

Histoplasmosis. Abordaje terapéutico

Dr. Oscar Vázquez Tsuji,^{1,2} Dra. Teresita Campos Rivera,² Dr. Ignacio Martínez Barbabosa³

RESUMEN

La histoplasmosis es la micosis endémica más frecuente en pacientes con SIDA. Se presenta por igual en ambos sexos hasta los diez años de edad; posteriormente predomina en el sexo masculino con una proporción de 4:1. La variedad de cuadros clínicos observados en la histoplasmosis depende de la dosis infectante y del estado inmunológico del paciente; esto a su vez, da la pauta terapéutica a seguir. El tratamiento de cada cuadro clínico depende de la evolución del mismo, lo que explica que existan diferentes esquemas de tratamiento. En los pacientes con SIDA e histoplasmosis el cuadro clínico es de una afección multisistémica, lo que hace que respondan mal al tratamiento antimicótico.

Palabras clave. Histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum*, SIDA, micosis endémica, inmunología.

Abstract

ABSTRACT

Histoplasmosis is the most frequent endemic mycosis in AIDS patients. It affects both sexes equally under ten years of age; from then on it is predominant in the male sex at a ratio of 4:1. The clinical presentation and the proper treatment depend on the infectant dosage, and the immunologic state of the patient. The management of the different presentations of histoplasmosis also depends on the clinical course, which leads to different schemes of treatment. In patients with AIDS, histoplasmosis presents as a multisystemic disease, with a poor response to treatment.

Key words. Histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum*, AIDS, endemic mycosis, immunology.

La histoplasmosis es la micosis más frecuente. Es prevalente en Norteamérica y Centroamérica. En Estados Unidos se estima que 40,000 000 de personas han sido infectadas y que cada año aparecen 500,000 nuevos casos.^{1,2}

La micosis predomina en regiones con clima tropical y subtropical, aunque existe una excepción: Las zonas de los EE.UU. circundantes de los valles de la rivera del Ohio y Mississippi, que se extiende a los estados de

Texas, Oklahoma, Kansas, Pennsylvania, Maryland y Virginia, que tienen clima templado o frío. De manera conservadora, se estima que 80% de la población de esas regiones está infectada por *H. capsulatum*.^{3,4}

La histoplasmosis se ha documentado en Estados Unidos, México, Belice, Guatemala, Nicaragua, Honduras, Panamá, Brasil, Colombia, Perú, Venezuela, Antillas, Puerto Rico, Surinam, Birmania, Indonesia, Turquía, Filipinas, Italia, Israel, Suiza, Asia y Australia, entre otros países.⁵⁻⁸

En México el *H. capsulatum*, se encuentra en todo el territorio nacional. El hongo se halla casi siempre en cavernas, minas abandonadas, túneles y casas deshabitadas. El área del sureste que comprende Campeche, Tabasco y Chiapas es la zona endémica más importante. También se han descrito casos de histoplasmosis en Nuevo León, Guerrero, Tamaulipas, San Luis Potosí, Puebla, Jalisco y Distrito Federal.⁵

Los estudios de reactividad cutánea para la histoplasmina han revelado que hay zonas en nuestro país, con 95% de reactores positivos y en los

¹ Docente Investigador, adscrito al Laboratorio de Biología Molecular y Microscopía Electrónica. Facultad Mexicana de Medicina. Universidad La Salle.

² Departamento de Parasitología y Micología. División de Medicina. INP

³ Laboratorio de Parasitología y Micología. Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco.

Correspondencia: Dr. Oscar Vázquez Tsuji. Departamento de Parasitología y Micología. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. Delegación Coyoacán, México, D F. C.P. 04530. Tel: 10 84 09 00 ext 1336. E-mail: dra_campos@hotmail.com

Recibido: agosto, 2004. Aceptado: noviembre, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

laboratorios donde se estudia el hongo, el 13% es de reactores positivos nuevos por mes.⁵

En el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica de México, se han estudiado más de 110 brotes epidémicos con más de 1,500 enfermos. De éstos, destacan dos brotes que afectaron a más de 200 personas, uno en la exhacienda de Taxco el Viejo en Guerrero y otro en una caverna de Zongolica, en los límites de Puebla y Veracruz.⁵

La histoplasmosis se presenta con mayor frecuencia entre la tercera y cuarta décadas de la vida. En los niños la histoplasmosis tiene gran tendencia a la diseminación sistémica, lo que da a la enfermedad un mal pronóstico. Es más frecuente en los hombres que en las mujeres, en una proporción de 4:1.⁵

Esta micosis tiene varias formas de presentación que se analizarán sucesivamente, para cada una de las cuales se expondrá el tratamiento recomendado.

El tratamiento de la histoplasmosis depende de la severidad de la enfermedad. Los casos con enfermedad moderada pueden requerir únicamente medidas sintomáticas, mientras que los casos con afección pulmonar aguda o los prolongados, diseminados a cualquier órgano y crónicos, siempre deben recibir tratamiento antimicótico, que debe prolongarse hasta la resolución de las manifestaciones clínicas y hasta la negativización de la antigenemia.

En pacientes con SIDA se requiere terapia supresiva de por vida y en pacientes con compromiso respiratorio agudo pueden ser útiles los esteroides además de los medicamentos antimicóticos.²

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Histoplasmosis pulmonar aguda

En su forma leve y moderada, no requiere tratamiento específico; sólo medicamentos sintomáticos, reposo y cuidados generales.⁸

Los casos con sintomatología moderada, o que persiste más de tres semanas, requieren el empleo de itraconazol a dosis de 5 mg/kg/día en niños o 400 mg en adultos, durante 12 semanas. Los pacientes que desarrollan hipoxemia, también deben recibir antimicóticos.^{9,10}

Si no se dispone de itraconazol, como alternativa en los casos con sintomatología persistente, se puede

emplear el ketoconazol. En niños ≥ 2 años, a dosis de 3.3 a 6.6 mg/kg/día.^{11,12}

La terapia antimicótica con anfotericina B, está indicada en pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda grave, cuyos títulos de anticuerpos fijadores del complemento son $\geq 1:128$. Se debe utilizar a la dosis de 0.7 a 1 mg/kg/día I.V.^{13,14}

El uso de un antimicótico sistémico, asociado a corticoesteroides administrados durante dos semanas, ha mostrado ser muy útil en casos severos.²

Cuando el paciente mejore, se puede continuar el tratamiento con itraconazol a la dosis de 5 mg/kg/día en niños o de 400 mg diarios en adultos, hasta completar tres meses de tratamiento.²

Es importante recordar que los casos de histoplasmosis pulmonar aguda documentados que han sido expuestos en forma elevada a las esporas del hongo, deben tratarse desde el principio con terapia antimicótica sistémica, es decir, con anfotericina B, sin esperar a que el cuadro progrese a una forma grave.

FORMAS RESIDUALES DE LA FASE PRIMARIA

Adenitis granulomatosa mediastinal

En pacientes con sintomatología moderada, se recomienda el itraconazol a dosis de 5 mg/kg/día en niños o 200 a 400 mg diarios en adultos durante un periodo de seis a doce meses. En pacientes con histoplasmosis mediastinal y obstrucciones severas causada por ésta, se puede administrar como terapia inicial anfotericina B a dosis de 0.7–1.0 mg/kg/día IV, y posteriormente al mejorar el paciente, continuar con itraconazol a dosis de 200 mg una o dos veces al día, durante seis a doce meses. El uso de prednisona a dosis de 40 a 80 mg diarios durante dos semanas, puede emplearse en los casos de obstrucción acentuada de la vía aérea.¹⁵

Existe una gran variedad de modalidades de tratamiento. Algunos autores recomiendan la escisión de las masas mediastinales de tejido ganglionar granulomatoso para disminuir las obstrucciones que causan. Sin embargo, el procedimiento es complicado, debido a la adherencia de esas formaciones a las estructuras vitales.^{15,16}

Puesto que la mayor parte de los casos, aun los que tienen grandes masas nodulares son asintomáticos y

en vista de que la cirugía para eliminar las masas no evita la aparición de fibrosis mediastinal, no se justifica la cirugía profiláctica.

Cuando es necesaria la resección quirúrgica para el tratamiento de complicaciones obstructivas debidas a retracciones o a la presencia de fístulas, es importante iniciar cobertura antifúngica antes del acto quirúrgico, preferentemente con anfotericina B.

Mediastinitis fibrosante

El tratamiento antimicótico, probablemente no altera el curso de esta complicación. La cirugía por lo general no ofrece grandes ventajas, ya que la reacción fibrosa es difusa y no es posible su resección; además, la intervención tiene riesgo elevado debido entre otras razones, a la dificultad de identificar estructuras vasculares. En cambio existen algunos casos con lesiones muy localizadas y son candidatos a la resección y reconstrucción quirúrgicas.

En casos de trombosis de la arteria pulmonar se puede utilizar terapia fibrinolítica o anticoagulante. El tratamiento quirúrgico es motivo de controversia, ya que menos del 40% de los pacientes se benefician y el 20% fallece por complicaciones quirúrgicas, como se demostró en una revisión extensa¹⁷. Con la cirugía temprana, ocurre una mortalidad elevada, de 25% de los casos.¹⁷

El tratamiento antimicótico en la mediastinitis fibrosante no es de utilidad, como lo es en los casos de infección activa; no se ha podido demostrar que con el tratamiento antimicótico las lesiones fibrosas se resuelvan. Sin embargo, en algunos casos se ha observado mejoría clínica con el tratamiento antimicótico, pero los datos no son concluyentes. Aún así, en los casos con actividad progresiva del proceso inflamatorio y con títulos elevados de anticuerpos fijadores de complemento y de la velocidad de eritrosedimentación, el tratamiento antimicótico puede ser útil. En esta situación, puede emplearse un esquema de itraconazol a dosis de 200 mg diarios administrados una vez al día, durante 12 semanas, especialmente en casos en los que es difícil diferenciar entre adenitis granulomatosa mediastinal y mediastinitis fibrosante. En esta situación si se demuestra disminución de los fenómenos obstructivos, el tratamiento antimicótico puede prolongarse hasta un año.¹⁵⁻¹⁷

HISTOPLASMOSIS PULMONAR CRÓNICA

En estos casos está indicado el tratamiento antimicótico, porque reduce la destrucción de parénquima pulmonar y abate la mortalidad. Los casos con manifestaciones severas deben recibir anfotericina B, a dosis de 0.7 a 1 mg/kg/día I.V., durante la fase crítica de la enfermedad; posteriormente se debe continuar con itraconazol a dosis de 5 mg/kg/día en niños o 400 mg diarios en adultos, por lo menos durante tres meses; incluso se recomienda que el esquema de itraconazol se prolongue de 12 a 24 meses para evitar recaídas.

Los casos con histoplasmosis pulmonar crónica y manifestaciones moderadas, pueden recibir monoterapia con itraconazol a dosis de 5 mg/kg/día en niños y de 400 mg diarios en adultos (200 mg cada 12 horas) por 12 a 24 meses.¹⁴

Si se decide usar itraconazol, se debe determinar su concentración en sangre a partir de la segunda semana de administración, para asegurar niveles terapéuticos del antimicótico y saber si existen condiciones que estén afectando la biodisponibilidad, absorción o metabolismo del medicamento y se requiera un ajuste en la dosis. Cuando las concentraciones sobrepasen los 10 mg por mL, la dosis debe reducirse.¹²

En la histoplasmosis pulmonar crónica, la anfotericina B logra porcentajes de respuesta que van del 59% al 100%; con el itraconazol del 80% de los casos y con el ketoconazol, 80% de respuesta. Con el uso de triazoles en esquemas cortos de tres meses las recaídas ocurren del 10 al 15% durante el primer año de tratamiento. El fluconazol a dosis de 10 mg/kg/día o de 200 mg a 400 mg diarios da porcentajes de respuesta del 64%.¹⁸

HISTOPLASMOSIS DISEMINADA

La mortalidad de la histoplasmosis diseminada no tratada es del 80%. Sin embargo, varios estudios¹⁹ han demostrado que el tratamiento con anfotericina B sólo reduce la mortalidad en un 25%. Un estudio reciente¹⁹ de pacientes con SIDA mostró que la anfotericina liposomal es más eficaz que la anfotericina B en lo referente al tiempo de resolución de la fiebre y de la supervivencia. En pacientes con histoplasmosis diseminada no severa se puede utilizar itraconazol.

La anfotericina se usa a la dosis de 1 mg/kg/día I.V., para la fase álgida del cuadro, para continuar con itraconazol a dosis de 5 mg/kg/día en niños o 400 mg diarios en adultos hasta completar 6 a 18 meses con itraconazol. En pacientes no graves se puede utilizar el itraconazol en esquema de 6 a 18 meses.¹⁹

HISTOPLASMOSIS DEL SNC

El tratamiento adecuado de la meningitis por *H. capsulatum*, no se ha determinado. Sin embargo, se recomienda el abordaje energético con anfotericina B a dosis de 0.7–1 mg/kg/día, hasta completar una dosis total acumulada de 35 mg/kg o un tiempo de tres a cuatro meses. Al concluir el esquema con anfotericina B, se puede continuar con fluconazol a dosis de 800 mg diarios, durante nueve a 12 meses para reducir el riesgo de recaídas.^{15,16}

También se puede utilizar anfotericina liposomal a dosis de 3 a 5 mg/kg/día, durante tres a cuatro meses, especialmente en pacientes en los que ha fallado la anfotericina B seguida de fluconazol.¹⁵ Sin embargo, ninguno de los dos tipos de anfotericina han demostrado niveles detectables en el líquido cefalorraquídeo.

En los pacientes que sufren recaídas a pesar del tratamiento descrito, se recomienda administrar fluconazol como terapia de mantenimiento a dosis de 800 mg diarios.^{1,5,16}

A pesar de que el itraconazol es más activo que el fluconazol contra *H. capsulatum*, no penetra en el líquido cefalorraquídeo.

Los pacientes en quienes la terapia de mantenimiento no ha evitado las recaídas, son candidatos a recibir el medicamento directamente en los ventrículos, en la cisterna magna o en el espacio subaracnoideo. Este tratamiento se justifica en pacientes graves en los que todas las alternativas hayan fallado.^{15,16,20}

Cuando la histoplasmosis involucra exclusivamente el cerebro o la médula espinal y no se acompaña de meningitis, los pacientes responden mejor al tratamiento antimicótico. Seis casos sin SIDA tratados con antimicóticos, respondieron favorablemente, aun cuando tuvieron recaída dos ellos.²⁰ En esta situación se recomienda iniciar anfotericina B, ya que se requiere del antimicótico a nivel del parénquima, y no es necesario que el fármaco llegue al líquido cefalorraquídeo. En esta

situación el itraconazol ofrece una alternativa inigualable para terapia de mantenimiento a dosis de 200 mg dos a tres veces al día en pacientes en quienes no sea posible administrar anfotericina B. Las lesiones parenquimatosas rara vez requieren resección quirúrgica.²

ENDOCARDITIS

El tratamiento indicado es la terapia antimicótica y la resección de la vegetación.²¹ Un estudio comparativo mostró curación en el 71% de los casos tratados con terapia antimicótica y cirugía contra el 44% de curación en casos que sólo recibieron antimicóticos. Este y otros estudios²¹ apoyan la recomendación de administrar anfotericina B preferentemente en preparaciones de tipo lipídico durante dos a tres meses, seguido de itraconazol durante un año, así como el reemplazo valvular. El tratamiento de mantenimiento con itraconazol se recomienda especialmente en pacientes que presenten recaídas o en los que no sea posible el reemplazo valvular.²¹

PERICARDITIS

Para esta complicación no se recomienda la terapia antimicótica. En cambio se recomienda la terapia antiinflamatoria no esteroidea por periodos de dos a 12 semanas, dependiendo del tiempo de resolución de la sintomatología y de la mejoría de los estudios de gabinete y laboratorio.^{2,20}

Los corticoesteroides pueden administrarse una a dos semanas en pacientes con alteraciones hemodinámicas, que debe ir seguido por antiinflamatorios no esteroideos hasta que desaparezcan las manifestaciones clínicas y radiológicas.^{2,20}

El drenaje quirúrgico o percutáneo se recomienda en pacientes con grandes derrames que causan taponamiento o compromiso hemodinámico que no mejoran con corticoesteroides.²⁰

SÍNDROMES REUMATOLÓGICOS

La mayor parte de los síntomas se resuelven con tratamiento antiinflamatorio no esteroideo por periodos de dos a 12 semanas. Se les puede suspender cuando desaparecen la sintomatología y los datos clínicos de artritis y eritema nodoso. Es posible que se presenten

recaídas después de la suspensión del tratamiento no esteroideo, lo que requerirá reiniciar el medicamento durante cuatro a ocho semanas en promedio. En esta situación no se recomienda tratamiento antimicótico.²⁰

HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN EL PACIENTE CON SIDA

El tratamiento de estos pacientes se realiza con anfotericina B durante la fase álgida de la enfermedad; posteriormente se continúa el tratamiento con itraconazol administrado de por vida. En un estudio de pacientes con SIDA la anfotericina B liposomal mostró ser más eficaz que la anfotericina B.¹⁹

Los pacientes con SIDA e histoplasmosis moderada, histoplasmosis diseminada, histoplasmosis en sistema nervioso central o con endocarditis por *Histoplasma*, deben recibir anfotericina B, 1 mg/kg/día, I.V. con una dosis total mínima de 15 mg/kg, seguida de tratamiento de consolidación con itraconazol a la dosis de 100 mg diarios.^{22,23} El tratamiento supresor con itraconazol a la dosis de 200 mg diarios administrado de por vida, se recomienda en pacientes con SIDA que tienen cuentas de menos de 150 CD4/mm³ debido a que sufren recaídas con gran frecuencia. Con la profilaxis, la enfermedad se reduce hasta en el 70%.²²

En pacientes con SIDA se está estudiando la posibilidad de suspender la terapia de por vida, cuando se encuentren concentraciones de antígeno de *H. capsulatum* de menos de 4 U en orina y suero o cuando la cuenta de CD4 sea superior a 150 células/mm³.^{22,23}

Las recaídas en pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada y que no recibieron terapia supresora profiláctica, ocurren en 50 a 90% de los casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cano M, Hajjeh RA. The epidemiology of histoplasmosis: a review. *Semin Respir Infect* 2001;16:109-18.
2. Kurowski R, Ostapchuck M. Overview of histoplasmosis. *Am Fam Physician* 2002;66:2247-52.
3. Conces DJ Jr. Histoplasmosis. *Semin Roentgenol* 1996;31:14-27.
4. Rippon JW. Histoplasmosis. *Tratado de Micología Médica*. 3ª ed. México. Interamericana McGraw – Hill, 1990; pp467-510.
5. Contreras PC, Shibayama HH, Velasco CO. Histoplasmosis. En: *Enfermedades Tropicales en México. Diagnóstico, Tratamiento y Distribución Geográfica*. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. México. 1994;pp233-42.
6. Larrabe WF, Ajello L. An epidemic of histoplasmosis on the isthmus of Panama. *J Trop Med Hyg* 1978;27:281-5.
7. Randhawa HS. Occurrence of histoplasmosis in Asia. *Mycopathol* 1970;41:75-89.
8. Brodsky AL, Gregg MB, Kaufman L, et al. Outbreak of histoplasmosis associated with the 1970 Earth Day Activities. *Am J Med* 1973;54:333-42.
9. Kataria YP, Campbell PB, Burlingham BT. Acute pulmonary histoplasmosis presenting as adult respiratory distress syndrome: effect of therapy on clinical and laboratory features. *South Med J* 1981;74:534-7.
10. Wynne JW, Olsen GN. Acute histoplasmosis presenting as the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1974;66:158-61.
11. Slama TG. Treatment of disseminated and progressive cavitary histoplasmosis with ketoconazole. *Am J Med* 1983;(Suppl):70-3.
12. Dismutes WE, Cloud G, Bowles C, et al. Treatment of blastomycosis and histoplasmosis with ketoconazole: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 1985;103:861-72.
13. Putnam LR, Suttiff WD, Larkin JC. Histoplasmosis cooperative study: chronic pulmonary histoplasmosis treated with amphotericin B alone and with amphotericin B and triple sulfonamide. *Am Rev Respir Dis* 1968;97:96-102.
14. Baum GL, Larkin JC, Suttiff WD. Follow-up of patients with chronic pulmonary histoplasmosis treated with amphotericin B. *Chest* 1970;58:562-5.
15. Wheat LJ, Sarosi G, Mc Kinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, Loyd J, Kauffman C. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2000;30:688-95.
16. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am* 2003;17:1-19.
17. Davis A, Pierson D, Loyd JE. Mediastinal fibrosis. *Semin Respir Infect* 2001;16:119-30.
18. Mc Kinsey DS, Kauffman CA, Pappas PG, et al. Fluconazole therapy for histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:996-1001.
19. Johnson P, Wheat LP, Cloud G, Thomas C, Dismukes W, Goldman M, et al. Multicenter randomized trial comparing amphotericin B (AmB) and liposomal amphotericin B (AmBisome, LamB) as induction therapy of disseminated histoplasmosis (DH) in AIDS patients [abstract 232]. Presented at the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco CA, January 31, 2000.
20. Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system: a clinical review. *Medicine* 1990;69:244-60.
21. Kanawaty DS, Stalher MJB, Munt PW. Nonsurgical treatment of *Histoplasma* endocarditis involving a bioprosthetic valve. *Chest* 1991;99:253-6.
22. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Infect Dis* 1999;28:1049-56.
23. Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, Lancaster D, Bamberger DM, Skahan KJ, Phelan MA, Cloud G, Holloway M, Kauffman CA, Wheat LJ. Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis* 2001;32:1215-20.