

ARTICULOS ORIGINALES

Características clínicas, epidemiológicas, diagnóstico y tratamiento de los pacientes pediátricos con histoplasmosis en el Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía, desde enero 2008 a diciembre 2018

[Clinical, epidemiological characteristics, diagnosis and treatment of pediatric patients with histoplasmosis at the Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía, since January 2008 to December 2018]

Dra. Katherina U. Miranda¹, Dr. Michael Ariel Pimentel Morales², Dr. Carlos Alberto Daza Timaná³

¹Médico Residente de Infectología Pediátrica. Hospital del Niño, ²Hema-oncólogo Pediatra. Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía. Chiriquí. República de Panamá, ³Infectólogo Pediatra. Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía.

Correspondencia: Dra. Katherina U. Miranda, Correo electrónico: kathe20_m@hotmail.com

Dr. Michael Ariel Pimentel Morales, Correo electrónico: drpime@gmail.com

Dr. Carlos Alberto Daza Timaná, Correo electrónico: carlosadazat@gmail.com

Recibido: 22 de febrero, 2020

Aceptado: 28 de mayo, 2020

Publicado: 26 de diciembre, 2020

Cita: Miranda KU, et. al, (2020), Características clínicas, epidemiológicas, diagnóstico y tratamiento de los pacientes pediátricos con histoplasmosis en el Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía, desde enero 2008 a diciembre 2018, DOI: 10.37980/im.journal.rssp.20201701

Palabras clave: Histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum*, hepatomegalia, esplenomegalia

Keywords: Histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum*, hepatomegalia, splenomegalia.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran no tener conflictos de interés asociados a la confección de este manuscrito, y declaran que el presente trabajo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Santander eximiendo la aplicación de consentimiento informado.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Disponibilidad de datos: La información cruda anonimizada no podrá ser compartida.

Resumen

Introducción: La histoplasmosis es una enfermedad causada por el hongo *Histoplasma capsulatum*, descrita por primera vez por Samuel Taylor Darling en un trabajador de la zona del canal de Panamá. La exposición al hongo es frecuente en áreas tropicales y subtropicales, la mayoría son infecciones asintomáticas o ligeramente sintomáticas. Los pacientes pediátricos son más vulnerables a padecer formas graves de histoplasmosis, especialmente menores de dos años.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio transversal retrospectivo, en pacientes diagnosticados con histoplasmosis en el Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía de enero de 2008 a diciembre 2018. **Resultados:** Se analizaron 8 casos en 11 años (2008-2018), El principal grupo afectado fueron los menores de 2 años (n=7). Las características clínicas encontradas fueron: hepatomegalia y esplenomegalia en todos los pacientes, además, fiebre, adenopatías, anorexia, y astenia. Se encontró trombocitopenia en todos los casos, seguido de anemia y leucopenia; e infiltrado alveolo intersticial en la radiografía de tórax de 6 pacientes. No se encontraron pacientes con infección por VIH. El método diagnóstico fue a través de estudios histopatológicos en el aspirado de médula ósea. El tratamiento utilizado fue anfotericina B, seguido de Itraconazol. De los 8 pacientes, 6 fallecieron con una letalidad del 75%. **Conclusiones:** Es una entidad poco frecuente en nuestra institución. Tiene una alta letalidad, siendo los más vulnerables los menores de 2 años; representando el 89% de las defunciones. Los pacientes presentaron datos de infección diseminada. Se debe sospechar histoplasmosis en pacientes con hepatomegalia, esplenomegalia, trombocitopenia, anemia y/o leucopenia.

Abstract

Introduction: Histoplasmosis is a disease caused by the *Histoplasma capsulatum* fungus, first described by Samuel Taylor Darling in a worker in the Panama Canal area. Exposure to the fungus is common in tropical and subtropical areas, most are asymptomatic or slightly symptomatic (self-limited) infections. Pediatric patients are more vulnerable to severe forms of histoplasmosis, especially under two years. **Materials and methods:** A retrospective cross-sectional study was carried out in patients diagnosed with histoplasmosis at Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía from January 2008 to December 2018. **Results:** 8 cases were analyzed in 11 years (2008-2018), mostly of the male sex (n = 5). The main age group affected were those under 2 years of age (n = 7). The clinical features found were hepatomegalia and splenomegalia in all patients, in addition, fever, lymphadenopathy, anorexia, and asthenia. In the complementary studies thrombocytopenia was found in all cases, followed by anemia and leukopenia, in addition to alveolo-interstitial infiltrate on the chest radiograph of 6 patients. The diagnostic method was histopathological studies in bone marrow aspirate. The treatment used was amphotericin B, followed by Itraconazole. Of the 8 patients, 6 died with a lethality of 75%. **Conclusions:** It is a rare entity in our institution. It has a high lethality, the most vulnerable being those under 2 years. Patients presented disseminated infection data. Histoplasmosis should be suspected in patients with hepatomegalia, splenomegalia, thrombocytopenia, anemia and / or leukopenia.

Introducción

La histoplasmosis es una enfermedad causada por *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*), hongo que usualmente infecta a los individuos a través del tracto respiratorio. La exposición al hongo es frecuente en áreas tropicales y subtropicales, la gran mayoría de estas infecciones son asintomáticas o ligeramente sintomáticas y autolimitadas. La población pediátrica es una de las más vulnerables a padecer las formas graves de histoplasmosis, también son frecuentes las formas sintomáticas en los pacientes con inmunosupresión (sobre todo VIH), que viven o visitan áreas endémicas.¹

La presentación clínica de la enfermedad depende de los factores del huésped y del patógeno, resultando en un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde infección asintomática hasta enfermedad diseminada.² La población pediátrica una de las más vulnerables para padecer las formas graves de histoplasmosis, especialmente los niños menores de dos años debido a la inmadurez de su sistema inmune celular, otros factores asociados con el riesgo de infección progresivas son: infección por VIH, enfermedades hemato-oncológicas, trasplante de órganos sólidos y de médula ósea, uso de agentes inmunosupresores esteroides, uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral como el etanercept y/o infliximab, deficiencias congénitas de células T, macrófagos/ monocitos; tamaño del inóculo y la virulencia de la clade.³

Histoplasma capsulatum previamente considerado como una sola especie ha sido desvirtuado, por estudios moleculares que han identificado ocho diferentes clases, las cuales tienen una amplia distribución en las áreas tropicales y sub tropicales, las precisas razones para esta distribución se desconocen pero se considera que influye clima, la humedad, características del suelo como acidez, porosidad y el contenido orgánico en especial el guano de pájaro y murciélagos que aumenta el crecimiento del organismo y acelera la esporulación.⁴

Las microconidias formadas en la fase de micelas de *H. capsulatum* se convierten en aerosoles fácilmente, son inhaladas hacia los pulmones, y luego fagocitados por los macrófagos alveolares, dentro de los macrófagos, el organismo se convierte a la fase de levadura, sobrevive dentro de los macrófagos en las primeras semanas, y se disemina a través del sistema reticuloendotelial. Si la inmunidad celular es deficiente, el organismo se mantiene viable dentro de los macrófagos y puede causar una infección progresiva.⁵

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la mayoría de las infecciones son autolimitadas, cuando hay síntomas son generalmente inespecíficos e incluyen fiebre, tos, y malestar general.⁶ Los pacientes sintomáticos a menudo se presentan con manifestaciones respiratorias, opacidades pulmonares,

linfadenopatía hiliar, y probablemente organomegalia.¹ Las formas de presentación varían según el huésped, calidad del sistema inmune y la virulencia de patógeno. Las formas más severas se presentan en los inmunocomprometidos.⁷

El diagnóstico se realiza en forma ideal a través del aislamiento del hongo, pero debe existir la sospecha clínica de etiología micótica, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos con datos de síndrome febril e infiltrativo, provenientes de zonas endémicas.⁸

Los métodos diagnósticos disponibles incluyen: cultivos, detección de antígenos, pruebas cutáneas, histopatología con tinciones como plata metenamina o periódico de Schiff y reacción en cadena de la polimerasa.^{1,8,9}

El diagnóstico de histoplasmosis es problemático debido al tamaño pequeño de las levaduras¹. El cultivo tiene mayor rendimiento en las formas diseminadas, en estas la médula ósea resulta positivo en más del 75% de los casos. En los casos de histoplasmosis pulmonar crónica logra ser aislado del esputo o de muestras del lavado bronquial en el 75%. La detección de antígenos urinarios para histoplasmosis tiene una sensibilidad de 91.0% y una especificidad de 99.0% en los casos de histoplasmosis diseminada y enfermedad pulmonar progresiva, idealmente debe ser medido en sangre y orina, una característica de la antigüedad es que se correlaciona con la severidad de la enfermedad y puede ser utilizada para monitorizar la respuesta a la terapia.¹⁰

El tratamiento de la histoplasmosis depende de la severidad de la enfermedad. Los casos agudos de infección primaria no deben tratarse a menos que sean muy sintomáticos. El tratamiento está indicado en la forma pulmonar aguda grave, pulmonar crónica y diseminada, y debe prolongarse hasta la resolución de las manifestaciones clínicas, incluyendo la negatividad de la antigenemia.¹¹

Los agentes antifúngicos que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la histoplasmosis incluyen anfotericina B, anfotericina B liposomal, complejo lipídico de anfotericina B e itraconazol. En niños, un curso de un mes de anfotericina B desoxicolato suele ser curativo.¹ Ya que no contamos con la formulación de anfotericina B liposomal en nuestro medio, (la cual se ha demostrado tiene menos toxicidad renal).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio transversal retrospectivo. El Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía es una instalación de salud de segundo nivel, que brinda sus servicios a niños y mujeres de las provincias de Bocas del Toro, comarca Ngäbe Buglé, parte sur de la provincia de Veraguas y la provincia Chiriquí, con 534 camas de hospitalización de las cuales 314 se encuentran destinadas al servicio de pediatría; que atiende a pacientes desde recién nacidos hasta la edad de 14 años

y 11 meses.

El estudio fue sometido y aprobado, por el departamento de Docencia e Investigación hospitalario y por un Comité de Ética Certificado.

Universo: Todos los pacientes pediátricos en los cuales el diagnóstico de cierre de los expedientes clínicos fue histoplasmosis según el CIE-10 (B390 Infección pulmonar aguda debida a *H. capsulatum*, B391 Infección pulmonar crónica debida a *H. capsulatum*, B392 Infección pulmonar debida a *H. capsulatum* sin otra especificación, B393 Infección diseminada debida a *H. capsulatum*, B394 Histoplasmosis debida a *H. capsulatum* sin otra especificación, B399 Histoplasmosis no especificada), también se revisaron los registros en patología y microbiología en los cuales se hayan detectado los microorganismos; con un total de 14 pacientes, de los cuáles 8 cumplían criterios de inclusión. Se excluyeron seis casos, cinco de ellos no se encontraron los expedientes, y un caso por el criterio de edad (mayor de 15 años) del cual no se tenía registro ya que se trataba de una púerpera atendida por el Servicio de Ginecología, y ante la sospecha diagnóstica se trasladó al Hospital Regional Rafael Hernández para completar estudios, sin tener éste abordaje diagnóstico ni terapéutico en nuestra institución.

Se utilizó una hoja de recolección de datos para cada expediente, que incluía características clínicas, epidemiológicas, métodos diagnósticos, tratamiento y evolución de los pacientes con este diagnóstico, para ello se utilizó el cuestionario sugerido por el European Committee of Medical Mycology y utilizado en la encuesta nacional colombiana.¹²

Los datos estadísticos se analizaron con IBM SPSS versión 25.0 (IBM CO., Armonk, NY, USA). La distribución normal de las variables se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Los valores se presentan en el texto como Media (desviación estándar) y frecuencia (porcentaje).

Los datos fueron almacenados, analizados y procesados en Excel® Versión 1904. Los datos y frecuencias se demuestran en porcentajes, tablas y gráficos.

Resultados

Los 8 casos estudiados en 11 años (2008-2018), se distribuyeron de la siguiente manera: 2008 (n=1) 2015 (n=1), 2016 (n=3), 2018 (n=3); el sexo predominante fue el masculino 5/8 (%=62.5), con una razón hombre/mujer de 2:1

El grupo de edad afectado en su mayoría fue el de 0 a 1 año 11 meses 29 días con 7 casos (n=7 87.5%) (ver Tabla 1).

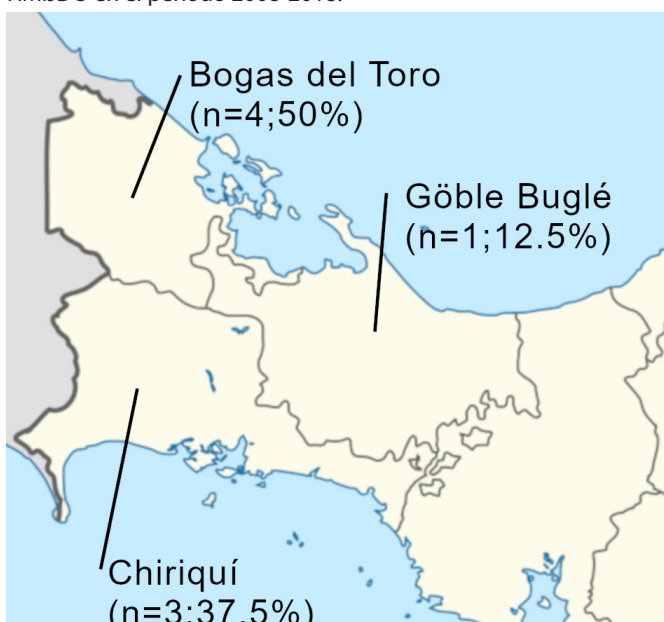
La incidencia de Histoplasmosis en los pacientes ingresados en el Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía (HMIJDO) fue de 1 por cada 10 000 pacientes hospitalizados en los años

Tabla 1. Frecuencia de histoplasmosis grupo de edades en el Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía (HMIJDO) en el periodo 2008-2018.

Grupo de Edad	Casos n = 8(%)
0 – 1 año 11 meses 29 días	7 (87.2)
2 – 5 años 11 meses 29 días	1 (12.5)
6 – 9 años 11 meses 29 días	0
10 – 14 años	0

Fuente: Departamento de Registros Médicos y Estadísticas (REGES) del HMIJDO

Fig. 1. Frecuencia de casos de histoplasmosis por provincia en el HMIJDO en el periodo 2008-2018.



2008 y 2015, 7 por cada 10 000 pacientes hospitalizados en el año 2016 y de 7 por cada 10 000 hospitalizados en el año 2018.

Los pacientes procedían de tres provincias; Chiriquí (n=3; 37.5%), Bocas del Toro (n=4; 50%), y Comarca Ngöbe Bugle (n=1 12.5%), como se muestra en la figura 1.

Dentro de los factores de riesgo encontrados se encuentran condición de pobreza, bajo peso, tuberculosis, baja talla moderada y baja talla severa, que se describen en la tabla 2.

De las características clínicas encontradas en los casos estudiados predominaron la hepatomegalia, esplenomegalia y fiebre, seguido de adenopatías, como se muestra en la gráfica 1.

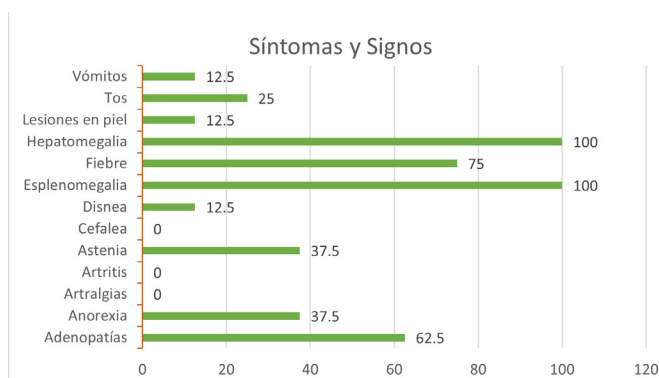
Dentro de los hallazgos en los estudios complementarios se encontró con mayor frecuencia trombocitopenia, anemia grave y leucopenia como se describe en la Tabla 3. No se realizó prueba de VIH a todos los pacientes.

Tabla 2. Factores de Riesgo de pacientes con Histoplasmosis en el Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía (HMIJDO) en el periodo 2008-2018.

Factores de riesgo	n (%)
Condición de pobreza	8 (100.0%)
Bajo peso	2 (25.0%)
Tuberculosis	1 (12.5%)
Baja talla moderada	3 (37.5%)
Baja talla severa	1 (12.5%)

*Fuente: Departamento de Registros Médicos y Estadísticas (REGES) del HMIJDO

Gráfica 1. Frecuencia de los Principales Síntomas y Signos en pacientes con histoplasmosis estudiados (%)



*Fuente: Departamento de Registros Médicos y Estadísticas (REGES) del HMIJDO

Dentro de los hallazgos radiográficos se encontró predominio de infiltrado alveolo intersticial (Ver Tabla 3).

El método diagnóstico en todos los pacientes fue mediante estudios histopatológicos, utilizando como muestra: aspirado de médula ósea, bazo, ganglios, y autopsia.

Cabe destacar que adicional al diagnóstico por histopatología, se logró documentar el crecimiento del microorganismo en el laboratorio de microbiología a través de las muestras enviadas procedentes de la autopsia en uno de los pacientes. No se guardan registros de los crecimientos de histoplasma.

En cuanto a la clasificación de la enfermedad encontramos que la forma clínica predominante fue infección diseminada debida a *H. capsulatum* (CIE-10: B393) en 5 pacientes (62.5%); seguido por Histoplasmosis no especificada (CIE-10: B399).

En cuanto a la indicación de terapia utilizada según las guías de tratamiento de histoplasmosis de la Infectious Disease Society of America (IDSA), se observó que la indicación más frecuente fue otras formas de presentación clínica con 6 casos (75%); la cual fue: histoplasmosis diseminada por clínica, en los cuales se inició terapia empírica con confirmación histopatológica posterior.

Tabla 3. Hallazgos de laboratorio, radiográficos, diagnóstico y métodos diagnósticos de pacientes con Histoplasmosis en el Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía (HMIJDO) en el periodo 2008-2018.

Hallazgos de Laboratorio	n (%)
Anemia moderada - hemoglobina < 7 – 9 g/dl	1 (12.5%)
Anemia grave - hemoglobina < 7g/dl	6 (75%)
Leucopenia - <4.5 x 10 ³ leucocitos	6 (75%)
Trombocitopenia – plaquetas <150 x 10 ³	8 (100%)
Fosfatasa alcalina elevada	2 (25%)
Hallazgos Radiográficos	n (%)
No descrito	1 (12.5%)
Infiltrado intersticial	6 (75%)
Compromiso pleural	1 (12.5%)

Diagnóstico	promedio (días)
Promedio entre fecha de inicio de síntomas y fecha de diagnóstico	37±16.22
Promedio entre días de ingreso y fecha de diagnóstico	19.62 ±10.73
Método Diagnóstico	n (%)
Estudios histopatológicos	8 (100%)
Biopsia de médula ósea	3 (37.5)
Biopsia de bazo	2 (25%)
Biopsia de ganglio supraclavicular	1 (12.5%)
Autopsia	2 (25%)

*Fuente: Departamento de Registros Médicos y Estadísticas (REGES) del HMIJDO

El tiempo transcurrido desde su ingreso hospitalario al inicio terapia específica (inicio de anfotericina B) en promedio fue de 9.12 días ±7.59 días. El promedio de días entre el inicio de esta terapia y la defunción fue de 8.7 días. El tratamiento se inició en todos los casos de forma empírica con un promedio de 3.8 días ± 8 días previos al diagnóstico.

En cuanto al uso de esteroides, tres pacientes recibieron dexametasona, como alternativa a la metilprednisolona, previo al inicio del tratamiento con anfotericina B. Estos tres pacientes fallecieron. Ningún paciente fue manejado con metilprednisolona (no se cuenta en la institución).

El esquema utilizado para los dos sobrevivientes fue de anfotericina B, seguido de Itraconazol. La dosis promedio de anfotericina B utilizada en el manejo fue de 1 mg/kg/día.

La totalidad de los pacientes eran nuevos. Ninguno se catalogó como recaída.

La letalidad la misma fue de 6 pacientes (n=6 75%).

Discusión

Se encontraron un total de 14 casos reportados con el diagnóstico de histoplasmosis de los cuales sólo 8 cumplían cri-

terios de inclusión. En nuestra institución el grupo de edad predominante fue el de menores de 0 meses a un año 11 meses y 29 días, (87.5% de los casos reportados). Esto coincide con lo descrito en la literatura, donde los lactantes, presumiblemente por su inmadurez en el sistema inmune celular, facilita el desarrollar infecciones severas.^{9,12} Las formas diseminadas progresivas fueron las predominantes (80%).⁷ En el estudio realizado en nuestra institución por De Gracia y Araúz de reporte de ocho casos, las edades de los pacientes oscilaban entre los 6 meses y los 6 años.³ Así mismo; en el estudio realizado por Ávila et al. en el Hospital del Niño, el mayor grupo afectado fueron los lactantes en un 60%, con una edad promedio de 39 meses.¹⁴ En un estudio observacional realizado en Colombia por López et al, las edades oscilaban entre 7 meses y 17 años con una desviación estándar de \pm 4.9 años. Siendo éstos en su mayoría el grupo de escolares con un 29%,⁷ seguido por el grupo de lactantes con un 24%, lo que difiere con lo encontrado en nuestro estudio.

De los casos estudiados, la mayoría fueron del sexo masculino con un 62.5%. En el protocolo de estudio y manejo de histoplasmosis de Tobón Ángela et al. en Medellín Colombia¹⁵, se describe que la histoplasmosis compromete más a hombres que a mujeres.

Los pacientes diagnosticados procedían de las regiones de Chiriquí (David) y Bocas del Toro (Changuinola y Bocas del Toro). De donde proceden casi en su totalidad los pacientes atendidos en el Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía. Mientras que en el estudio realizado por Ávila et al.¹⁴ Los pacientes procedían de otras áreas del país como: Panamá, Darién, Kuna Yala, Coclé, Colón y Veraguas. Lo que corresponde a casos en prácticamente todo el territorio nacional y refleja el flujo de pacientes que consultan a estas instituciones el Hospital del Niño recibe pacientes en su mayoría de la ciudad de Panamá y de las provincias centrales y el Hospital Materno Infantil José Domingo De Obaldía de las provincias Chiriquí, Bocas del Toro parte sur de Veraguas y comarca Ngäbe Buglé.

Dentro de los factores de riesgo asociados se encontraron: situación de pobreza en todos los pacientes, bajo peso y tuberculosis. En cuanto a las condiciones geográficas, se trataban en su mayoría de áreas rurales o suburbanas, correspondiendo algunas de ellas a asentamientos indígenas. Sin embargo, los factores de riesgo que se han asociado a histoplasmosis tales como: suelos contaminados con guano de murciélago o aves, cuevas, edificios en demolición,¹ no son preguntas habituales en la historia clínica de los pacientes evaluados.

Se encontró que 50% de los pacientes presentaban algún grado de desnutrición, pero solo en uno de ellos con desnutrición severa. En el estudio realizado en el Hospital del Niño, se encontró la desnutrición como factor de riesgo importante con un 37.03% de pacientes con desnutrición severa.¹³ En

Colombia, López et. al. concluyeron que el 60% de los pacientes presentaba algún factor de riesgo, entre ellos: malnutrición en el 37% de los casos, exposición ambiental, otros factores como SIDA, en el 15% de los pacientes.⁷ En cuanto al estudio realizado por Virraoel et al. en Venezuela, se encontró desnutrición en el 24.27% de los pacientes, 18.18% de SIDA y 18% con tuberculosis.¹⁶

En nuestro estudio no se encontró asociación de infección por VIH e histoplasmosis; tampoco se encontró pacientes con enfermedades inmunológicas ni con enfermedades malignas. Sólo se encontró un paciente con infección por tuberculosis concomitante.

Las características clínicas, coinciden con lo descrito en la publicación del Hospital del Niño y con el estudio realizado en Colombia por López et al., y en la Encuesta Nacional Colombiana, donde los principales síntomas asociados fueron: fiebre, síntomas constitucionales, adenopatías, hepatoesplenomegalia, entre otros signos como tos, cefalea y pérdida de peso.^{7, 12, 14}

Si bien es cierto, la literatura describe que los niños presentan con mayor frecuencia infecciones asintomáticas o leves, nuestro estudio no pudo documentar esto, la explicación a ello puede ser que no consulten o se resuelvan espontáneamente por lo que la verdadera carga por esta enfermedad este sub registrada en este estudio, el estudio solo muestra las formas más severas de la enfermedad que buscaron atención médica.

Dentro de los hallazgos de laboratorios más importantes fueron: anemia severa, leucopenia; y encontrándose en todos los pacientes trombocitopenia, además de fosfatasa alcalina elevada en el 25% de los pacientes. Según Agarwal et al, la evaluación de los laboratorios frecuentemente revela pancitopenia, causada por la participación de la médula ósea y los resultados anormales en las pruebas de función hepática, indican diseminación al hígado.¹⁷

Llama la atención en nuestra institución que a pesar de las formas avanzadas de la enfermedad e inicio tardío de la terapia solo se logró aislar el histoplasma en un solo paciente. Esto contrasta con el estudio observacional realizado en Colombia por López et al, se encontró una importante relación entre manifestaciones sistémicas y participación de la médula ósea en lactantes y su aislamiento.⁷ Plantea la necesidad de mejorar la calidad de nuestro laboratorio clínico en aislamiento e identificación de histoplasma.

Dentro de los hallazgos radiográficos se encontró predominio de infiltrado alveolo-intersticial y compromiso pleural en un paciente. Sin embargo, se describe en la literatura una radiografía de tórax normal en el 40-50% de los pacientes.^{1,21,22.}

El tratamiento se llevó a cabo según lo recomendado por las

guías de tratamiento (IDSA) publicadas en el 2007 por Kauffman et. al., con los antifúngicos que han sido probados y son efectivos en el tratamiento de histoplasmosis. Anfotericina B, dosis 1-3 mg/kg/día por 1-2 semanas, seguido de itraconazol (200 mg 3 veces al día por 3 días y luego 200 mg dos veces al día por un total de 12 meses.¹⁹

La letalidad en nuestra institución fue de 75%). Siendo mayor a la reportada en el estudio del Hospital del Niño la cual fue de 52%¹⁴. También difiere al estudio realizado en Costa Rica por Odio et al, donde el 87.5% de los pacientes fueron curados.²⁰ La explicación de la mayor letalidad en nuestra institución probablemente se asocie a la edad, desnutrición, diagnóstico e inicio tardío de la terapia adecuada, sin poder descartarse presencia de cepas más virulentas o un mayor inóculo.

Problemas y limitantes

Dentro de los problemas y limitantes para la realización de este estudio pueden mencionarse la falta de información necesaria obtenida de los expedientes clínicos para el llenado adecuado de la hoja de recolección de datos y aquellos expedientes que no se encontraron en los archivos de registros médicos hospitalarios. Además, no se cuentan con métodos diagnósticos adecuados para histoplasmosis.

Conclusiones

La histoplasmosis es una entidad poco frecuente en nuestra institución, sin embargo, tiene una alta letalidad, sobre todo en menores de 2 años; otros factores de riesgo para histoplasmosis diseminada que se encontraron en este estudio fueron condiciones como desnutrición, y procedencia de áreas rurales o suburbanas.

Se debe considerar el diagnóstico en pacientes que presenten hepatoesplenomegalia, fiebre, adenopatías asociadas a citopenias e infiltrados pulmonares. Los estudios histopatológicos siguen siendo una herramienta de primera línea en el diagnóstico.

La alta letalidad de estos pacientes probablemente es multifactorial; baja sospecha diagnóstica, lactantes menores con formas de presentación graves y avanzadas, así como diagnóstico e inicio de tratamiento tardío.

Referencias

- Bueno-Fischer G, Mocelin H, Bittencourt Severo C, de Mattos Oliveira F, Orzechowski Xavier M, Severo LC. Histoplasmosis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(4):172-7. doi: 10.1016/j.prrv.2009.08.002.
- Ouellette CP, Stanek JR, Leber A, Ardura MI. Pediatric Histoplasmosis in an Area of Endemicity: A Contemporary Analysis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8 (5):400-407. doi: 10.1093/jpids/piy073
- Araúz ME, De Gracia De Gracia L, Argueta Sandoval VL. Histoplasmosis diseminada en pacientes pediátricos. *Serie de ocho casos y revisión de la literatura. Patol Rev Latinoam* 2013;51(4):217-26.
- Cano MV ,Hajjeh RA. The epidemiology of histoplasmosis: a review. *Semin Respir Infected* 2001; 16(2):109-118. doi: 10.1053/srin.2001.24241.
- Kauffman CA. Histoplasmosis. *Clin Chest Med*. 2009;30(2):217-225. doi: 10.1016/j.ccm.2009.02.002.
- Agarwal P, Capoor MR, Singh M, Gupta A, Chhakchhuak A, Debatta P. An Unusual Presentation of Disseminated Histoplasmosis: Case Report and Review of Pediatric Immunocompetent Patients from India. *Mycopathologia*. 2015;180(5-6):359-64. doi: 10.1007/s11046-015-9917-y
- López LF, Valencia Y, Tobón ÁM et al. Childhood histoplasmosis in Colombia: Clinical and laboratory observations of 45 patients. *Med Mycol*. 2016;54(7):677-83. doi: 10.1093/mmy/myw020
- Nandí-lozano MCE, Newton-Sánchez MCO, Ávila- Figueroa C. Reporte de cinco casos pediátricos de histoplasmosis diseminada. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. 2006; 63(1):47-54.
- Kauffman CA. Histoplasmosis: A clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):115-32. doi: 10.1128/CMR.00027-06.
- Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL et al. A Multicenter Evaluation of Tests for Diagnosis of Histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2011;53(5):448-54. doi: 10.1093/cid/cir435.
- Fonseca CRQ. La revista cubana de medicina militar. *Rev Cuba Med Mil*. 2013;42(1):94-105.
- Arango M, Castañeda E, Agudelo CI et al. Histoplasmosis en Colombia: resultados de la encuesta nacional, 1992-2008. *Biomédica*. 2014;31(3):344.
- Velásquez G. Histoplasmosis en América Latina. *Biomédica*. 2011;31(2):469-73.
- Ávila de Morales I, Castrejón MM, Dutari JE. Morbiletalidad de la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes hospitalizados. Periodo 1998-2006. *Hospital del Niño. Panamá. Pediátr Panamá*. 2007; 36(2)82-89.
- Tobón ÁM. Infectio Asociación Colombiana de Infectología Protocolo de estudio y manejo de histoplasmosis. Histoplasmosis study and management protocol. *Infectio*. 2012;16(Supl 3):126-8.
- Villarreal MA, Ponce DP De, Rodríguez MC, S DS, Urdaneta R, Carmen M, et al. Histoplasmosis in children. *Archivos Venezolanos*. 2006;2003;66.
- Agarwal P, Capoor MR, Singh M, Gupta A, Chhakchhuak A, Debatta P. An Unusual Presentation of Disseminated Histoplasmosis: Case Report and Review of Pediatric Immunocompetent Patients from India. *Mycopathologia*. 2015;180(5-6):359-64.
- Lawrence J, Marwan M, Nathan C, Andrej S, Ryan F. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30(1):207-227. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.009.
- Joseph Wheat L, Freifeld AG, Kleiman MB 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. doi: 10.1086/521259.
20. Odio C, Navarrete M, Carrillo J, Mora L, Carranza A. Disseminated histoplasmosis in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18(12):1065-1068. doi: 10.1097/00006454-199912000-00007.
 21. Salzman SH, Smith RL, Aranda CP. Histoplasmosis in patients at risk for the acquired immunodeficiency syndrome in a non endemic setting. *Chest*. 1988;93(5):916–21. doi: 10.1378/chest.93.5.916.
 22. Hughes WT. Hematogenous histoplasmosis in the immunocompromised child. *J Pediatr*. 1984;105(4):569–75. doi: 10.1016/s0022-3476(84)80421-7.