivo (tejido/ hemocultivo) establece un diagnóstico definitivo. Sin embargo, el periodo de incubación largo puede retrasar el diagnóstico y tratamiento. Se ha descrito la presencia de fungemia en 2/3 de los pacientes trasplantados de órgano sólido; mayor en aquellos casos de infección diseminada que en aquellos con infección leve/moderada (90% vs 49%; $p=0.024$) (1.6)

El antígeno de histoplasma también es de utilidad para establecer el diagnóstico de histoplasmosis. En pacientes trasplantados de órgano sólido se ha descrito una mayor sensibilidad con el antígeno urinario (S 93%) para la detección de *H. capsulatum*. La sensibilidad fue mayor en aquellos casos de presentación diseminada vs afección pulmonar localizada (97% vs 73%, $p=0.01$) (6).

En el estudio publicado en 2011 por Olson y colabores, se reportó una sensibilidad del 54% en los pacientes con artritis reumatoide e histoplasmosis con enfermedad localizada a pulmón y de 83% en aquellos con infección diseminada (27)

Respecto a los pacientes en terapia con inhibidores de TNF- α , Vergidis observó que el 87.8% de la población estudiada tuvo un antígeno positivo con un nivel antigénico urinario promedio de 9.70 ng/mL en los pacientes con enfermedad diseminada y de 3.81 ng/mL en los casos de infección limitada al pulmón ($p = .008$). El nivel antigénico sérico promedio en pacientes con enfermedad diseminada se encontró en 9.95 ng/mL. (32)

Al igual que en las otras herramientas diagnósticas, el rendimiento diagnóstico del antígeno de histoplasma es menor en pacientes inmunocompetentes con enfermedad pulmonar localizada que en aquellos casos con infección diseminada, en los que la concentración antigénica promedio es mayor (1).

El antígeno de histoplasma a pesar de tener una buena especificidad suele tener reacciones cruzadas con otros hongos como *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides spp.*, *Paracoccidioides brasilienses* y *Talaromyces marneffe*.

De igual manera, se ha reportado reacción cruzada con la prueba de galactomanano en pacientes con histoplasmosis con antígeno de histoplasma positivo en suero, orina o lavado bronquioalveolar.

En cuanto a la serología, no está recomendada como estudio diagnóstico en pacientes postrasplantados al contar con un sistema inmune disfuncional e incapaz de montar una respuesta inmunológica normal. Sin embargo, puede ser útil como prueba adyuvante en pacientes con probabilidad preprueba alta.

A diferencia de los pacientes postrasplantados, en una población de pacientes con uso de anti TNF- α se reportó una positividad de los anticuerpos en el 87.8% de la población. Esta observación pudiera explicarse debido a los diferentes tipos de inmunosupresión en ambos grupos de pacientes. El 1,3 Beta D- glucano no se encuentra validado para histoplasmosis y ensayos de PCR cuentan con baja sensibilidad y especificidad cuando se aplica en muestras clínicas y su utilidad está limitada a la identificación en cultivos fúngicos (1).

Tratamiento y desenlaces:

Actualmente, las recomendaciones de tratamiento publicadas por las diferentes sociedades son específicas para las diferentes formas de histoplasmosis y sus complicaciones resultantes, aunque no hay consenso para el tratamiento óptimo de la histoplasmosis pulmonar aguda leve- moderada (25,16)

Por otra parte, en los receptores de trasplante de órgano sólido, no existen ensayos terapéuticos controlados aleatorizados y las recomendaciones de tratamiento son similares a las de otros grupos de pacientes. En enfermedad grave se sugiere el uso de anfotericina B de formulación lipídica como primera línea por 1-2 semanas. En enfermedad leve o moderada, itraconazol es el tratamiento de elección. El itraconazol, al igual que otros azoles, puede tener interacciones con medicamentos inmunosupresores y se debe hacer el ajuste de dosis apropiado. En particular, puede aumentar la concentración sérica de sirolimus, ciclosporina y tacrolimus; con este último pudiendo prolongar el intervalo QTc. En cuanto a otros azoles, como en el caso de voriconazol y posaconazol, la evidencia que respalda su uso es de menor calidad pero se pueden usar como terapia de segunda línea en población con TOS como en no trasplante.

La Sociedad Americana de Trasplantes recomienda una duración de tratamiento de 12 meses (11). Se han documentado recaídas posterior a haber completado este tratamiento en el 6% de los pacientes (6); 2/3 de ellos en los primeros 2 años posterior al diagnóstico.

Los antígenos urinarios y séricos son de utilidad para monitorizar respuesta a tratamiento. Se recomienda realizar mediciones previo al tratamiento y posteriormente a las 2 semanas, 1 mes, cada 3 meses hasta 6 a 12 meses después de completar el tratamiento (11, 12). Las recaídas suelen ocurrir cuando los niveles de antígenos urinarios se encuentran > 2 ng/ml a la hora de la suspensión de la terapia antifúngica (6).

En cuanto a los pacientes que se encuentran recibiendo agentes anti- TNF, las decisiones clínicas con respecto a la interrupción de éstos, el uso de la terapia profiláctica con azoles y el momento de reiniciar los agentes inmunosupresores son inciertas. La mayor parte de la información clínica disponible sobre histoplasmosis en pacientes que reciben agentes anti-TNF proviene de reportes de casos y pequeñas series de casos. (27)

En la experiencia reportada por Vergidis y colaboradores, en una de las series más grandes, el tratamiento inmunosupresor se interrumpió inicialmente en 95/98 pacientes (96,9%) y luego se reanudó en 25/74 pacientes (33,8 %) en una mediana de 12 meses (1- 69 meses). (32)

Respecto a la mortalidad reportada en las diferentes poblaciones, en la serie de Olson de pacientes con artritis reumatoide se reportó una mortalidad de 2 de 26 pacientes; sin embargo, éstas no se atribuyeron directamente a la histoplasmosis. (27)

En pacientes con uso de inhibidores de TNF- α , la tasa de recurrencia fue del 3,2% en una mediana de seguimiento de 32 meses. De los 3 pacientes con recurrencia, 2 habían reiniciado el tratamiento con bloqueadores del TNF- α , 1 de los cuales falleció. La tasa de mortalidad fue del 3,2%. (32)

En pacientes postrasplantados de órgano sólido con histoplasmosis que han recibido un tratamiento óptimo se ha estimado una mortalidad de aproximadamente el 10% (6,13, 14). La mayoría de las muertes se presentaron en el primer mes posterior al diagnóstico de histoplasmosis. Como factores de riesgo importantes se ha establecido una edad avanzada y la gravedad de la enfermedad (6,14)

Histoplasmosis e inmunosupresión

Hasta el momento, existen pocas cohortes de pacientes con histoplasmosis que describan y comparen la enfermedad de acuerdo al estado de inmunosupresión. Recientemente Franklin y colaboradores describieron las presentaciones clínicas y desenlaces de acuerdo al estatus inmunológico e incluyeron a pacientes con infección por VIH (n= 54, 21%), inmunocompetentes (n= 109, 42%) e inmunosuprimidos no VIH (n= 98, 38%). En dicho estudio se observó una mayor mortalidad a 90 días en infección pulmonar localizada en la población VIH (+) e inmunosuprimidos no VIH, al compararlos con personas inmunocompetentes (25% vs 26% vs 4%, p= 0.009). Sin embargo, no se identificaron diferencias en los desenlaces en casos de histoplasmosis diseminada.

Myint y colaboradores también compararon la presentación clínica y desenlaces en las mismas poblaciones. Se incluyeron 32 pacientes VIH (+), 26 inmunocomprometidos VIH (-) y 42 inmunocompetentes. No se observó diferencia en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria en los diferentes grupos, sin embargo se observó mayor recaída en población VIH positiva. (35)

Por último, en el estudio realizado por Tobón y colaboradores, se identificaron con mayor frecuencia lesiones cutáneas en la población VIH positiva que en la población inmunocompetente. Además, se documentó menor mortalidad en población VIH (+) tratada con antirretrovirales respecto a los pacientes con VIH que no se encontraban bajo tratamiento antirretroviral. (36)

Justificación

Actualmente, la mayoría de las recomendaciones establecidas en guías internacionales para el diagnóstico y tratamiento de histoplasmosis se enfocan predominantemente en la población que vive con VIH con poca información referente al grupo de paciente inmunocomprometidos VIH negativos.

Hasta el momento, las guías más actuales de histoplasmosis del 2007 se enfocan en el apartado de tratamiento sin hacer énfasis en manifestaciones clínicas y diagnóstico.

No hay guías específicas de histoplasmosis en personas VIH negativas y en el caso de pacientes trasplantados únicamente se describe la patología en un apartado pequeño de las guías de infecciones fúngicas endémicas.

Por otra parte, algunos estudios han examinado los factores pronósticos asociados con la histoplasmosis en grupos específicos, como VIH, inmunosuprimidos y pacientes con trasplante de órgano sólido. Sin embargo, pocos son los estudios que han incluido pacientes con diferentes estados de inmunosupresión. (34, 35)

Para poder proveer mejores respuestas, es necesario conocer las diferencias demográficas, presentación clínica inicial, valores de laboratorio, hallazgos imagenológicos y desenlaces relacionados con la infección por *histoplasma capsulatum* en pacientes con diferentes tipos de inmunosupresión. De esta manera se podría establecer un pronóstico específico, un seguimiento individualizado e idealmente ofrecer un tratamiento oportuno con el objetivo de mejorar los desenlaces (recurrencia/mortalidad) de este grupo de pacientes. (34)

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las características clínicas y desenlaces de los pacientes con histoplasmosis sin VIH en comparación con la población que vive con VIH?

Hipótesis

Los individuos con histoplasmosis sin infección por VIH presentan diferencias en cuanto a los desenlaces clínicos cuando se comparan con población VIH positiva, incluyendo mayor mortalidad.

Objetivos

General

Comparar las características clínicas y desenlaces clínicos de los pacientes con histoplasmosis según el estatus de VIH.

Específicos

1. Comparar las características basales, sociodemográficas y comorbilidades más frecuentes.
2. Comparar las manifestaciones clínicas.
3. Comparar los métodos diagnósticos utilizados para la confirmación (microbiológicos e histopatología).
4. Comparar los hallazgos imagenológicos más frecuentes.
5. Comparar y describir el tratamiento empírico y definitivo utilizados.
6. Comparar la mortalidad entre ambos grupos.

Material y métodos

Diseño del estudio: retrospectivo, observacional y descriptivo.

Se obtuvieron los registros de los pacientes VIH negativo con diagnóstico microbiológico o histopatológico de histoplasmosis en el periodo del 2000- 2021. En todos los casos incluidos se realizó la revisión del expediente clínico. Se extrajeron del expediente físico/ electrónico los datos demográficos, clínicos y bioquímicos. Los datos radiológicos se revisaron desde plataforma correspondiente.

Se empleó estadística descriptiva para reportar las características demográficas y clínicas de la población de estudio, se utilizó mediana o media como medida de tendencia central en las variables continuas y desviación estándar o rangos intercuantiles para determinar la dispersión, dependiendo de la distribución de las variables. Las variables dicotómicas o categóricas se informaron como números absolutos y porcentajes.

Para la comparación de variables entre los grupos se aplicaron las pruebas de t de student o U de Mann Whitney según corresponda y Chi cuadrada de Pearson en el caso de las dicotómicas o categóricas. Se utilizó valor de p (< 0.05) para determinar significancia estadística e intervalo de confianza de 95% para medir la magnitud del efecto. Para el análisis multivariado se realizó regresión logística de variables de interés.

Todos los análisis se realizaron con el programa STATA/MP 14.0.

Resultados

En el periodo comprendido entre 2000- 2021 se identificaron un total de 199 casos con diagnóstico de histoplasmosis probada y probable. De ellos, 149 casos (75%) con infección por VIH y 50 casos (25%) sin infección por VIH. De manera inicial, se describirán las características más representativas de cada uno de los grupos por separado. Posteriormente se describirán los hallazgos encontrados al comparar ambas poblaciones.

Generalidades población VIH negativo:

A continuación se muestra en la Tabla 1 las características de la población VIH negativa con diagnóstico de histoplasmosis. De los 50 casos identificados, únicamente 1 caso con histoplasmosis probable, en el restante se confirmó la infección ya sea por cultivo o histopatología. En 46 de los 50 casos se identificó algún grado de inmunosupresión, mientras que únicamente 5 pacientes eran inmunocompetentes. El 44% de la población eran pacientes con antecedente de enfermedad reumatológica, la mayoría con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado. 11 pacientes eran pacientes postrasplantados, 10 de ellos de órgano sólido (riñón), mientras que únicamente se identificó un caso con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). El intervalo de tiempo entre el trasplante y el diagnóstico de histoplasmosis fue de 81 meses (RIQ 16- 189). El 63% de los pacientes con TOS tenían antecedente de rechazo y el único paciente con TCPH con antecedente de enfermedad de injerto contra huésped.

Tabla 1. Generalidades población VIH negativo

	n (%)
Exposición ocupacional de riesgo	11/50 (22)
Enf. Reumatológica	22/50 (44)
Enf. Hematológica	8/50 (16)
Trasplante	11/50 (22)
Tiempo trasplante al diagnóstico en meses, mediana (IQR)	81.1 (16- 189)
Trasplante sólido	10/11 (90.9)
Rechazo previo	7/11 (63.6)
Trasplante hematológico	1/11 (9.09)
Enfermedad de injerto contra huésped	1/1 (100)

Generalidades población VIH positivo:

Se identificaron 149 pacientes con VIH y diagnóstico de histoplasmosis, de ellos 108 con infección probada y 41 con infección probable. El 52% de la población estudiada contaba con factores de riesgo exposicionales; 43 pacientes (29%) con antecedente de contacto con pájaros/heces de pájaros, 13 pacientes (8.7%) con murciélagos/heces de murciélagos y 21 pacientes (14%) refirieron haber trabajado en bodegas.

Respecto al intervalo de tiempo entre el diagnóstico de VIH e histoplasmosis se identificó una mediana de 2 meses (RIQ 0-22). El 57% era virgen a tratamiento antirretroviral y el 66% tenía un conteo de CD4 menor a 50 cel/ μ L (mediana 31.2 cel/ μ L, RIQ 3-69). En las siguientes tablas se encuentra información en relación a la infección por VIH y antecedente de enfermedades oportunistas encontradas en la población estudiada.

Tabla 2. Infección por VIH

Tiempo de diagnóstico, (meses) mediana (RIQ)	2 (0- 22)
Virgen a tratamiento antirretroviral, n (%)	85 (57%)
Conteo CD4+ (cel/ μ L), mediana (RIQ)	31.2 (3- 69)
Categoría CD4+, n (%)	
>200 cel/ μ L	9 (7.1)
51-200 cel/ μ L	34 (27)
<50 cel/ μ L	83 (66)
Log HIV Carga Viral, mediana (RIQ)	5.24 (4.41- 5.75)

Tabla 3. Infecciones oportunistas previas

<i>Mycobacterium Tuberculosis</i> , n (%)	19 (13)
Candidiasis esofágica, n (%)	9 (6)
<i>Herpes simple</i> , n (%)	6 (4)
<i>Toxoplasmosis</i> , n (%)	1 (0.7)
Sepsis secundaria a <i>Salmonella</i> , n (%)	1 (0.7)
<i>Pneumocystis Jiroveci</i> , n (%)	31 (21)
Sarcoma de Kaposi, n (%)	5 (3.4)
<i>Mycobacterium avium complex</i> , n (%)	3 (2)

Características de los pacientes VIH (+) y VIH (-) incluidos en el estudio:

Se incluyeron un total de 199 pacientes, 149 con infección por VIH y 50 VIH negativos. Todos los pacientes contaron con diagnóstico de histoplasmosis probable o probada. La mediana de edad de la población estudiada fue de 34 años (RIQ 27- 42), siendo en su mayoría hombres (76%) particularmente en la población VIH positiva, representando el 85% de esta población.

En cuanto a las comorbilidades de la población estudiada, se investigaron de manera particular los diagnósticos de Diabetes Mellitus, enfermedad renal crónica y neumopatía crónica. Las primeras dos fueron más comunes en el grupo VIH negativo (14 vs 1% y 24 vs 1%, $p < 0.01$); mientras que en el caso de neumopatía crónica no se encontró diferencias al haber encontrado muy pocos casos en ambos grupos (0 vs 2%, $p = 0.08$). Adicionalmente, se describió la presencia de neoplasias de órgano sólido, hematológica y enfermedades reumatológicas. Las neoplasias hematológicas fueron más comunes en el caso de los pacientes con histoplasmosis VIH negativos (16 vs 1%, $p < 0.01$), siendo reportadas en pacientes con leucemias agudas ($n=4$) y linfomas ($n=4$). En cuanto a las enfermedades reumatológicas, se observó una diferencia significativa entre ambas población siendo más comunes en el grupo VIH negativos (44 vs 0%, $p < 0.01$). Al explorar cuáles fueron las enfermedades reumatológicas más reportadas, se observó en primer lugar el lupus eritematoso generalizado (12/22 pacientes), seguida por la esclerosis sistémica (3 pacientes), vasculitis (2 pacientes) y espondilitis anquilosante (2 pacientes). No se identificó ningún paciente con antecedente de artritis reumatoide. Respecto a las neoplasias sólidas, se identificaron 4 pacientes, 2 en cada grupo. No se obtuvo datos adicionales de las neoplasias sólidas en específico.

Se realizó una descripción detallada de los distintos tratamientos inmunosupresores utilizados en la población estudiada (Figura 1). A continuación, se muestra en la tabla 3 las características previamente comentadas.

Tabla 3.2 Características de los pacientes VIH (+) y no VIH (-)

Variable	Total n= 199	VIH (+) n=149	VIH (-) n= 50	p
Edad, mediana (IQR)	34 (27-42)	34 (27- 40)	39.5 (27- 54)	0.03
Hombres	151 (76%)	127 (85%)	24 (48%)	<0.01
DM	8 (4)	1 (1)	7 (14)	<0.01
Neumopatía crónica	1 (0.5)	0	1 (2)	0.08
ERC	13 (7)	1 (1)	12 (24)	<0.01
Neoplasia sólida	4 (2)	2 (1)	2 (4)	0.26
Neoplasia hematológica	9 (5)	1 (1)	8 (16)	<0.01
Enfermedad reumatológica	22 (11)	0	22(44)	<0.01
Inmunosupresor*	52 (26)	10 (7)	42 (84)	<0.01
Esteroides	43 (22)	8 (5)	35 (70)	<0.01
Inh.TNF-alfa	1 (0.5)	0	1 (2)	0.25
Azatioprina	9 (5)	0	9 (18)	<0.01
Hidroxicloroquina	6 (3)	0	6 (12)	<0.01
Inh. calcineurina	7 (4)	0	7 (14)	<0.01
Ciclosporina	3 (2)	0	3 (6)	0.01
MMF	13 (7)	0	13 (26)	<0.01
Metotrexate	7 (4)	0	7 (14)	<0.01
Quimioterapia	10 (5)	2 (1)	8 (16)	<0.01
Biológicos	3 (2)	0	3 (6)	0.01

*Regímenes de inmunosupresión pueden incluir más de un fármaco o agente. MMF: mofetil micofenolato

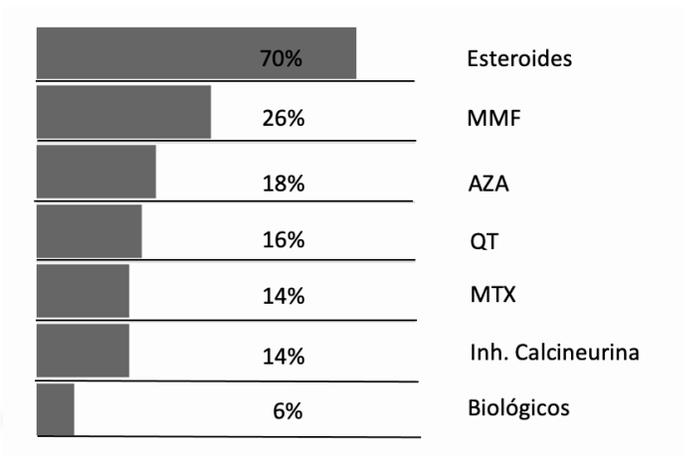
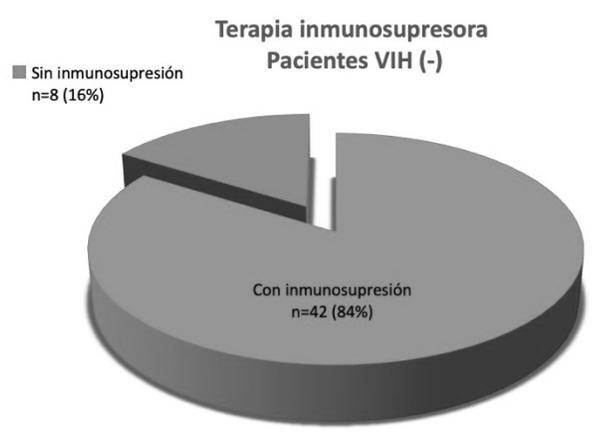
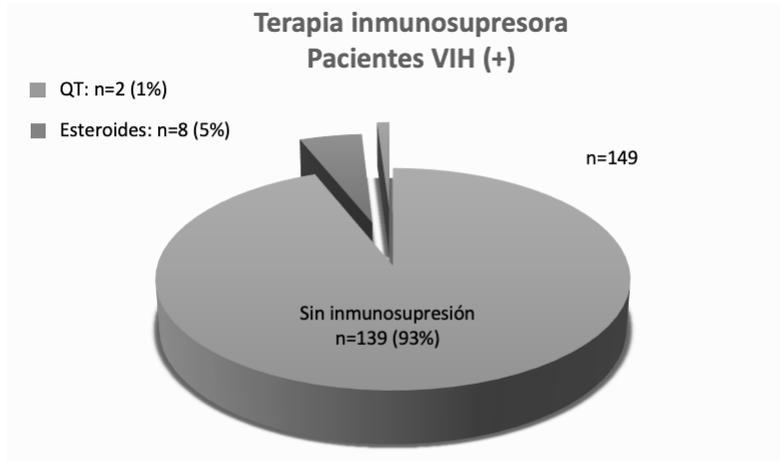


Figura 1. Terapia inmunosupresora de acuerdo a estatus de VIH. (A) Pacientes VIH positivos (B) Pacientes VIH negativos

Manifestaciones clínicas de los pacientes VIH (+) y VIH (-) incluidos en el estudio:

Respecto a la presentación clínica inicial, casi la totalidad de los pacientes con VIH presentaron fiebre al momento del diagnóstico (99%), mientras que en la población VIH negativa se observó en un 76%. De igual forma, la población con VIH presentó con mayor frecuencia adenopatías (56 vs 28%, $p < 0.01$), pérdida de peso (92 vs 28%, $p < 0.01$) y diarrea (53 vs 32%, $p = 0.01$). En cuanto a las manifestaciones respiratorias, se reportó mayor presencia de disnea en el grupo de pacientes con infección por VIH (56 vs 32, $p < 0.03$). Cerca de un tercio de los pacientes en ambos grupos presentaron lesiones cutáneas sin encontrar diferencias significativas entre ambos (28 vs 32%, $p = 0.67$).

Tabla 4. Signos y síntomas pacientes VIH (+) y VIH (-)

Variable	Total n= 199 (%)	VIH (+) n= 149 (%)	VIH (-) n= 50 (%)	p
Fiebre	186 (93)	148 (99)	38 (76)	<0.01
Pérdida de peso	151 (76)	137 (92)	14 (28)	<0.01
Disnea	100 (50)	84 (56)	16 (32)	0.03
Tos	123 (61)	96 (64)	27 (54)	0.18
Diarrea	95 (48)	79 (53)	16 (32)	0.01
Adenopatías	98 (49)	84 (56)	14 (28)	<0.01
Hepatomegalia	77 (41)	63 (43)	14 (36)	0.45
Esplenomegalia	69 (37)	48 (32)	21 (54)	0.01
Lesiones cutáneas	59 (30)	43 (28)	16 (32)	0.67

Hallazgos laboratoriales de los pacientes VIH (+) y VIH (-) incluidos en el estudio:

A continuación se describen en la tabla 5 los hallazgos laboratoriales más relevantes encontrados en la población estudiada. Se encontró una frecuencia similar de anemia (63 vs 52%, $p= 0.17$), neutropenia (34 vs 26, $p= 0.32$) y trombocitopenia (53 vs 50%, $p= 0.74$) en ambos grupos.

En la población con infección por VIH destacó una mayor elevación de AST (54 vs 27%, $p <0.01$) y DHL (64 vs 25%, $p <0.01$).

Tabla 5. Hallazgos de laboratorio VIH (+) y VIH (-)

Variable	Total n= 199 (%)	VIH (+) n= 149 (%)	VIH (-) n= 50 (%)	p
Anemia	119 (60)	93 (63)	26 (52)	0.17
Neutropenia	61 (32)	48 (34)	13 (26)	0.32
Trombocitopenia	103 (52)	78 (53)	25 (50)	0.74
Pancitopenia	29 (15)	20 (13)	9 (18)	0.42
AST 2x LSN	91 (48)	78 (54)	13 (27)	<0.01
DHL 2x LSN	93 (55)	83 (64)	10 (25)	<0.01

Hallazgos imagenológicos de los pacientes VIH (+) y VIH (-) incluidos en el estudio:

Se revisó los hallazgos imagenológicos (radiografía y tomografía) de los pacientes incluidos en el estudio. Se documentó una mayor evidencia imagenológica de involucro pulmonar en los pacientes sin infección por VIH al compararlos con la población VIH positiva (86 vs 72%, $p =0.04$). Se observó diferencias en cuanto a los patrones imagenológicos en ambos grupos. Asimismo, destacó una mayor presencia de consolidaciones (38 vs 12%, $p <0.01$), vidrio despulido (44 vs 3%, $p <0.01$) y nódulos pulmonares (46 vs 14, $p <0.01$). No así respecto al patrón en árbol de gemación (6 vs 11%, $p =0.41$), lesiones cavitadas (6 vs 3%, $p =0.37$) e infiltrados micronodulares (46 vs 55%, $p = 0.28$).

Los pacientes VIH negativos también presentaron con mayor frecuencia derrame pleural (37 vs 7%, $p <0.01$) y adenopatías mediastinales (42 vs 17%, $p <0.01$). En cuanto a la presencia de involucro extrapulmonar identificado por estudios de imagen, no se observó diferencias significativas entre la población VIH negativo y la población VIH positivo (52 vs 55%, $p =0.73$).

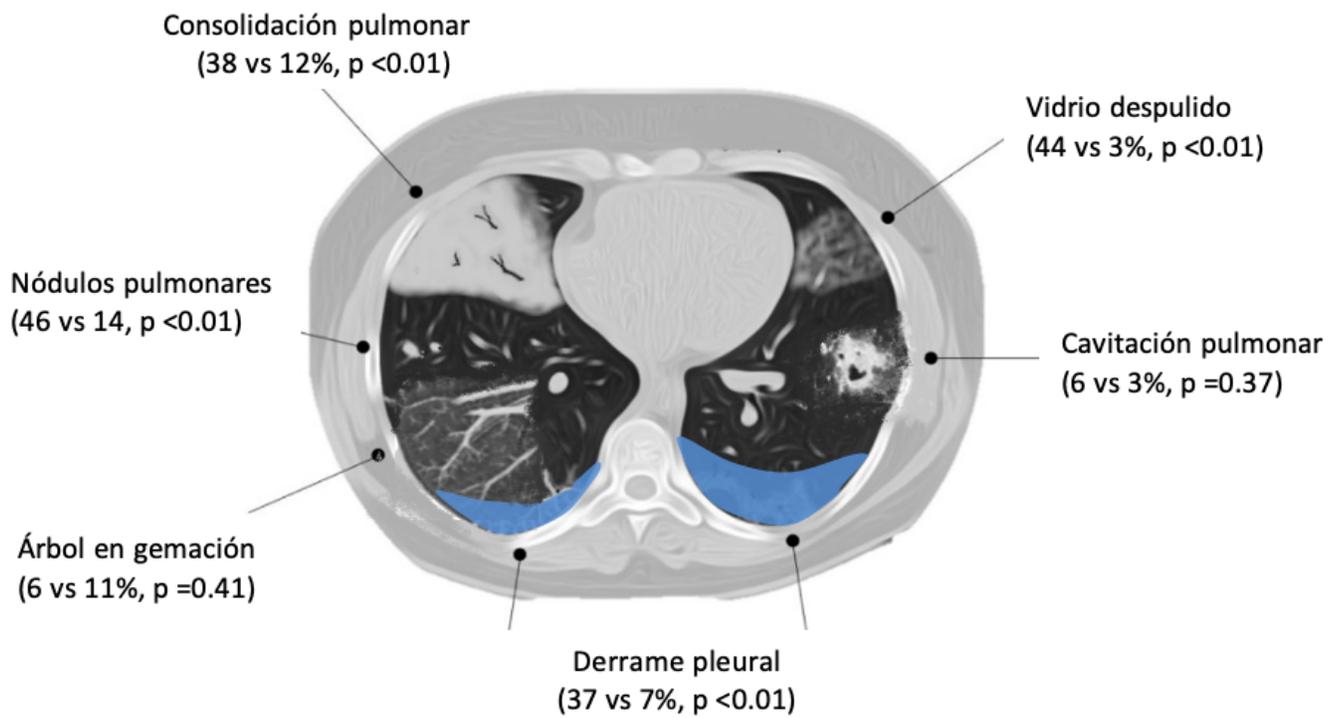


Figura 2. Hallazgos imagenológicos observados en población VIH (-) vs VIH (+)

Pruebas de abordaje diagnóstico de los pacientes VIH (+) y VIH (-) incluidos en el estudio:

De los 199 casos incluidos en el estudio se contó con 158 casos de infección probada y 42 casos de infección probable. En los pacientes VIH negativos se confirmó la infección en 49/50 casos, en su mayoría por confirmación microbiológica (cultivo positivo en el 96% de los casos). A pesar de que un mayor porcentaje de pacientes con VIH contaban con infección probable (28 vs 2%, $p < 0.01$), no se encontró diferencia en cuanto a la positividad del antígeno urinario entre ambos grupos (83 vs 85%, $p = 0.87$). Se documentó presencia de infecciones concomitantes en el 56% de la población estudiada con una mayor frecuencia en la población con VIH (59 vs 43%, $p = 0.05$). En la tabla 6 se describen dichos hallazgos.

Tabla 6. Abordaje diagnóstico

Características	Total n= 199 (%)	VIH (+) n= 149 (%)	VIH (-) n= 50 (%)	p
Infección probada	158 (79)	108 (72)	49 (98)	<0.01
Infección probable	42 (21)	41 (28)	1 (2)	<0.01
Cultivo positivo	144 (72)	96 (64)	48 (96)	<0.01
Patología positiva	52/99 (53)	41/ 65 (63)	11/34 (32)	<0.01
Ag urinario positivo	127/152 (84)	121/ 145 (83)	6/7 (85)	0.87
Coinfección al diagnóstico	108/ 194 (56)	88 (59)	20 (43)	0.05

Tratamiento y desenlaces de los pacientes VIH (+) y VIH (-) incluidos en el estudio:

Se inició tratamiento empírico en el 28% de los pacientes incluidos, sin encontrar diferencia entre la población VIH positiva y VIH negativa (26 vs 32%, $p= 0.41$). De ellos, el 68% presentó mejoría clínica con el tratamiento instaurado (68 vs 62%, $p= 0.77$).

Se documentó una mortalidad global en el 44% de los pacientes, sin encontrar diferencias de acuerdo a estatus del VIH (44 vs 46, $p= 0.78$). La mortalidad fue atribuida a la infección por *Histoplasma Capsulatum* en el 65% de los casos, sin existir diferencias respecto a este desenlace entre ambos grupos (69 vs 57%, $p= 0.31$).

Para calcular la supervivencia de acuerdo al estatus de VIH se utilizó el estimador de Kaplan Meier a 12 meses. Se incluyeron datos de 26 pacientes que contaban con fecha de diagnóstico y defunción en el expediente clínico institucional. De ellos, 26% tenían diagnóstico de VIH y 74% no tenían diagnóstico de VIH. Se analizó la mortalidad a 12 meses. Sólo 4 de los pacientes (15.3%) sobrevivieron a los 12 meses posterior al diagnóstico de histoplasmosis, 3 de ellos sin diagnóstico de VIH. La mediana de supervivencia fue de 0.53 meses (RIQ 0.2- 3.83) y de 2.5 meses (RIQ 0.23- 9.13) en pacientes VIH negativos y VIH positivos, respectivamente. (Figura 2)

Características	Total n= 199 (%)	VIH (+) n= 149 (%)	VIH (-) n= 50 (%)	p
Tratamiento empírico	54 (28)	38 (26)	16 (32)	0.41
Mejoría clínica con tratamiento empírico	77/114 (68)	67/98 (68)	10/ 16 (62)	0.77
Muerte	71/160 (44)	48/110 (44)	23/50 (46)	0.78
Muerte por histoplasmosis	46/71 (65)	33/48 (69)	13/23 (57)	0.31

Tabla 7. Tratamiento y desenlaces

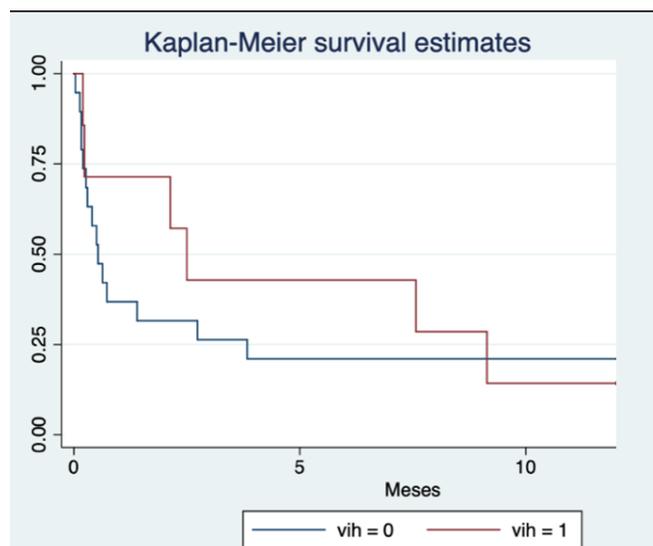


Figura 3. Supervivencia a 12 meses de acuerdo al estatus de VIH

Al analizar la mortalidad sin tomar en cuenta el estatus de VIH, en el análisis univariado se encontraron diferencias significativas respecto a las siguientes variables: lesiones cutáneas (OR 1.56 (1.12- 2.18, $p= 0.01$), pancitopenia al diagnóstico (OR 1.8 (1.31- 2.5, $p <0.01$), elevación de DHL (OR 1.67 (1.13- 2.45, $p <0.01$), presencia de infección concomitante (adicional a la histoplasmosis o VIH) (OR 1.93 (1.29- 2.89, $p <0.01$) y antígeno urinario positivo (OR 0.52 (0.35- 0.78, $p <0.01$). Adicionalmente, se observó una tendencia respecto al uso de terapia inmunosupresora (OR 1.35 (0.95- 1.90, $p= 0.09$). Destacó también una mayor mortalidad observada en los pacientes que recibieron tratamiento empírico (35 vs 18%, OR 1.57 (1.13- 2.2), $p <0.01$).

Se seleccionaron las variables clínicas más significativas que pudieran impactar en la mortalidad y con ellas se realizó un modelo de regresión logística multivariado. (Tabla 8)

Se incluyeron las variables de lesiones cutáneas, elevación de DHL, hallazgos imagenológicos pulmonares anormales, hallazgos imagenológicos extrapulmonares, pancitopenia, antígeno urinario positivo y uso de tratamiento empírico. Se observó una sensibilidad de 65.8%, especificidad 84.7%, un valor predictivo positivo de 75% y valor predictivo negativo 78.12%.

Adicionalmente se calculó el área bajo la curva para el modelo comentado, obteniendo un valor de 0.82.

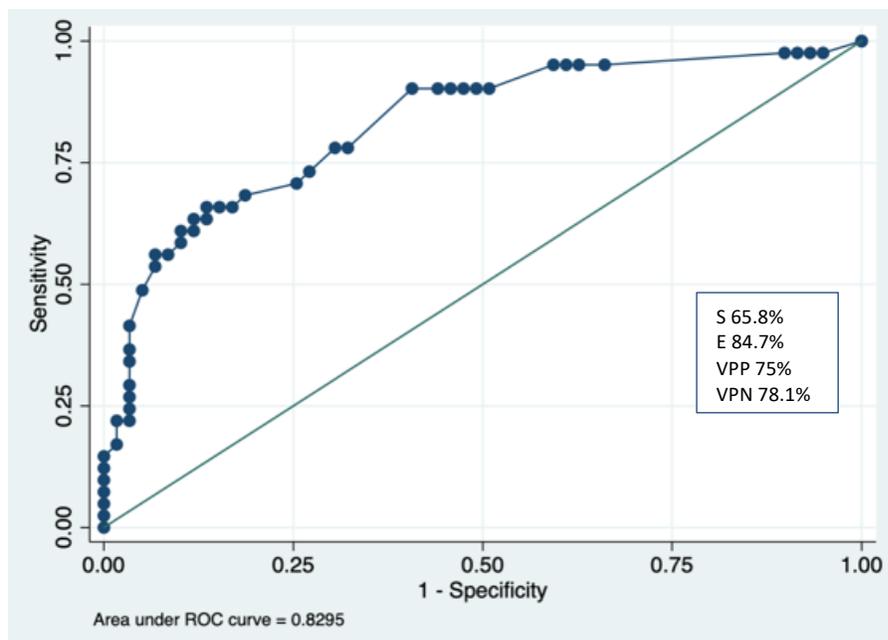


Figura 4. Curva ROC, modelo multivariado de regresión logística

Logistic regression

Number of obs = 100

LR chi2(7) = 36.38

Prob > chi2 = 0.0000

Log likelihood = -49.494462

Pseudo R2 = 0.2688

muerto	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Lesiones cutáneas	2.619343	1.429619	1.76	0.078	.8986954	7.634355
Elevación de DHL	6.611991	3.965197	3.15	0.002	2.04112	21.41884
RxAnormal	3.852131	2.39954	2.17	0.030	1.136258	13.05946
Ag. Urinario positivo	.0916434	.0630896	-3.47	0.001	.0237746	.3532561
Pancitopenia	1.854421	1.43974	0.80	0.426	.4049024	8.493104
Extrapulmonar anormal	.6532385	.3580842	-0.78	0.437	.2230851	1.912815
Tratamiento empírico	3.561089	2.063895	2.19	0.028	1.143545	11.08951
_cons	.3562425	.2801779	-1.31	0.189	.0762591	1.664177

Tabla 8. Resultados de modelo de regresión logística. Variables clínicas incluidas.

Características	Total n= 160 (%)	Muertos n= 71 (%)	Vivos n= 89 (%)	p Univariado OR	P Multivariado OR (IC 95%)
Sexo					
Hombre	120 (75)	51 (72)	69 (78)	0.40	
Mujer	40 (25)	28 (28)	20 (20)		
VIH	110 (69)	48 (67)	62 (70)	0.78	
				1.05 (.72- 1.52, p= 0.78)	
DM	8 (5)	4 (6)	4 (5)	0.74	
				1.13 (0.5- 2.32, p= 0.74)	
Neumopatía crónica	1 (0.6)	1 (1.4)	0	0.44	
				2.27 (1.9- 2.70, p= 0.26)	
ERC	13 (8)	5 (7)	8 (9)	0.65	
				0.85 (0.42- 1.74, p=0.65)	
Neoplasia sólida	4 (3)	1 (1.4)	3 (3)	0.63	
				0.55 (0.10- 1.06, p= 0.42)	
Neoplasia hematológica	9 (6)	6 (8.45)	3 (3)	1.18	
				1.54 (0.94- 2.54, p= 0.16)	
Enfermedad reumatológica	22 (14)	10 (14)	12 (13)	0.91	
				1.02 (0.62- 1.68, p= 0.91)	
Tratamiento inmunosupresor	50 (31)	27 (38)	23 (26)	0.09	
				1.35 (0.95- 1.90, p= 0.09)	
Fiebre	147 (92)	67 (94)	80 (54)	0.38	
				1.48 (0.64- 3.41, p= 0.3)	
Pérdida de peso	117 (73)	52 (73)	65 (73)	0.97	
				1.00 (0.67- 1.48, p= 0.97)	
Lesiones cutáneas	45 (28)	27 (38)	18 (20)	0.01	p= 0.07
				1.56 (1.12- 2.18, p= 0.01)	2.61 (0.89- 7.63)
Pancitopenia	22 (14)	16 (22)	6 (7)	<0.01	p= 0.42
				1.8 (1.31- 2.5, p <0.01)	1.85 (0.40- 8.49)
Elevación AST 2x LSN n= 155	70 (45)	33 (48)	37 (43)	0.55	
				1.11 (0.78- 1.58, p=0.55)	
Elevación DHL 2x LSN n= 138	68 (49)	39 (62)	29 (39)	<0.01	p <0.01
				1.67 (1.13- 2.45, p <0.01)	6.61 (2.04- 21.41)
Evidencia radiográfica de involucro pulmonar	117 (73)	56 (78)	61 (68)	0.14	p= 0.03
				1.37 (0.87- 2.15, p=0.14)	3.85 (1.13- 13)
Lesiones cavitadas	7 (4)	7 (10)	0	<0.01	
				2.39 (1.98- 2.88, p <0.01)	
Involucro extrapulmonar	117 (73)	56 (79)	61 (69)	0.14	p= 43
				0.77 (0.54- 1.09, p= 0.14)	0.65 (0.22- 1.91)
Ag urinario positivo	114 (71)	48 (68)	66 (74)	0.36	p <0.01
				0.52 (0.35- 0.78, p <0.01)	0.09 (0.02- 0.35)
Coinfección al dx n=155	84 (54)	48 (70)	36 (42)	<0.01	
				1.93 (1.29- 2.89, p <0.01)	

Tabla 9. Variables clínicas, laboratoriales e imagenológicas y su impacto en mortalidad

Discusión

En las últimas décadas se ha observado un aumento en el número de casos de histoplasmosis en áreas no endémicas y en pacientes inmunosuprimidos sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (24).

En el presente estudio se describió la segunda cohorte más grande publicada hasta el momento cuyo objetivo fue describir las características clínicas y desenlaces en pacientes infectados con *Histoplasma Capsulatum* en población con y sin infección por VIH. La mediana de edad de los pacientes observada fue de 34 años y fue similar en ambos grupos. A diferencia de nuestra población, Franklin y colaboradores encontró una mediana de edad mayor en la población inmunosuprimida VIH negativa. De igual manera, estudios previos de histoplasmosis en pacientes trasplantados y con enfermedades autoinmunes, han reportado una mediana de edad al diagnóstico de histoplasmosis de 45- 60 años. (6, 32). Sin embargo, la población de pacientes con histoplasmosis VIH negativa estudiada en el presente trabajo se presentó en edades más tempranas, posiblemente secundario a un sesgo de referencia. Dichos hallazgos se podrían explicar por el alto porcentaje de pacientes con enfermedades reumatológicas/autoinmunes, sobre todo de lupus eritematoso generalizado (LEG), que componen dicha población. Estudios previos realizados en nuestro centro han descrito una mediana de edad de pacientes con nefritis lúpica de 27 años (37); edad mucho menor a lo descrito en otras cohortes.

La población inmunocomprometida no VIH incluyó en su mayoría pacientes con enfermedad reumatológica (en su mayoría lupus), seguido por pacientes con trasplante de órgano sólido y neoplasias hematológicas. El 84% de la población se encontró bajo algún tratamiento inmunosupresor, predominantemente esteroides a dosis moderadas (7.5- 40mg/día). Cohortes previas han descrito de igual manera un porcentaje mayor del 80% de pacientes con uso de esteroides, sin embargo, pocos son los casos con enfermedad reumatológica incluidos en dichos estudios (34-36). Nuestros hallazgos concuerdan con lo reportado en la literatura, ya que las enfermedades autoinmunes representan hoy en día la enfermedad subyacente más frecuentes en los pacientes con histoplasmosis reportada a instancias sanitarias (23,24). En nuestra cohorte se documentaron pocos casos de artritis reumatoide (patología reumatológica más frecuentemente encontrada en series previas) y se reportó un porcentaje mayor de personas con lupus eritematoso

generalizado. Al ser un centro de referencia de este tipo de pacientes, puede ser esperado observar mayor porcentaje de la misma.

En cuanto a la población con VIH, gran parte de la población estudiada se encontró con un grado profundo de inmunosupresión al encontrarse más del 66% con CD4 por debajo de 50cel/ μ L. Se observó una mediana de CD4 de 31.2cel/ μ L. Los estudios previos que han comparado ambas poblaciones también han incluido pacientes con estadios avanzados de infección por VIH reportando una mediana de 15, 33 y 53 cel/ μ L (34-36). A diferencia de los estudios previamente comentados, el presente estudio incluyó un porcentaje mayor de pacientes con infección por VIH (75% VIH positivos vs 25% VIH negativos). La población con VIH analizada en el presente estudio proviene de una cohorte multicéntrica realizado en México y publicado por Martínez y Niembro en 2018 por lo cual se contó con una población más grande para contrastar las características clínicas y desenlaces de ambas poblaciones. (38)

En el estudio se pudo obtener información acerca del intervalo de tiempo entre el diagnóstico de histoplasmosis y trasplante. Se observó una mediana de 81 meses (RIQ 16- 189). El 63% de los pacientes con TOS tenían antecedente de rechazo renal. Al igual que en el presente estudio, la mayoría de los casos de HPT en estudios previos se han descrito en receptores de trasplante renal (6). Sin embargo, en dichos estudios se ha descrito una mediana de tiempo menor a lo reportado en la población que se incluyó en este trabajo, describiendo una mediana de 27 meses posterior al trasplante, presentándose la mayoría en los primeros dos años. No obstante, también se ha descrito que ocasionalmente pueden ocurrir días después del trasplante o inclusive hasta 20 años posteriores al mismo (6). La incidencia postrasplante es rara incluso en áreas endémicas, siendo menor del 1% (1). Recientemente, en el artículo publicado por Ashraf y colaboradores se describió la nueva epidemiología de histoplasmosis; encontrándose en México predominantemente en áreas de la región central y sureste (Veracruz, Oaxaca, Campeche, Tabasco y Chiapas) (21). Por otra parte, la mayoría de los casos reportados de HPT es por adquisición de novo. (1) En lo reportado en nuestro estudio, únicamente 3 pacientes provenían de áreas de la República Mexicana conocidas como áreas endémicas, por lo que el mayor intervalo de tiempo encontrado pudo deberse a una baja exposición a *Histoplasma Capsulatum* durante el periodo postrasplante.

En el caso de la población con VIH, se observó una mediana de intervalo de tiempo entre la infección y el diagnóstico de histoplasmosis de 2 meses (RIQ 0-22), mucho menor a lo observado en la población trasplantada.

Respecto a las manifestaciones clínicas, los síntomas constitucionales fueron más frecuentes en población con histoplasmosis y VIH, al igual que la presencia de diarrea, adenopatías y esplenomegalia. Estos hallazgos no concuerdan con lo reportado en la literatura, ya que en la mayoría de los casos reportados no se observó diferencias al comparar las poblaciones con inmunosupresión según su estatus de VIH (34- 36). El hecho de haber contado únicamente con pacientes VIH positivos con infección diseminada pudiera haber impactado en estas observaciones como un posible sesgo de selección. Sin embargo, es importante mencionar que únicamente 9 pacientes del total de pacientes incluidos en la cohorte no contaban con infección diseminada. Todos ellos en el grupo de pacientes inmunosuprimidos VIH negativos.

En cuanto a los estudios de imagen, se documentó un involucro pulmonar en el 77% de toda la población estudiada, siendo lo más común la presencia de infiltrados micronodulares y adenopatías mediastinales. Estas últimas siendo más comunes en pacientes con histoplasmosis VIH negativos. Franklin y colaboradores reportó la presencia de nódulos pulmonares y adenopatías mediastinales como los hallazgos imagenológicos más comunes en pacientes con infección diseminada, sin documentar diferencias entre los grupos analizados (34).

En el presente estudio se confirmó la infección por microbiología/histopatología en el 79% de la población incluida, siendo más frecuentemente comprobada en el grupo de pacientes VIH negativos (98 vs 72%, $p < 0.01$). Únicamente se identificó un caso probable de histoplasmosis en la población VIH negativo; mientras que en los pacientes con histoplasmosis y VIH, se identificaron 41 casos (28%) de infección probable. Dichas diferencias pueden haberse atribuido a la disponibilidad y uso de las diferentes herramientas diagnósticas en ambas poblaciones, ya que a diferencia de los pacientes VIH negativos, todos los pacientes con VIH incluidos en este estudio contaban con antígeno urinario para histoplasma al ser pacientes de la cohorte multicéntrica publicada por Torres y Niembro en años previos (38). Es posible, que la disponibilidad variable del antígeno urinario en el grupo de pacientes VIH negativos haya podido contribuir con el diagnóstico más tardío en esta

población de pacientes. Hasta el 2019, únicamente el 65% de los países latinoamericanos contaban con pruebas diagnósticas rápidas para histoplasmosis. (45)

En la población analizada se documentó una mortalidad del 44% que fue similar en ambas poblaciones. De éstas, el 65% fueron atribuidas a la histoplasmosis.

Existen tres estudios publicados en la literatura que han comparado población VIH, inmunosuprimida no VIH e inmunocompetente y se ha descrito una mortalidad que ha oscilado entre 9- 21% (34, 35, 36). Franklin y colaboradores reportaron una mortalidad a 90 días en infección diseminada del 21% sin encontrar diferencias de acuerdo al estatus de VIH. Únicamente se identificaron diferencias al incluir a los pacientes con infección pulmonar localizada, presentando una mayor mortalidad los pacientes inmunosuprimidos tanto VIH negativos como positivos. La cohorte de pacientes analizados en este trabajo estaba compuesta en más del 95% de los casos por infección diseminada, lo cual pudo haber contribuido con la mortalidad reportada. Dentro de las variables que en análisis bivariado se encontraron algunas variables independientes predictoras de mortalidad sin importar el estatus de VIH como la presencia de pancitopenia, elevación de DHL, lesiones cutáneas y la presencia de dos o más infecciones al diagnóstico. En el análisis multivariado las variables que tuvieron una relación independiente con mayor mortalidad fueron: elevación de DHL, imagen de tórax anormal y el haber recibido tratamiento empírico. Además, el antígeno urinario positivo se relacionó con menor mortalidad, de manera independiente.

La elevación de DHL como variable independiente asociada a mayor mortalidad identificada en el presente trabajo corresponde con lo reportado en la literatura. La elevación de DHL se ha descrito en estudios previos como una variable independiente asociada con peor pronóstico (enfermedad grave/ mortalidad intrahospitalaria/ mortalidad a 30 días de inicio de antifúngico) (39,40,41). Sin embargo, todos los estudios son en población VIH positiva y hasta el momento no hay alguno realizado en población inmunosuprimida VIH negativo.

Además, se observó una mayor mortalidad en el grupo de pacientes que recibió tratamiento empírico (28%); hallazgo que pudiera corresponder a cuadros sugerentes de histoplasmosis con una presentación más grave. No obstante, el 66% de los pacientes que recibieron tratamiento empírico mostraron mejoría clínica. Poco se ha descrito acerca del impacto que tienen en la mortalidad de la histoplasmosis el empleo de métodos diagnósticos, tales como el antígeno urinario. Falci y colaboradores reportaron en 2018 una disminución de la mortalidad de 21% a 14.3% con el uso del antígeno urinario como método diagnóstico. (42). Otro estudio realizado en Guyana Francesa,

reportó una reducción en la mortalidad de hasta 4 veces con el uso del antígeno urinario (43). Ambos estudios documentaron la importancia del antígeno y su probable impacto en la mortalidad al permitir un diagnóstico más temprano. En este estudio se observó un potencial efecto protector del antígeno urinario positivo con respecto a mortalidad (OR 0.52 (0.35- 0.78, $p < 0.01$). Los métodos diagnósticos rápidos tales como el antígeno urinario de histoplasma pueden disminuir la mortalidad al realizar un diagnóstico oportuno e inicio de tratamiento temprano, tal es así que uno de los objetivos establecidos en la Declaración de Manaus en 2019 pretende el conseguir acceso en el 100% de los países de América a pruebas diagnósticas rápidas para el 2025. (45)

Además de las limitaciones inherentes de un estudio retrospectivo como son el sesgo de selección y de información, el estudio no analizó los tipos de tratamiento implementados ni la dosificación o cambios de los mismos durante el seguimiento.

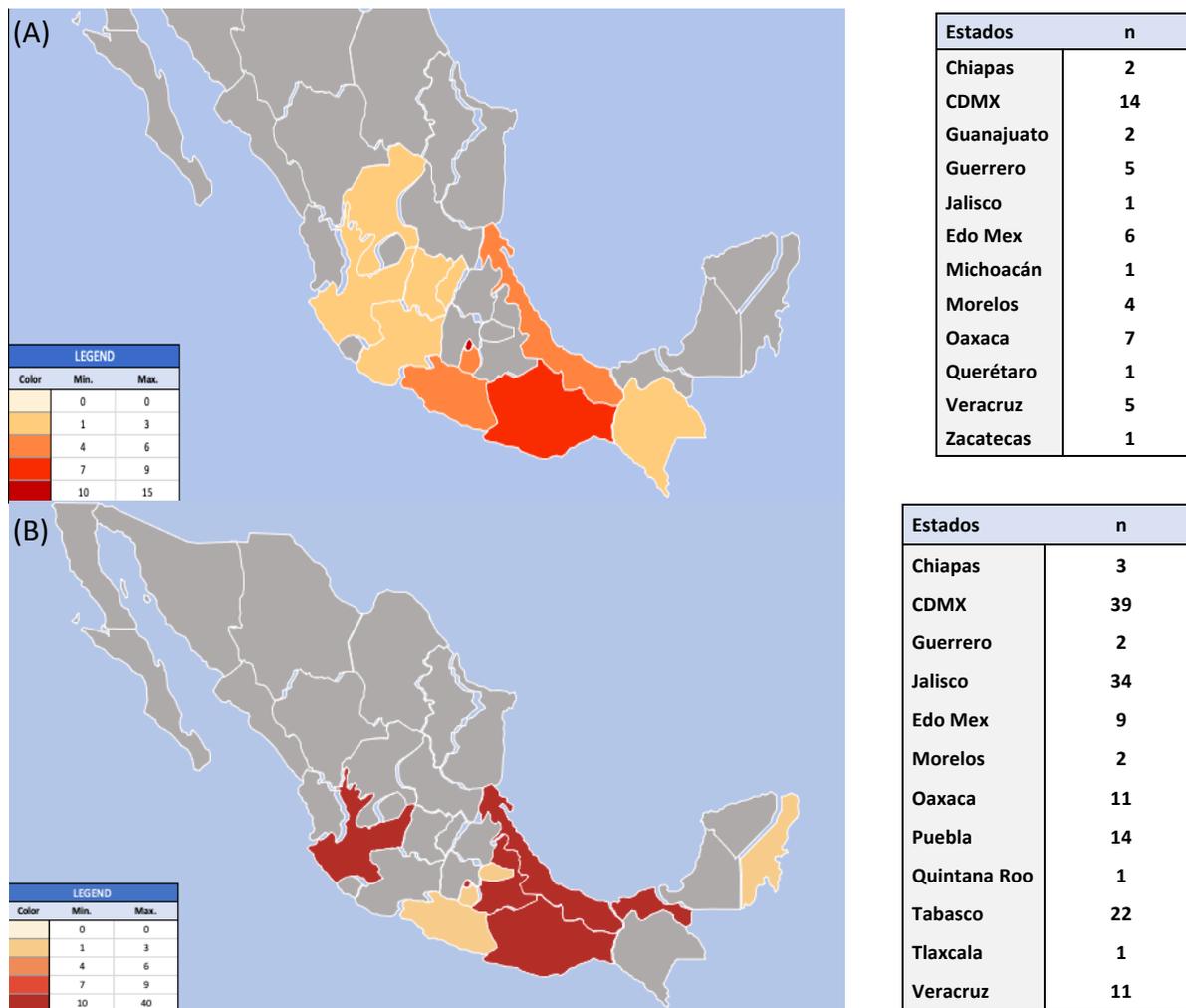
Por otra parte, el grupo de pacientes inmunosuprimidos VIH negativos estuvo compuesto por un grupo heterogéneo al incluir pacientes con diferentes patologías y grados de inmunosupresión. Durante el lapso de tiempo de este estudio no siempre se contó con disponibilidad de antígenos urinarios de histoplasma y además hubo modificaciones en cuanto a los ensayos utilizados, al haber contado en fechas más recientes con antígenos con mayor sensibilidad y especificidad. Sin embargo, los pacientes con infección probable representaron menos del 5% de los pacientes incluidos en esta cohorte por lo que no consideramos que esto haya impactado en los resultados observados.

Nuestro estudio presenta fortalezas que deben de ser consideradas. Se describió la segunda cohorte más grande que analiza y compara poblaciones inmunosuprimidas VIH negativos y positivos a nivel mundial. Es la primera en describir población latinoamericana que incluye y compara población VIH positiva con población inmunosuprimida por otras causas. Con el uso creciente de terapia antirretroviral, el advenimiento de terapias inmunosupresoras novedosas para enfermedades reumatológicas y el aumento en la prevalencia de trasplantes de órgano sólido y hematopoyético se prevé un cambio en la epidemiología de algunas infecciones fúngicas, entre ellas la infección por *Histoplasma capsulatum*. Con el cambio en la epidemiología y el aumento del número de casos de histoplasmosis en áreas no endémicas, la información recabada en el presente estudio puede resultar de interés especial para clínicos que trabajen con poblaciones de pacientes inmunosuprimidos VIH negativos. Sería relevante considerar en un futuro a esta enfermedad como una de declaración obligatoria en los sistemas de salud.

Conclusiones

Los pacientes sin VIH presentaron menos manifestaciones clínicas respecto a la población con infección por VIH. El diagnóstico mediante antígeno urinario se relacionó con menor mortalidad. Se encontró mayor mortalidad en pacientes con imagen de tórax anormal, elevación de DHL y tratamiento empírico. El estatus de VIH no afectó en el desenlace de los pacientes con histoplasmosis respecto a mortalidad.

ANEXOS:



Anexo 1. Mapa de distribución geográfica (A) Pacientes VIH negativos, (B) Pacientes VIH positivos

Trasplante renal	Lugar de residencia
1	CDMX
2	CDMX
3	CDMX
4	OAXACA
5	OAXACA
6	GUERRERO
7	GUERRERO
8	VERACRUZ
9	QUERÉTARO
10	GUANAJUATO

Anexo 2. Lugar de residencia de pacientes postrasplantados de órgano sólido (renal)

Uso de esteroides	Total, n=34 (%)
Prednisona	28/34 (82.35)
Hidrocortisona	3/34 (8.82)
Dexametasona	2/34 (5.88)
Dosis bajas (<7.5mg/día)	10/34 (29.41)
Dosis moderadas (<40mg/día)	16/34 (47.05)
Dosis altas (>40mg/día)	7/34 (20.58)
Pulsos	1/34 (2.94)

Anexo 3. Dosis de esteroides utilizadas por los pacientes VIH negativos. Se dividió en grupos de acuerdo a dosis bajas, moderadas

Bibliografía:

1. Gajurel K, Dhakal R, Deresinski S. Histoplasmosis in transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017 Oct;31(10). doi: 10.1111/ctr.13087. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28805270.
2. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. 2011 Nov;49(8):785-98. doi: 10.3109/13693786.2011.577821. Epub 2011 May 4. PMID: 21539506.
3. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, Anaissie E, Chang CH, Olyaei A, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(3):220-9.
4. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant- Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1101-11.
5. Baddley JW, Winthrop KL, Patkar NM, Delzell E, Beukelman T, Xie F, et al. Geographic distribution of endemic fungal infections among older persons, United States. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(9):1664-9.
6. Assi M, Martin S, Wheat LJ, Hage C, Freifeld A, Avery R, et al. Histoplasmosis after solid organ transplant. *Clin Infect Dis*. 2013;57(11):1542-9
7. Cuellar-Rodriguez J, Avery RK, Lard M, Budev M, Gordon SM, Shrestha NK, et al. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large transplant center in an endemic area. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):710-6.

8. Trimarchi H, Rengel T, Andrews J, Paulero M, Iotti A, Forastiero A, et al. Belatacept and mediastinal histoplasmosis in a kidney transplant patient. *J Nephropathol*. 2016;5(2):84-7.
9. LUCKETT K, DUMMER JS, MILLER G, HESTER S, THOMAS L. Histoplasmosis in Patients With Cell-Mediated Immunodeficiency: Human Immunodeficiency Virus Infection, Organ Transplantation, and Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibition. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(1):ofu116.
10. HAGE CA, RIBES JA, WENGENACK NL, BADDOUR LM, ASSI M, MCKINSEY DS, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2011;53(5):448-54.
11. MILLER R, ASSI M. Endemic fungal infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:250-61.
12. WHEAT LJ, FREIFELD AG, KLEIMAN MB, BADDLEY JW, MCKINSEY DS, LOYD JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):807-25.
13. KAUFFMAN CA, FREIFELD AG, ANDES DR, BADDLEY JW, HERWALDT L, WALKER RC, et al. Endemic fungal infections in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis*. 2014;16(2):213-24.
14. LUCKETT K, DUMMER JS, MILLER G, HESTER S, THOMAS L. Histoplasmosis in Patients With Cell-Mediated Immunodeficiency: Human Immunodeficiency Virus Infection, Organ Transplantation, and Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibition. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(1):ofu116.
15. WALSH TJ, CATCHATOURIAN R, COHEN H. Disseminated histoplasmosis complicating bone marrow transplantation. *Am J Clin Pathol*. 1983;79(4):509-11.
16. HAYDOURA S, WALLENTINE J, LOPANSRI B, FORD CD, SAAD D, BURKE JP. Disseminated histoplasmosis in allogeneic bone marrow transplant: a diagnosis not to be missed. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(5):822-6.
17. AGRAWAL V, BRINDA BJ, FARAG SS. Histoplasma capsulatum Infection in an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Patient Receiving Voriconazole Prophylaxis. *Case Rep Hematol*. 2020 Feb 12;2020:8124137
18. NATARAJAN M, SWIERZBINSKI MJ, MAXWELL S, et al. Pulmonary Histoplasma Infection After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Case Report and Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(2):ofx041. Published 2017 Mar 1. doi:10.1093/ofid/ofx041
19. KONTYOIANNIS DP, MARR KA, PARK BJ, ALEXANDER BD, ANAISSIE EJ, WALSH TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1091-100.

20. Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, Roberts GD, Walker RC. Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(3):162-9.
21. Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, Adenis AA, Denning DW, Wright L, McCotter O, Schwartz IS, Jackson BR, Chiller T, Bahr NC. Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. *Mycopathologia*. 2020 Oct;185(5):843-865. doi: 10.1007/s11046-020-00431-2. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32040709; PMCID: PMC7416457.
22. Corzo-León DE, Armstrong-James D, Denning DW. Burden of serious fungal infections in Mexico. *Mycoses*. 2015 Oct;58 Suppl 5:34-44. doi: 10.1111/myc.12395. PMID: 26449505.
23. Benedict K, McCracken S, Signs K, et al. Enhanced Surveillance for Histoplasmosis-9 States, 2018-2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(9):ofaa343. Published 2020 Aug 17. doi:10.1093/ofid/ofaa343
24. Benedict K, Derado G, Mody RK. Histoplasmosis-Associated Hospitalizations in the United States, 2001-2012. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Feb 15;3(1):ofv219. doi: 10.1093/ofid/ofv219. PMID: 26894201; PMCID: PMC4756792.
25. L. Joseph Wheat, Alison G. Freifeld, Martin B. Kleiman, John W. Baddley, David S. McKinsey, James E. Loyd, Carol A. Kauffman, *Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases, Volume 45, Issue 7, 1 October 2007, Pages 807–825,*
26. *Diagnosing and Managing Disseminated Histoplasmosis among People Living with HIV. Washington, D.C.: Pan American Health Organization and World Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.*
27. Olson, T.C., Bongartz, T., Crowson, C.S. et al. Histoplasmosis infection in patients with rheumatoid arthritis, 1998-2009. *BMC Infect Dis* 11, 145 (2011).
28. Wood KL, Hage CA, Knox KS, Kleiman MB, Sannuti A, Day RB, Wheat LJ, Twigg HL: Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167(9):1279-82.
29. Giuseppe Murdaca, Simone Negrini, Marco Pellecchio, Monica Greco, Chiara Schiavi, Francesca Giusti & Francesco Puppo (2019): Update upon the infection risk in patients receiving TNF alpha inhibitors, *Expert Opinion on Drug Safety*, DOI: 10.1080/14740338.2019.1577817
30. Li JA, Cheng YY, Cui ZT, et al. Disseminated histoplasmosis in primary Sjögren syndrome: A case report. *World J Clin Cases*. 2020;8(7):1319-1325. doi:10.12998/wjcc.v8.i7.1319

31. Ceccato F, Gongora V, Zunino A, Roverano S, Paira S. Unusual manifestation of histoplasmosis in connective tissue diseases. *Clin Rheumatol*. 2007 Oct;26(10):1717-9. doi: 10.1007/s10067-007-0655-5. Epub 2007 Jun 1. PMID: 17541496.
32. Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ, Dotson JL, Assi MA, Antoun SA, Hamoud KA, Burdette SD, Freifeld AG, McKinsey DS, Money ME, Myint T, Andes DR, Hoey CA, Kaul DA, Dickter JK, Liebers DE, Miller RA, Muth WE, Prakash V, Steiner FT, Walker RC, Hage CA. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor- α blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 1;61(3):409-17. doi: 10.1093/cid/civ299. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25870331; PMCID: PMC4796723.
33. Wallis RS, Broder M, Wong J, Lee A, Hoq L. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis* 2005; 41(suppl 3): S194–8.
34. Franklin AD, Larson L, Rauseo AM, Rutjanawech S, Hendrix MJ, Powderly WG, Spec A. A comparison of presentations and outcomes of histoplasmosis across patients with varying immune status. *Med Mycol*. 2021 Jan 13:myaa112.
35. Myint T, Al-Hasan MN, Ribes JA, Murphy BS, Greenberg RN. Temporal trends, clinical characteristics, and outcomes of histoplasmosis in a tertiary care center in Kentucky, 2000 to 2009. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2014 Mar-Apr;13(2):100-5.
36. Tobón AM, Agudelo CA, Rosero DS et al. 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.
37. Zavala-Miranda MF, Pérez-Arias AA, Márquez-Macedo SE, Comunidad-Bonilla RA, Romero-Diaz J, Morales-Buenrostro LE, Mejía-Vilet JM. Characteristics and Outcomes of a Hispanic Lupus Nephritis Cohort from Mexico. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Jul 13:keac407.
38. Martínez-Gamboa A, Niembro-Ortega MD, Torres-González P, Santiago-Cruz J, Velázquez-Zavala NG, Rangel-Cordero A, Crabtree-Ramírez B, Gamboa-Domínguez A, Reyes-Gutiérrez E, Reyes-Terán G, Lozano-Fernandez VH, Ahumada-Topete VH, Martínez-Ayala P, Manríquez-Reyes M, Ramírez-Hinojosa JP, Rodríguez-Zulueta P, Hernández-León C, Ruíz-Quiñones J, Rivera-Martínez NE, Chaparro-Sánchez A, Andrade-Villanueva J, González-Hernández LA, Cruz-Martínez S, Flores-Barrientos O, Gaytán-Martínez JE, Magaña-Aquino M, Cervantes-Sánchez A, Olivas-Martínez A, Araujo-Meléndez J, Del Rocío Reyes-Montes M, Duarte-Escalante E, Frías-De León MG, Ramírez JA, Taylor ML, de León-Garduño AP, Sifuentes-Osornio J. Diagnostic accuracy of antigen detection in urine and molecular assays testing in different clinical samples for the diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in patients living with HIV/AIDS: A prospective multicenter study in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Mar 8;15(3):e0009215.
39. Couppie P, Sobesky M, Aznar C, Bichat S, Clyti E, Bissuel F, El Guedj M, Alvarez F, Demar M, Louvel D, Pradinaud R, Carme B (2004) Histoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome: a study of prognostic factors. *Clin Infect Dis* 38:134–138.

40. de Francesco Daher E, de Sousa Barros FA, da Silva Junior GB, Takeda CF, Mota RM, Ferreira MT, Martins JC, Oliveira SA, Gutierrez-Adrianzen OA (2006) Risk factors for death in acquired immunodeficiency syndrome-associated disseminated histoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg* 74:600–603.
41. Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, Lancaster D, Bamberger DM, Skahan KJ, Phelan MA, Cloud G, Holloway M, Kauffman CA, Wheat LJ, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (2001) Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis* 32:1215–1220.
42. Diego R Falci, Alexandre A Monteiro, Cassia Ferreira Braz Caurio, Tulio C O Magalhães, Melissa O Xavier, Rossana P Basso, Marineide Melo, Alexandre V Schwarzbald, Paulo Roberto Abrão Ferreira, Jose Ernesto Vidal, João Paulo Marochi, Cassia Silva de Miranda Godoy, Renata de Bastos Ascenco Soares, Aurea Paste, Monica B Bay, Vera Lucia Pereira-Chiccola, Lisandra Serra Damasceno, Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão, Alessandro C Pasqualotto, Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and *Histoplasma* Urine Antigen Detection, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 6, Issue 4, April 2019, ofz073
43. Adenis A, Nacher M, Hanf M, Vantilcke V, Boukhari R, Blachet D, Demar M, Aznar C, Carme B, Couppie P. HIV-associated histoplasmosis early mortality and incidence trends: from neglect to priority. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Aug 21;8(8):e3100.
44. Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, Ponce-de-León LA. Epidemiology of Invasive Fungal Infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep*. 2012 Mar;6(1):23-34.
45. Caceres, D.H., Adenis, A., de Souza, J.V.B. *et al*. The Manaus Declaration: Current Situation of Histoplasmosis in the Americas, Report of the II Regional Meeting of the International Histoplasmosis Advocacy Group. *Curr Fungal Infect Rep* **13**, 244–249 (2019).