



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON  
HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS DR  
CARLOS SÁENZ HERRERA EN EL PERÍODO DEL 1 DE ENERO DEL 2010 AL 31 DE  
DICIEMBRE DEL 2019.”

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de  
Posgrado en Pediatría para optar al grado y título de Especialista en Pediatría.

DR. SANTIAGO BATALLA GARRIDO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

## **DEDICATORIA**

A todos los niños del mundo, quienes con su magia intrínseca alimentan mi ímpetu por intentar ayudarles a tener un futuro libre de enfermedad y colmado de sonrisas.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, hermanos, familiares y amigos, por la comprensión y apoyo durante estos años de trabajo y sacrificio.

A la Dra. Gabriela Ivankovich y a la Dra. Helena Brenes, por su guía y cooperación en la elaboración de este trabajo investigativo.

A mis tutores académicos, por compartir su conocimiento y experiencia con el afán de nutrir mi formación como especialista.

A todo el personal del Hospital Nacional de Niños, por transformar mi día a día de trabajo en un constante aprendizaje integral que me permite ser mejor profesional y persona.

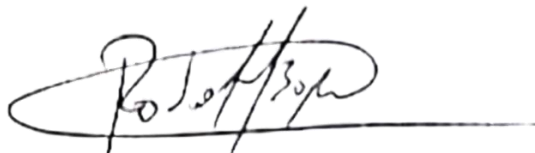
“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en  
Pediatria de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y  
título de Especialista en Pediatria”



---

Dra. Gabriela Ivankovich Escoto

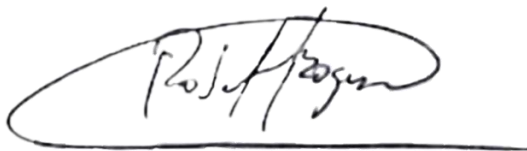
**Profesora Guía**



---

Dr. Roberto Bogarín Solano

**Lector**



---

Dr. Roberto Bogarín Solano

**Coordinador del Programa de Posgrado en Pediatria**



---

Santiago Batalla Garrido

**Sustentante**

## **TABLA DE CONTENIDOS**

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	ii
RESUMEN .....	v
LISTA DE CUADROS.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	vii
INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN .....	3
OBJETIVO GENERAL .....	4
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
MATERIALES Y MÉTODOS.....	5
POBLACIÓN.....	5
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	5
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	5
TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	5
ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	5
ASPECTOS ÉTICOS.....	6
FINANCIAMIENTO.....	6
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN.....	10
CONCLUSIONES .....	16
BIBLIOGRAFÍA .....	17
ANEXOS .....	20

## RESUMEN

La histoplasmosis es una enfermedad infecciosa causada por el *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimórfico endémico en Costa Rica. En niños sanos la enfermedad suele ser asintomática y raramente requiere tratamiento, mientras que los pacientes con algún grado de inmunodeficiencia primaria o secundaria tienen mayor posibilidad de desarrollar diseminación y complicaciones clínicas que pueden llevar a la muerte.

Este trabajo es un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional para caracterizar los pacientes con enfermedad diseminada por *H. capsulatum* manejados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” desde el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2019.

Se identificaron un total de 18 pacientes, con una edad promedio de 12 meses y en su mayoría del sexo masculino (72%). El 78% de los pacientes tuvo un nexo epidemiológico conocido, principalmente contacto cercano con gallinas o murciélagos. La manifestación clínica más frecuente al momento del diagnóstico fue la hepatomegalia, presente en un 89% de los pacientes, seguida por esplenomegalia (83%) y fiebre (78%). La identificación del *Histoplasma sp.* fue realizada en la mitad de los casos en muestras de médula ósea. Todos recibieron tratamiento intravenoso con Anfotericina B. Se registraron 3 muertes (16.7%) y en 3 pacientes se realizó el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica secundaria como complicación.

La población pediátrica, especialmente aquella menor a 2 años de edad, presenta un riesgo aumentado de progresión de la infección a su forma diseminada, trayendo consigo una amplia gama de signos, síntomas y complicaciones clínicas que pueden llevar a la muerte. Estas características hacen que realizar el diagnóstico sea un reto en estos pacientes, por lo que un alto índice de sospecha permite instaurar el tratamiento de manera oportuna. La extensión de la enfermedad por histoplasma puede traducir una alteración inmunitaria que obliga a descartar una inmunodeficiencia primaria, pero que bien puede ser explicada por inmadurez de la actividad celular o por inmunodeficiencia secundaria a malnutrición.

## LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Características demográficas de pacientes con diagnóstico de enfermedad diseminada por <i>Histoplasma capsulatum</i> .....	20
Cuadro 2. Presentación clínica de pacientes con diagnóstico de enfermedad diseminada por <i>Histoplasma capsulatum</i> .....	20
Cuadro 3. Evolución clínica de pacientes con diagnóstico de enfermedad diseminada por <i>Histoplasma capsulatum</i> . ....	21
Cuadro 4. Características clínicas de pacientes con linfocitosis hemofagocítica secundaria a enfermedad diseminada por <i>Histoplasma capsulatum</i> .....	22

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Información clínica detallada de pacientes con linfocitosis hemofagocítica secundaria a enfermedad diseminada por <i>Histoplasma capsulatum</i> . .....	23
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

- **LBA:** lavado broncoalveolar
- **LCR:** líquido cefalorraquídeo
- **LHH:** linfocitosis hemofagocítica
- **HNN:** Hospital Nacional de Niños
- **MO:** médula ósea
- **NK:** células Natural Killer
- **SNC:** sistema nervioso central
- **VIH:** Virus de Inmunodeficiencia Humana



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Santiago Batalla Garrido, con cédula de identidad 1-1357-0479, en mi condición de autor del TFG titulado CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS "DR. CARLOS SÁENZ HERRERA" EN EL PERÍODO DEL 1 DE ENERO DEL 2010 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2019

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: 1 año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: SANTIAGO BATALLA GARRIDO

Número de Carné: A70918 Número de cédula: 1-1357-0479

Correo Electrónico: santiago.batalla@gmail.com

Fecha: 05/08/2020 Número de teléfono: 8855-3781

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Gabriela Ivankovich Escoto

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, pueda como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una enfermedad infecciosa causada por el *Histoplasma capsulatum*, un organismo fúngico dimórfico endémico de ciertas áreas de América, África y Asia. Este hongo tiene como reservorio principal la tierra, especialmente aquella con presencia importante de excremento producido por gallinas, palomas o murciélagos<sup>1</sup>.

La primera descripción de esta patología fue realizada por Darling en 1906 luego de analizar la autopsia de un paciente de Martinica con enfermedad diseminada en la zona del canal de Panamá<sup>2</sup>. Posteriormente Dodd y Tompkins describieron en 1934 el primer caso en una persona viva, una niña de 6 meses<sup>3</sup>.

La infección se produce mediante la inhalación de esporas que al llegar al tracto respiratorio bajo realizan la transición hacia la fase de levadura y luego son fagocitadas por los macrófagos. Ahí dentro se reproducen y se propagan por vía linfática o hematogena produciendo focos de infección en esos sitios. Estas lesiones eventualmente desarrollan necrosis caseosa o se reparan mediante fibrosis y calcificación<sup>4</sup>.

Prácticamente todas las personas presentan diseminación hematogena asintomática y el curso de la enfermedad suele ser autolimitado. Aun cuando sí existen síntomas, estos suelen ser inespecíficos (fiebre, tos, malestar general) y se acompañan frecuentemente de problemas respiratorios, linfadenopatías y visceromegalias<sup>5</sup>.

En pacientes pediátricos el cuadro clínico varía según la edad; la enfermedad diseminada predomina en los lactantes, la enfermedad pulmonar aguda en los preescolares y la forma subaguda en escolares y adolescentes. En niños sanos la enfermedad raramente requiere tratamiento mientras que los pacientes con algún grado de inmunodeficiencia primaria o secundaria tienen mayor posibilidad de desarrollar un curso agresivo<sup>1</sup>.

Las alteraciones hematológicas son frecuentes en la forma diseminada, documentándose anemia en más del 90% de los pacientes además de leucopenia y

plaquetopenia en más del 80% de los casos<sup>6</sup>. La mayoría de las veces se reportan radiografías de tórax con infiltrados bilaterales y ensanchamiento de nódulos hiliares y mediastinales. Si no se trata, tiene una mortalidad del 100% por complicaciones como coagulación intravascular diseminada, hemorragia gastrointestinal y sepsis bacteriana secundaria<sup>6</sup>. Otra complicación infrecuente pero no menos importante es la linfocitosis hemofagocítica secundaria, síndrome caracterizado por una respuesta inflamatoria exagerada con activación inapropiada del sistema reticuloendotelial y que produce muchos de los mismos hallazgos clínicos que la misma histoplasmosis diseminada<sup>7</sup>.

El diagnóstico definitivo de la histoplasmosis se puede realizar solamente mediante el aislamiento del histoplasma en fluidos corporales o tejidos, aunque esto no siempre es posible ya que va a depender del número de muestras recolectadas, el sitio de donde se obtengan y la gravedad de la enfermedad. Las mejores tasas de éxito de identificación se logran en los cultivos obtenidos de sangre o médula ósea, con porcentajes de positividad que rondan entre el 50-75%. Otros métodos que pueden ayudar al diagnóstico en menor medida son la detección de antígenos, las pruebas serológicas y la detección por biología molecular<sup>6</sup>.

El tratamiento recomendado contra la histoplasmosis diseminada consiste en formulaciones de anfotericina B (1mg/kg/día de anfotericina B deoxicolato es la utilizada en nuestro medio) por 4-6 semanas, con la alternativa de poder usar ciclos intravenosos seguidos de formulación oral como lo es el itraconazol (5-10 mg/kg/día en dos dosis) hasta completar la terapia total<sup>8</sup>. En casos donde la enfermedad haya sido grave se puede mantener el itraconazol por un mayor tiempo y en pacientes que presenten recaída a pesar del tratamiento adecuado se puede mantener de por vida<sup>9</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN**

Durante la última mitad de siglo se han publicado tres series de casos que resumen los datos clínicos y la evolución de los pacientes pediátricos diagnosticados y tratados por infección diseminada a causa de *Histoplasma capsulatum* en Costa Rica. Mohs y Jiménez lideraron dos de estas revisiones, una en 1969 y la otra en 1980, mientras que la tercera estuvo a cargo de Odio y colaboradores en 1999. Desde entonces no se han publicado nuevos datos, por lo que el presente estudio busca describir el comportamiento actual de esta enfermedad en nuestro país.

**OBJETIVO GENERAL**

Caracterizar los pacientes con enfermedad diseminada por *H. capsulatum* manejados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” desde el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2019.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir los datos demográficos, manifestaciones clínicas, datos de laboratorio y diagnóstico de pacientes con enfermedad diseminada por *H. capsulatum*.
- Analizar el tratamiento y las complicaciones presentadas por los pacientes con enfermedad diseminada por *H. capsulatum*.
- Conocer el desenlace de los pacientes con enfermedad diseminada por *H. capsulatum* manejados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Este es un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de una serie de casos durante el tiempo antes estipulado. La información se obtuvo mediante la revisión de expedientes (físicos y digitales) y los correspondientes registros de laboratorio.

## **POBLACIÓN**

Todos los niños de 0 a 13 años con diagnóstico de enfermedad diseminada por *H. capsulatum* manejados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2010 y el 31 de diciembre del 2019.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes sin inmunodeficiencia primaria previamente conocida
- Exclusión del diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)
- Pacientes sin diagnóstico de cáncer y sin haber recibido quimioterapia
- Comprobación del histoplasma en muestras biológicas

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con antecedente de infección por *H. capsulatum* que se ingresan por otra causa no relacionada en el período de estudio
- Pacientes con menos del 70% de la información en el expediente.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se revisaron 33 expedientes de pacientes con diagnóstico de histoplasmosis diseminada, sin embargo 10 de ellos no cumplían con todos los criterios de inclusión y otros 5 tenían algún criterio de exclusión. El total de la muestra analizada es de 18 pacientes.

## **ANÁLISIS DE LOS DATOS**

Los datos fueron recolectados y analizados utilizando el programa Microsoft Excel 2019.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” con el código CEC-HNN-015-2019. Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont y se realizó de acuerdo con las guías institucionales, nacionales e internacionales correspondientes a la investigación observacional y a las buenas prácticas clínicas.

El principio de autonomía fue respetado ya que no se realizó ninguna intervención con los pacientes incluidos en el estudio y solamente se recolectó la información de los expedientes. Esta información fue almacenada en una base de datos únicamente disponible para los investigadores y no se discriminó a ningún paciente a la hora de ser incluidos, respetando así los principios de confidencialidad y justicia. El propósito del estudio consiste en mejorar la comprensión de la enfermedad sin realizar ninguna intervención directa, por lo que se tienen en cuenta los principios de beneficencia y no maleficencia.

## **FINANCIAMIENTO**

Esta investigación no cuenta con medios de financiamiento externo y no representa gastos extra para la Caja Costarricense del Seguro Social ya que consiste únicamente de una revisión de expedientes clínicos. Los gastos de papelería e impresión son cubiertos en su totalidad por los investigadores.

## RESULTADOS

En el presente estudio, 13 de los 18 pacientes (72%) eran del sexo masculino, con edad promedio de 12 meses con un rango intercuartílico de 4.5 a 87 meses. Las provincias de Limón (39%) y Alajuela (33%) fueron las que aportaron mayor cantidad de casos, mientras que en Puntarenas y San José no se reportaron pacientes afectados durante el tiempo de estudio. En cuanto al estado nutricional, 10 pacientes fueron calificados a su ingreso como eutróficos (56%), mientras que 8 pacientes (44%) se catalogaron con bajo peso. La información recolectada permitió establecer la presencia de algún nexo epidemiológico en 14 (78%) de los pacientes, principalmente el contacto con gallinas o murciélagos.

La manifestación clínica más frecuente al momento del diagnóstico fue la hepatomegalia, presente en 16 (89%) de los 18 pacientes, seguida cercanamente por la esplenomegalia en 15 pacientes (83%) y luego por la fiebre en 14 niños (78%). Tanto la hepato como la esplenomegalia fueron diagnosticadas ya fuera de forma clínica o corroboradas por ultrasonido de abdomen. La presencia de síntomas gastrointestinales (como vómito y diarrea) fue descrita en 11 pacientes (61%) mientras que los síntomas respiratorios, desde tos crónica únicamente hasta dificultad respiratoria, fueron reportados en menor proporción (39%). También en 11 pacientes se reportó la presencia de palidez, 10 niños (56%) habían presentado anorexia y 7 pacientes (39%) tenían adenopatías entre los hallazgos a la historia clínica y al examen físico. Un total de 6 pacientes tuvo pérdida de peso reportada a su ingreso (33%), 5 niños se manifestaron con brote cutáneo (28%), 4 tuvieron alteración neurológica (22%) y las mialgias o artralgias formaron parte del cuadro clínico de 2 pacientes cada una (11%).

Todos los 18 pacientes requirieron hospitalización, 8 de estos (44%) presentaron complicaciones que ameritaron soporte ventilatorio y 5 con cuadro severo ameritando soporte inotrópico (28%). Un total de 10 pacientes (56%) presentó alguna infección asociada a los cuidados de salud.

La identificación del histoplasma fue realizada mayoritariamente en tejido de biopsias analizadas por patología, específicamente en 10 de los 18 pacientes (56%). En 3 de estos pacientes la identificación se produjo en tejido pulmonar y en otros tantos a partir de tejido ganglionar. La biopsia de médula ósea identificó a 2 pacientes con la infección, mientras que el LBA y una muestra de tejido meningoencefálico arrojaron 1 resultado positivo cada uno. La observación directa del aspirado de médula ósea logró la identificación del germen en 7 de los 18 casos (39%) y solamente en 2 de los casos se realizó a través del cultivo de LBA. En un solo paciente se obtuvieron hemocultivos positivos, así como cultivo de LCR positivo.

Al momento de interpretar las radiografías de tórax, se describieron 12 pacientes con anormalidades (67%); 11 de ellos con infiltrados y solamente 1 con consolidado. Los otros 6 estudios (33%) fueron reportados como normales. Adicionalmente, en 16 de los pacientes (89%) el ultrasonido abdominal realizado reportó alguna anormalidad, 14 con hepatoesplenomegalia y 2 con hepatomegalia solamente. Los restantes reportes se describieron como normales.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento intravenoso con anfotericina B deoxicolato, con una duración promedio de 34 días (mínimo de 28 y máximo de 45) en aquellos en los que se logró completar el curso antifúngico sin complicaciones. Solamente se identificaron 2 eventos adversos asociados a la terapia antifúngica (11%), un paciente con lesión renal aguda y otro con hipokalemia; ambos ameritaron suspensión temporal del fármaco, pero este se logró reiniciar una vez resuelta la complicación.

Se registraron 3 muertes en total (16.7%), habiendo recibido 2 de ellos el diagnóstico de LHH. Un paciente más recibió este mismo diagnóstico y no falleció, para un total de 3 niños con LHH como complicación. Todos presentaron fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia y elevación de ferritina como criterios diagnósticos de LHH. No se realizó la medición de actividad NK ni de CD25+

soluble en estos pacientes. En 2 de ellos se logró observar además la hemofagocitosis en la médula ósea.

## DISCUSIÓN

El presente estudio pretende actualizar los datos nacionales de los pacientes diagnosticados con histoplasmosis diseminada en Costa Rica, debido a que en las últimas dos décadas no se cuentan con reportes publicados relacionados con esta enfermedad en el país. Nuestra muestra es representativa de todo territorio nacional por ser el HNN el único centro de atención especializada en pediatría, teniendo en cuenta que debido a la complejidad a la hora de realizar tanto el abordaje diagnóstico como el manejo propiamente de las complicaciones inherentes, todos los casos diagnosticados son atendidos en ese nosocomio. Sin embargo, estas mismas características de la enfermedad pueden repercutir en un subregistro especialmente en aquellos pacientes que fallezcan y solamente se realice la identificación por medio de autopsia o en aquellos en los que la enfermedad no haya sido diagnosticada y se reporte otra causa de fallecimiento.

Dentro de los datos demográficos se observa una predominancia por afección en el sexo masculino, tendencia comparable con la reportada por el estudio de Odio<sup>10</sup>. Esta prevalencia puede estar explicada como consecuencia de la menor respuesta inmunitaria descrita en esta población, generando un aumento considerable en la morbimortalidad ante injurias infecciosas<sup>11</sup>, pero esta es solo una hipótesis aún.

La edad promedio de presentación de 12 meses es comparable con la de 15 meses obtenida por Odio; sin embargo, difiere mucho de los otros reportes que se han realizado a nivel latinoamericano (7 a 9 años). Los reportes en esos países han incluido entre sus cohortes a pacientes con enfermedad tanto localizada como diseminada<sup>12-15</sup>, por lo que las diferencias de edad con nuestros resultados podrían estar relacionados con este aspecto. Dos terceras partes de los pacientes corresponden a menores de 2 años de edad a la hora de realizar el diagnóstico; de esos, el 75% (9) tenían menos de 12 meses. Estos grupos etarios son los más susceptibles a padecer de histoplasmosis diseminada, probablemente en relación con un sistema inmunitario inmaduro que no es capaz de

contrarrestar de manera eficaz los embates del hongo debido a que la célula T no es completamente funcional aún <sup>4,16</sup>. Por otra parte, en pacientes mayores de 6 años (6 de 18) con afectación diseminada, ésta se observó principalmente a nivel ganglionar y pulmonar.

Las provincias que concentraron cerca de tres cuartas partes de los pacientes fueron Limón y Alajuela; en nuestro país no se encontraron reportes previos que se refirieran a este aspecto. Costa Rica se considera zona endémica para histoplasmosis en toda la extensión de su territorio debido a las condiciones climáticas y las características del suelo que permiten su crecimiento. Sin embargo, en aquellos sitios donde exista la presencia de grandes cantidades de excremento aviario o de murciélagos es más frecuente observar casos por la mayor cantidad de inóculo a la que pueda haber exposición<sup>17</sup>. En este sentido, un 78% de los pacientes tenían anotado contacto epidemiológico positivo, en comparación con el 100% de los reportados en el estudio de Odio<sup>10</sup>. La diferencia en las tasas puede ser atribuida a que nuestra información fue recolectada de manera retrospectiva utilizando únicamente los datos reportados al momento de la hospitalización, generando un sesgo en aquellos pacientes en los que no se cuestionó específicamente por la presencia de los nexos. Vale la pena mencionar que no se observó relación directa entre los casos de histoplasmosis en los últimos 10 años, por lo que no impresiona que existan brotes de esta enfermedad en nuestro país desde el suscitado entre 1998-1999 y reportado por Lyon y cols. en 2004 en dos grupos de turistas que visitaron una misma cueva<sup>18</sup>.

No hay datos nacionales sobre la incidencia o prevalencia de histoplasmosis en población general, en gran parte porque no se trata de una enfermedad de declaración obligatoria. La prueba cutánea de histoplasmina ha sido útil mundialmente para definir la frecuencia de infecciones asintomáticas por histoplasma<sup>5</sup>, sin embargo no está accesible comercialmente en Costa Rica y por tanto no es posible utilizarla para detectar el alcance de afectación en los habitantes del país.

Todos los pacientes fueron hospitalizados, en congruencia con lo que se espera de una patología que requiere una evaluación amplia y detallada para lograr llegar al diagnóstico, que puede presentarse con múltiples complicaciones y que además es progresiva sin el tratamiento intravenoso adecuado<sup>19</sup>.

La desnutrición se ha descrito ampliamente como un factor de riesgo para presentar una respuesta inmunitaria reducida, aumentando la mortalidad infantil de manera importante y contribuyendo a un mayor riesgo de contraer enfermedades infecciosas<sup>20</sup>. En nuestra casuística un 45% de los pacientes se describieron con bajo peso al momento de la consulta inicial al centro hospitalario, mientras que el resto tenían un peso adecuado para la edad. Dos series de casos publicados en Colombia y Panamá consignan un 37% de pacientes desnutridos, con la salvedad que se incluye una población más amplia de enfermos por histoplasma y no solamente los que presentan la forma diseminada<sup>12,15</sup>; esto podría explicar la mayor proporción de desnutrición en nuestra cohorte.

La aparición de fiebre en un niño que además tiene hallazgos clínicos de hepatoesplenomegalia y alteraciones en el hemograma inicial, nos debe hacer sospechar como primera opción diagnóstica en un proceso neoplásico hematológico, dada su alta prevalencia en la población pediátrica y más aún en nuestro país<sup>21</sup>. Sin embargo, es importante sospechar también de enfermedades infecciosas, especialmente la histoplasmosis. De la totalidad de los expedientes revisados, la mayoría de los pacientes tenían evidencia clínica o de estudios de gabinete de visceromegalia abdominal y en aquellos casos donde no fue documentada, se trató de pacientes cuyo principal sitio de afectación fueron pulmón y sistema nervioso central. El 78% de los pacientes se presentó con historia de fiebre y la totalidad de los pacientes presentaron en algún momento alteración en alguna o de todas las líneas celulares hematológicas. Esto demuestra la importancia que tienen estos tres hallazgos en la sospecha del diagnóstico de histoplasmosis, comparable con los datos obtenidos por Odio en donde la triada fue anotada en todos los casos<sup>10</sup>.

Nuestro análisis arrojó un porcentaje clínico relativamente bajo de pacientes con síntomas respiratorios. No obstante, al momento de examinar las descripciones radiológicas pulmonares, el porcentaje de pacientes con cambios evidentes aumentó, siendo esta proporción congruente con los datos descritos por Odio (60%)<sup>10</sup>. A pesar de ser la vía respiratoria el principal foco de entrada del hongo, cabe recordar que las infecciones localizadas iniciales pueden ser silentes y los síntomas y signos más evidentes de histoplasmosis aparecen cuando se propaga de manera sistémica; esto puede explicar el porqué de la baja sintomatología respiratoria a pesar de la mayor afectación radiológica<sup>22</sup>. La afectación del tracto gastrointestinal es parte importante de la diseminación del histoplasma, aunque en la mayoría no se documentan síntomas a este nivel, o estos son leves e inespecíficos y son solamente evidenciados en reportes de autopsias<sup>4</sup>. Dentro de la información recolectada, se observa una importante suma de pacientes con historia de diarrea o dolor abdominal sin mayor repercusión clínica al momento de la consulta, en congruencia con lo detallado por la literatura.

A la hora de realizar el diagnóstico, la médula ósea fue el sitio de mayor frecuencia de identificación del histoplasma, lográndose aislar ahí el germen en cerca de la mitad de los pacientes. Este hallazgo es similar a los publicados, donde se documenta con el histoplasma, entre 25 y 75% de afectación medular<sup>10,14,15</sup>. Aquí nuevamente tiene un papel importante la edad de los pacientes y la inmadurez de la respuesta inmune celular inherente, ya que esto permite que el hongo se infiltre en la médula ósea y se disemine por el resto del sistema reticuloendotelial<sup>4</sup>.

La afectación neurológica en los pacientes estudiados fue baja, diagnosticada en un paciente por medio de biopsia de tejido de meningoencefalo y en otro paciente por cultivo de LCR. A nivel latinoamericano, los rangos de compromiso meníngeo por histoplasma van desde 10% hasta 48% del total de pacientes incluidos en los reportes<sup>10,12,14</sup>, muy por encima de nuestros hallazgos (11%). Los reportes en Estados Unidos colocan la afectación meníngea entre 10-20% de los pacientes con histoplasmosis diseminada, con la salvedad de que corresponde a la población general y no solamente

a la pediátrica<sup>23</sup>. Este diagnóstico siempre debe incluirse a la hora de analizar pacientes con LCR sospechosos de tuberculosis meníngea ya que las características de las muestras y la presentación clínica son muy similares<sup>5</sup>. Los mejores métodos de detección en este sitio son los inmunológicos o los moleculares<sup>6</sup>.

De los pacientes reclutados para este estudio, solamente 1 presentó serología positiva por histoplasma y esta prueba no se realizó en todos los individuos. Tanto Odio en Costa Rica, como López en Colombia y Mata en Venezuela reportan tasas elevadas de positividad en los ensayos inmunológicos (93%, 95% y 68% respectivamente) por lo que se considera una herramienta complementaria importante ante la sospecha de histoplasmosis debido a la rapidez con la que se puede obtener un resultado en comparación con los cultivos de los diferentes tejidos<sup>10,12,13</sup>.

La formulación de anfotericina B deoxicolato fue utilizada en todos los pacientes reclutados por al menos 28 días, en concordancia con lo establecido por las guías internacionales para casos de histoplasmosis diseminada y acoplándose a los medicamentos disponibles dentro de la institución<sup>9</sup>. Los efectos adversos con el uso de antifúngicos no fueron protagonistas en la población estudiada, reportando diferencias significativas con respecto a lo que se había visualizado en el pasado en Costa Rica, donde se reporta hasta un 95% de pacientes con eventos adversos por anfotericina<sup>10</sup>. El avance se debe probablemente a un mejor manejo por parte de todos los profesionales involucrados tanto en la prescripción como en la administración del medicamento, permitiendo utilizarlo de manera más segura.

La tasa de letalidad para esta enfermedad en el periodo de estudio fue menor al 20%, con tasas de curación cercanas al 85%, ambas cifras similares a las obtenidas en el periodo reportado por Odio<sup>10</sup>. Sin embargo, en países como Panamá se reporta una letalidad de más de la mitad de los pacientes, mientras que Argentina y Colombia la describen por encima del 20% pero recordando que ahí se incluyen pacientes con

enfermedad localizada, lo cual probablemente signifique que la letalidad solamente en los que tiene diseminación sea mucho más alta<sup>12,14,15</sup>.

El diagnóstico de LHH secundaria en pacientes con histoplasmosis diseminada es ampliamente descrito en la literatura<sup>7,22,24,25</sup>. La histoplasmosis diseminada y la LHH comparten no solo características clínicas a la hora de su presentación, sino que ambas tienen estrecha relación al traducir desórdenes en la inmunomodulación por lo que en ocasiones son entidades que se pueden traslapar y puede ser difícil diferenciarlas<sup>25</sup>. Esto también complica la decisión de si la LHH en estos casos debe recibir un tratamiento específico o si se debe esperar primero a observar la respuesta que tenga el paciente al tratamiento antifúngico<sup>26</sup>. En nuestro estudio, menos del 20% tuvieron esta complicación, y la mayoría ameritó tratamiento para esta condición. Sin embargo, internacionalmente no existe un consenso del mejor tratamiento de manejo del LHH secundaria a infección<sup>26</sup>.

El porcentaje de pacientes con LHH secundaria en nuestra cohorte es bajo, pero la mortalidad fue alta a pesar de que el tiempo entre el inicio de los síntomas y la hospitalización fue menor a 30 días en todos los afectados. No existen hasta el momento series de casos publicadas que describan la incidencia de LHH en niños con histoplasmosis, por lo que no se puede realizar comparación con nuestros datos, así que se deben extrapolar de adultos. Las publicaciones que involucran pacientes adultos reportan mortalidad en hasta el 90% de los casos, tratándose en su mayoría de personas con infección por VIH<sup>27</sup>. Estos hallazgos cimentan la necesidad de evaluar el estado inmunitario de los pacientes con histoplasmosis diseminada y aún más de los que se presentan con LHH, debido que deficiencias en las funciones citotóxicas de los diferentes componentes de defensa pueden llevar a la presentación de ambas patologías<sup>7</sup>.

## CONCLUSIONES

La histoplasmosis es una enfermedad endémica de Costa Rica cuyo curso suele ser silente en la mayoría de los pacientes. La población pediátrica, especialmente aquella menor a 2 años de edad, presenta un riesgo aumentado de progresión de la infección a su forma diseminada, trayendo consigo una amplia gama de signos, síntomas y complicaciones clínicas que pueden llevar a la muerte. Estas características causan que no sea fácil realizar el diagnóstico específico, por lo que es necesario un alto índice de sospecha a fin de instaurar el tratamiento de la manera más pronta posible y tratar evitar desenlaces fatales.

Se debe realizar un cuestionario exhaustivo con respecto al nexo epidemiológico que confieren mayor probabilidad de estar en contacto con grandes inóculos de *Histoplasma capsulatum*, además de recordar la triada de fiebre, hepato o esplenomegalia y alteraciones hematológicas como forma más frecuente de presentación y que justifica el análisis temprano de la médula ósea de estos pacientes.

La extensión de la enfermedad por histoplasma traduce una alteración inmunitaria que obliga a descartar en primera instancia una inmunodeficiencia primaria, pero que bien puede ser explicada por la inmadurez de la actividad celular o por inmunodeficiencia secundaria a malnutrición. Es importante vigilar la actividad de este sistema de defensa durante la convalecencia a fin de detectar una activación exagerada del mismo que pueda aumentar la morbimortalidad. Por último, estos pacientes requieren de seguimiento a mediano o largo plazo para asegurarse de que la función inmune se normalice y que la infección se haya logrado erradicar por completo.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Fischer GB, Mocelin H, Severo CB, Oliveira F de M, Xavier MO, Severo LC. Histoplasmosis in children. *Pediatr Respir Rev.* 2009;10(4):172-177.
2. Darling ST. A protozoön general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necroses in the liver, spleen and lymphnodes. *JAMA.* 1906;46(1):1283-1285.
3. Dodd K, Tompkins EH. A Case of Histoplasmosis of Darling in an Infant. *Am J Trop Med.* 1934; s1-14: 127-37.
4. Goodwin Jr. RA, Des Prez RM. Pathogenesis and Clinical Spectrum of Histoplasmosis. *South Med J.* 1973;66(1):13-25.
5. Kauffman CA. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. *CMR.* 2007;20(1):115-132.
6. Deepe GS. *Histoplasma capsulatum (Histoplasmosis).* Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9.<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2019. p. 3162-3176.e1.
7. Porras O. Linfocitosis hemofagocítica, el espectro desde la enfermedad genética al síndrome de activación macrofágica. *Acta Médica Costarricense.* 2011;53(2):71-78.
8. Villalobos Zuñiga MA, Rodríguez Sánchez SM. Histoplasmosis diseminada, reporte de casos desde el año 2008 al 2012 en el Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. *Médicas UIS.* 2008;27(3):19-26.
9. 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. *Clinical Infectious Diseases.* 2007;45(7):807-825.
10. Odio C, Navarrete M, Carrillo JM, Mora L, Carranza A. Disseminated histoplasmosis in infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 1999;18(12):1065-1068.

11. Muenchhoff M, Goulder PJR. Sex Differences in Pediatric Infectious Diseases. *Journal of Infectious Diseases*. 2014;209(suppl 3):S120-126.
12. López LF, Valencia Y, Tobón ÁM, Velásquez O, Santa CD, Cáceres DH, et al. Childhood histoplasmosis in Colombia: Clinical and laboratory observations of 45 patients. *Med Myco*. 2016;54(7):677-683.
13. Mata Essayag S, Colella MT, Landaeta ME, Roselló A, Hartung C, Garrido L, et al. Estudio de 40 casos de histoplasmosis en niños y revisión de la literatura. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*. 2006;69(2):53-59.
14. Voto C, Guadalupe Pérez M, Gómez S, Epelbaum C, Sarkis C, Santos P, et al. Histoplasmosis en Argentina: serie de casos en niños. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2020;37(1):34-36.
15. 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. Pediatría de Panamá*. 2007;36(2):82-89.
16. Walkovich K, Connelly JA. Primary immunodeficiency in the neonate: Early diagnosis and management. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;21(1):35-43.
17. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. 2011;1-14.
18. Lyon GM, Bravo AV, Espino A, Lindsley MD, Gutierrez RE, Rodriguez I, et al. Histoplasmosis associated with exploring a bat-inhabited cave in Costa Rica, 1998–1999. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2004;70(4):438-42.
19. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2016;30(1):207-227.
20. Rodríguez L, Cervantes E, Ortiz R. Malnutrition and Gastrointestinal and Respiratory Infections in Children: A Public Health Problem. *IJERPH*. 2011;8(4):1174-205.

21. Bathia S, Robinson L. Epidemiology of Leukemia in Childhood. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8<sup>va</sup> ed. Elsevier; 2015.
22. Ouellette CP, Stanek JR, Leber A, Ardura MI. Pediatric Histoplasmosis in an Area of Endemicity: A Contemporary Analysis. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2019;8(5):400-407.
23. Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. Histoplasma Capsulatum Infections of the Central Nervous System. A Clinical Review. *Medicine*. 1990;69(4):244-60.
24. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1332-1343.
25. Phillips J, Staszewski H, Garrison M. Successful treatment of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with disseminated histoplasmosis. *Hematology*. 2008;13(5):282-285.
26. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-131.
27. Townsend JL, Shanbhag S, Hancock J, Bowman K, Nijhawan AE. Histoplasmosis-Induced Hemophagocytic Syndrome: A Case Series and Review of the Literature. *Open Forum Infectious Diseases*. 2015;2(2):1-9.

## ANEXOS

**Cuadro 1. Características demográficas de pacientes con diagnóstico de enfermedad diseminada por *Histoplasma capsulatum* (n=18)**

<b>Edad, meses [IQ 25-75%]</b>	12.4 [4.5-86.9]
<b>Sexo, n (%)</b>	
Masculino	13 (72.2)
Femenino	5 (27.8)
<b>Residencia, n (%)</b>	
Limón	7 (38.9)
Alajuela	6 (33.3)
Cartago	2 (11.1)
Guanacaste	2 (11.1)
Heredia	1 (5.6)
San José	0
Puntarenas	0
<b>Estado nutricional, n (%)</b>	
Eutrofia	10 (55.6)
Bajo Peso	8 (44.4)
<b>Factores de riesgo<sup>1</sup>, n (%)</b>	1 (5.6)
<b>Nexo epidemiológico<sup>2</sup>, n (%)</b>	14 (77.8)

<sup>1</sup> consanguinidad en padres, antecedentes familiares de: inmunodeficiencia primaria, muertes prematuras, malignidad, enfermedad por histoplasmosis.

<sup>2</sup> contacto prolongado con otros casos de histoplasmosis, contacto con gallinas, palomas, murciélagos, cavernas, otros.

**Cuadro 2. Presentación clínica de pacientes con diagnóstico de enfermedad diseminada por *Histoplasma capsulatum* (n=18)**

<b>Hepatomegalia, n (%)</b>	16 (88.9)
<b>Esplenomegalia, n (%)</b>	15 (83.3)
<b>Fiebre, n (%)</b>	14 (77.8)
<b>Palidez, n (%)</b>	11 (61.1)
<b>Síntomas gastrointestinales, n (%)</b>	11 (61.1)
<b>Anorexia, n (%)</b>	10 (55.6)
<b>Sintomatología respiratoria, n (%)</b>	7 (38.9)
<b>Adenopatías, n (%)</b>	7 (38.9)
<b>Pérdida de peso, n (%)</b>	6 (33.3)
<b>Brote cutáneo, n (%)</b>	5 (27.8)
<b>Alteración neurológica, n (%)</b>	4 (22.2)
<b>Sangrado, n (%)</b>	2 (11.1)
<b>Mialgias, n (%)</b>	2 (11.1)
<b>Artralgias, n (%)</b>	2 (11.1)

**Cuadro 3. Evolución clínica de pacientes con diagnóstico de enfermedad diseminada por *Histoplasma capsulatum* (n=18)**

<b>Hospitalización, n (%)</b>	18 (100)
<b>Diagnóstico, n (%)</b>	
Biopsia	10 (55.6)
Pulmón	3
Ganglio	3
MO	2
LBA	2
SNC	1
Observación directa MO	7 (38.9)
Cultivo LBA	2 (11.1)
Hemocultivo	1 (5.6)
Cultivo de LCR	1 (5.6)
Serología	1 (5.6)
Antígeno en orina	0
<b>Estudios de gabinete, n (%)</b>	
Ultrasonido anormal	16 (88.9)
Radiografía de tórax anormal	12 (66.7)
<b>Infección asociada a los cuidados de salud, n (%)</b>	10 (55.6)
<b>Soporte ventilatorio, n (%)</b>	8 (44.4)
<b>Soporte inotrópico, n (%)</b>	5 (27.8)
<b>LHH secundaria, n (%)</b>	3 (16.7)
<b>Letalidad, n (%)</b>	3 (16.7)

**Cuadro 4. Características clínicas de pacientes con diagnóstico de LHH secundaria a enfermedad diseminada por *Histoplasma capsulatum*.**

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Características demográficas			
Edad, meses	9.7	2.6	6.7
Sexo	MASC	MASC	MASC
Factores de riesgo <sup>1</sup>	x	x	x
Nexo epidemiológico <sup>2</sup>	✓	x	x
Presentación clínica			
Fiebre	✓	✓	✓
Pérdida de peso	x	x	x
Anorexia	✓	x	x
Palidez	✓	✓	✓
Sintomatología respiratoria	✓	x	x
Sangrado	x	x	x
Brote cutáneo	✓	✓	x
Síntomas gastrointestinales	✓	x	✓
Mialgias	x	x	x
Artralgias	x	x	x
Alteración neurológica	x	x	x
Adenopatías	✓	x	✓
Hepatomegalia	✓	✓	✓
Esplenomegalia	✓	✓	✓
Evolución clínica			
Soporte ventilatorio	✓	✓	✓
Soporte inotrópico	✓	✓	x
Diagnóstico de histoplasmosis	MO	MO	MO
Radiografía de tórax anormal	✓	✓	x
Ultrasonido anormal	✓	✓	✓
Diagnóstico de LHH			
Fiebre	✓	✓	✓
Esplenomegalia	✓	✓	✓
Citopenias	✓	✓	✓
Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia	✓	✓	✓
Ferritina elevada	✓	✓	✓
Actividad NK	NA	NA	NA
CD25+ soluble	NA	NA	NA
Hemofagocitosis en MO	x	✓	✓
Tratamiento específico para LHH	✓	x	✓
Mortalidad	✓	✓	x

<sup>1</sup> inmunodeficiencia primaria diagnosticada, consanguinidad en padres, antecedente de muertes prematuras en familiares, malignidad, antecedente de enfermedad por histoplasmosis.

<sup>2</sup> contacto prolongado con otros casos de histoplasmosis, contacto con animales (gallinas, palomas, murciélagos, cavernas, otros).





