

Brotos de histoplasmosis registrados en el área andina colombiana

Nelly Ordóñez ¹, Angela Tobón ², Myrtha Arango ², Angela Tabares ², Catalina De Bedout ², Beatriz Gómez ², Elizabeth Castañeda ¹, Angela Restrepo ²

Resumen

Se presentan los resultados del estudio de 12 brotes de histoplasmosis ocurridos en seis departamentos colombianos ubicados en el área andina. Ocurrieron 3 brotes en cada uno de los departamentos de Tolima, Caldas y Antioquia y 1 en Cundinamarca, Boyacá y Risaralda. En 9 de los 12 brotes, se identificaron las actividades que condujeron a la infección por el hongo, a saber, visitas a cuevas, remoción de tierra de un árbol hueco y de cal agrícola contaminada con excretas de aves, demolición de casa vieja, empleo de tierra abonada con gallinaza y tala de cafetales. Se recuperó *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* en 5 de los 8 brotes en los que fue posible procesar muestras ambientales para recuperar el hongo. El estudio de las 332 personas que estuvieron en contacto con el foco infeccioso se realizó por medio de pruebas inmunológicas para determinar la presencia de anticuerpos; los resultados aportaron los siguientes datos: 11 pacientes constituyeron los casos índice y 140 (42%) las personas infectadas con el hongo. Los casos anteriores revelan la importancia de la infección por este hongo en individuos inmunocompetentes, quienes por razones de ocupación o de recreación, se exponen a los aerosoles infectantes generados al alterar su hábitat.

Summary

A review of 12 histoplasmosis outbreaks that occurred in the Colombian Andean region, are presented. According to their location, 3 were detected in each of the following states: Tolima, Caldas and Antioquia and 1 each in Cundinamarca, Boyacá and Risaralda. In 9 of the outbreaks it was possible to trace the following activities which led to the infection: visits to bat-inhabited caves, removing debris inside a hollowed tree, demolition of an old house, use of contaminated lime for fertilization, handling chicken-manure fertilised soil and the severe pruning of coffee trees. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* was isolated from environmental samples in 5 of the 8 outbreaks where it was feasible to obtain material for culture and animal inoculation. It was found that 332 persons had been in contact with the various infectious sources, including the 11 index cases (2 outbreaks had the same index case). All of them were studied by means of immunological tests designed to detect antibodies; based on the findings of reactive tests, all the index cases and 140 (42%) of those exposed had antibodies indicative of infection by the fungus. The above cases reveal the importance of

¹ Instituto Nacional de Salud, Santa Fe de Bogotá.

² Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín.

histoplasmosis in immunocompetent individuals who, for occupational or recreational reasons, are exposed to infectious aerosols generated when disturbing the natural habitat of *H. capsulatum* var. *capsulatum*.

La infección causada por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* es frecuente en áreas endémicas, pero, en realidad, es una entidad cosmopolita (1, 2). Se han informado numerosos brotes de histoplasmosis asociados con diferentes actividades, en especial, visitas a cuevas habitadas por murciélagos o a lugares contaminados con excrementos de aves (3, 4). Está firmemente establecido que el hongo crece en los suelos de estos lugares, debido a su alto contenido en nitrógeno (5).

Cuando un hospedero normal disturba el hábitat de *H. capsulatum* var. *capsulatum*, se generan aerosoles que contienen gran número de microconidias, las que por su tamaño (2 a 4 μ m) logran llegar a los alvéolos pulmonares, donde inician la infección (6, 7). El período de incubación de la enfermedad oscila entre 3 y 13 días. Las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis aguda, forma clínica característica de los brotes, dependen del tamaño del inóculo inhalado y suelen ser variadas; la mayoría de los pacientes no exhiben síntomas o presentan sólo manifestaciones clínicas inespecíficas tales como malestar general, fiebre, tos, cefalea, dolor torácico, mialgias, anorexia y pérdida de peso (7-10). Por lo anterior, raramente se practican los estudios histológicos o serológicos que ayudan a presumir el diagnóstico.

Anteriormente, la histoplasmosis era considerada como una enfermedad rural; sin embargo, se han documentado también brotes en ciudades, los que han estado asociados con la tala de árboles que servían de sitio de anidaje a las aves y, también, con demoliciones de viejas edificaciones frecuentadas por aves y murciélagos (8, 9).

En Estados Unidos y con base en la aplicación de pruebas intradérmicas con histoplasmina, se ha demostrado que, aproximadamente, 40 millones de personas están infectadas por el hongo (6-8). En el mismo país, se estima que

anualmente se diagnostican 200.000 casos de la forma pulmonar aguda (7).

La histoplasmosis es, además, la micosis endémica más comúnmente diagnosticada en los pacientes con SIDA (11-13), incluyendo a Colombia (14).

En el presente informe, se revisan los datos correspondientes a 12 brotes de histoplasmosis ocurridos en el país, que fueron estudiados en la Corporación para Investigaciones Biológicas y el Instituto Nacional de Salud entre 1977 a 1994. El informe que comprende tanto brotes ya publicados (15-17) como episodios más recientes, tiene por objeto destacar el número de personas que se infectaron al ser expuestas a la fuente común de contacto. Los brotes fueron confirmados con estudios serológicos y en algunos, se realizaron estudios epidemiológicos en búsqueda del origen de la infección.

Materiales y métodos

Definiciones

1. *Caso índice*: se definió como caso índice al primer individuo con síntomas que consultó debido a la infección con *H. capsulatum* var. *capsulatum*; ésta se demostró por las pruebas serológicas de inmunodifusión (ID) y fijación del complemento (FC') y, en algunos casos, también por la visualización y el aislamiento del agente etiológico de muestras clínicas (18). De cada paciente, se indagaron los hallazgos clínicos y de laboratorio, el tiempo de evolución de los síntomas, la posible fuente de infección y el tiempo de exposición a la misma.

2. *Expuestos*: se estudiaron las personas expuestas, definidas como aquéllas que formaban parte del grupo y que compartieron la misma actividad o que habitaban en el mismo entorno del caso índice.

3. *Infectados*: se definieron como infectadas aquellas personas que, en el grupo de las expuestas, fueron reactivas en los estudios inmunológicos, tuvieran o no síntomas.

Estudios micológicos

1. *Pruebas inmunológicas:* en los sueros provenientes de los casos índice y de los expuestos, se determinó la presencia de anticuerpos anti-*H. capsulatum* var. *capsulatum*, tanto por las técnicas de ID con antígeno filtrado de la fase micelial del hongo (histoplasmina), como en la FC para la cual se emplearon la histoplasmina y el antígeno particulado de levaduras de *H. capsulatum* var. *capsulatum* (19).

2. *Estudio del hábitat:* las muestras de tierra, detritos vegetales y gallinaza se estudiaron por el método de flotación, seguido por siembras directas en medios selectivos para hongos o por inoculación intraperitoneal en ratones y posterior cultivo de órganos (20).

Resultados

Casos índice

Se analizaron las historias clínicas de 11 casos índice de histoplasmosis aguda, correspondientes a los 12 brotes; en 2 brotes, el caso índice fue el mismo. Tres brotes habían sido publicados previamente (15-17).

Las características demográficas de los casos índice se encuentran en el cuadro 1, donde se destaca la variedad de actividades creadoras de aerosoles infectantes. El tiempo de exposición osciló entre 5 horas y varios días. Las manifestaciones clínicas y los resultados de las

pruebas serológicas se encuentran en el cuadro 2. Entre las primeras, predominaron las manifestaciones correspondientes a un síndrome respiratorio (63,6%), así como la fiebre (45,5%). El tiempo de evolución de los síntomas se pudo determinar en 8 de los 11 casos índice y, en éstos, varió entre 1 y 4 semanas. En 5 de ellos, los síntomas se presentaron dos semanas después de la exposición. En cuanto a los estudios serológicos, ambas pruebas fueron reactivas en más del 80% de los casos. El hongo se visualizó en la muestra de esputos de 1 de los 2 casos en los que se realizó el examen y, además, se recuperó en cultivo en los 2 casos. La radiografía de tórax se practicó en 9 casos y los resultados fueron patológicos en 8 de ellos. Se obtuvieron biopsias hepáticas y pulmonares en 1 y 2 casos, respectivamente, en todos ellos, se visualizaron las blastoconidias del hongo.

Estudio de los expuestos

Se estudiaron, excluyendo los casos índice, 321 personas involucradas en los brotes; de ellos, 140 (42%) resultaron infectadas. El número de las personas infectadas en cada brote, se presenta en la figura 1, donde se observa cómo, en 8 de los brotes, más de 50% de los expuestos se infectaron con el hongo. La reactividad de las pruebas inmunológicas que sirvieron para el establecimiento de la infección en los 140 pacientes, señaló diferentes sensibilidades; para la ID fue de 71%, para la FC con

Cuadro 1. Características demográficas de los 11 casos índice de histoplasmosis.

Brote	Edad	Género	Procedencia	Ocupación	Lugar de exposición
1 y 2*	30	M	Bogotá	Educador	Cueva
3*	51	M	Manizales	Agricultor	Arbol hueco
4	21	M	Bogotá	Universitario	Bosque
5	24	M	Belalcázar	Ganadero	Tala cafetal
6	5	M	Manizales	Escolar	ND
7	22	M	Bogotá	Oficinista	Cueva
8	47	F	Sogamoso	Hogar	ND
9	39	M	Venecia	Constructor	Cal agrícola
10	27	M	Medellín	Constructor	Demolición
11	26	F	Concordia	Hogar	Gallinaza
12	33	F	Irra	Hogar	Limpieza de la casa

*: brotes publicados (15-17)

ND: no determinado

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas y método empleado para el diagnóstico de los 11 casos índice.

Hallazgos	n	%
Manifestaciones clínicas		
Síndrome respiratorio	7	63,6
Fiebre	5	45,5
Pérdida de peso	4	36,4
Crépitos	3	27,2
Mialgias	2	18,2
Eritema nodoso	2	18,2
Dolor pleurítico	1	9,0
Hepatomegalia	1	9,0
Asintomático	1	9,0
Método diagnóstico		
Serología		
D	9*	81,8
FC	11	100,0

* tres pacientes con bandas H y M

el antígeno de levadura, 76%, y con la histoplasmina, de 63%.

En 82 de los 140 pacientes (59%), tanto la ID como la FC fueron reactivas; en 18 (13%), el diagnóstico se estableció solamente con la ID, mientras que en 40 (35,5%) sólo con la FC. De estos últimos, 9 (22%) fueron reactivos con los dos antígenos, 27 (68%) con el antígeno de levadura y 4 (10%) con la histoplasmina.

Hábitat

En casi todos los brotes, la fuente de infección estuvo representada por tierras contaminadas

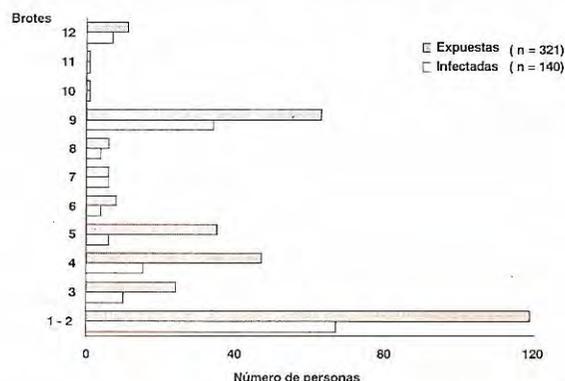


Figura 1. Número de personas infectadas en el grupo de las expuestas.

con guano de murciélagos y excretas de aves. Las actividades comunes desempeñadas por las personas expuestas fueron las siguientes, en orden de importancia: visitas a cuevas en 4 brotes, exploración de árboles huecos en 2 y, en un brote cada una, remoción de cal agrícola, demolición de casa vieja, uso de abonos tipo gallinaza y tala de cafetales (cuadro 1). En dos brotes, la fuente de la infección no pudo ser determinada.

Tres de los brotes ocurrieron en Tolima (Cunday, 1977, 1980 y Falan, 1993); 3 en Caldas (Manizales, 1980 y 1992 y Belalcázar, 1988), 1 en Cundinamarca (Pedro Palo, 1981), 3 en Antioquia (Concordia, Venecia y Medellín, 1993), 1 en Boyacá (Sogamoso, 1993) y 1 en Risaralda (Irra, 1994) (figura 2). Los microfocos de infección estuvieron localizados en las cordilleras Central y Oriental entre 740 y 2.500 metros sobre el nivel del mar. Dos de los brotes se desarrollaron dentro del área urbana (Medellín, Sogamoso).

El aislamiento de *H. capsulatum* var. *capsulatum* a partir de muestras ambientales se logró en 5 de los 8 lugares considerados como el microhábitat, 4 veces por inoculación en ratones y 1 por siembra directa.



Figura 2. Brotes de histoplasmosis en el área andina colombiana.

Discusión

Los brotes de histoplasmosis han sido extensamente documentados en la literatura (3, 4, 8, 9); igualmente, el hongo ha sido aislado no sólo en las zonas templadas de las áreas endémicas sino, prácticamente, en todo el mundo (10, 20). Por tanto, la histoplasmosis es considerada hoy día como una de las principales micosis endémicas, con implicaciones importantes para los pacientes inmunocomprometidos (11-13).

La endemicidad de la histoplasmosis en nuestro país ya fue señalada, con base en los altos porcentajes de sensibilidad a la histoplasmina, determinados en estudios previos (21-25).

Las diversas regiones donde ocurrieron los brotes presentados en esta revisión, señalan la ubicuidad de los focos contaminados con el hongo y, de ahí, el gran número de diversas actividades que dieron origen a ellos. El aislamiento de *H. capsulatum* var. *capsulatum*, en cinco de los brotes, demostró la relación directa existente entre un microfoco en la naturaleza y la afección de los pacientes. Los microfocos tenían características semejantes a los descritos en la literatura: sitios habitados por murciélagos donde se acumula guano y lugares contaminados con excrementos de aves (3, 7). La alteración de estos microfocos da origen a la creación de aerosoles infectantes (10). Es importante resaltar que dos de los brotes aquí informados, se desarrollaron en el área urbana; en uno de los brotes más recientes ocurridos en un área urbana de los Estados Unidos, se estima que más de 100.000 personas resultaron infectadas (8). Por tanto, la histoplasmosis epidémica puede ocurrir también en las ciudades, donde no se la sospecha y, por consiguiente, este hecho reviste considerable importancia.

Los sitios habitados por murciélagos se constituyeron, en esta revisión, la principal fuente de infección. El desconocimiento de las personas sobre la importancia de las medidas de prevención que deben tomarse al visitar estos lugares, indica que debe impartirse educación en la población en general (26).

El período de incubación, desde la exposición a los propágulos infectantes de *H. capsulatum* var. *capsulatum* a la aparición de los síntomas, varía entre 3 a 21 días con una mayor frecuencia a los 14 (2, 6); esto está de acuerdo con lo encontrado en la presente revisión. Las manifestaciones clínicas fueron variadas, desde infección asintomática hasta enfermedad respiratoria manifiesta, la que, en algunos pacientes, fue severa. En la literatura, se describe cómo, ocasionalmente, los individuos que sufren una exposición masiva a las partículas infectantes, desarrollan un cuadro clínico semejante al síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto, con disnea severa y marcada hipoxemia que requieren cuidados intensivos (7, 10).

En la presente revisión, no se observó predilección por edad, género ni ocupación de las personas enfermas o infectadas. Lo anterior está de acuerdo con lo que ha sido publicado en la literatura ya que el factor importante es de tipo ecológico más que epidemiológico (6, 7, 10). Además, todos los enfermos y los infectados eran hospederos inmunocompetentes, lo que indica la agresividad del hongo. Vale la pena resaltar que los métodos serológicos empleados para establecer el diagnóstico, presentaron sensibilidad diferente, como ya ha sido señalado (18). Es así como la FC fue ligeramente más sensible (76%) que la ID (71%). La necesidad de realizar las dos pruebas quedó establecida al demostrar que ejecutar solamente una prueba ofrece una baja cobertura diagnóstica, 13% en ID y 35,5% en FC. En esta última prueba, se comprobó nuevamente la mayor sensibilidad del antígeno de levadura (18).

El síndrome respiratorio fue la manifestación clínica más importante; sin embargo, no fue posible determinar un patrón común para esta presentación clínica, como tampoco para la severidad de los síntomas. Tampoco se logró establecer una correlación entre el tiempo de exposición, las manifestaciones clínicas observadas y los títulos de anticuerpos.

Aproximadamente, 90% de las infecciones pulmonares primarias son asintomáticas (2, 7,

8), por lo cual, el número de infectados puede determinarse por la reactividad de las pruebas serológicas, ya que su sensibilidad es alta en las formas epidémicas agudas de la histoplasmosis. Esto se demostró en las personas objeto de este informe, aun en aquellas sin manifestaciones clínicas aparentes que permitieran inferir que estuviesen infectadas. Esto enfatiza, como se ha descrito ampliamente en la literatura, la importancia del rastreo y del seguimiento serológico en personas expuestas a contagio con el hongo y en quienes se sospecha histoplasmosis (18).

La histoplasmosis aguda no suele requerir tratamiento, salvo cuando se trata de niños sintomáticos o de adultos con síntomas que persisten por más de dos semanas (2, 6, 8, 10). Sin embargo, la histoplasmosis resultante de una reinfección endógena en individuos VIH positivos, sugiere que el tratamiento debería establecerse regularmente, especialmente ahora que existen medicaciones efectivas como son el ketoconazol y el itraconazol (10).

El diagnóstico de la histoplasmosis depende, en gran parte, de un alto nivel de sospecha clínica del médico tratante, de un adecuado conocimiento de las características clínicas y epidemiológicas de la micosis, así como de una amplia comprensión de los usos y limitaciones de las pruebas micológicas que permiten su diagnóstico (18).

El clínico debe estar atento a las posibles fuentes de infección con *H. capsulatum* var. *capsulatum*, en pacientes con afección respiratoria inespecífica. Igualmente, si se demostrara una actividad común, sus compañeros, deberían también ser estudiados, ya que como se demostró en este estudio, un porcentaje considerable de ellos se infectan de la misma fuente y pueden, posteriormente, desarrollar histoplasmosis clínicamente manifiesta por reinfección endógena (7, 11).

La histoplasmosis diseminada está incluida por el CDC en la lista de infecciones oportunistas que definen el SIDA; en estos pacientes, la micosis tiene una frecuencia hasta de 25% en habitantes de áreas endémicas. En algunas se-

ries, la histoplasmosis es la primera manifestación de la infección por el VIH (11-13).

Durante 1995, en los laboratorios de micología de la Corporación para Investigaciones Biológicas y del Instituto Nacional de Salud, se estudiaron otros 3 brotes de histoplasmosis y 5 casos aislados, trazables todos a una fuente primaria de infección con suelos contaminados con el hongo (27), lo cual refuerza la presencia de la forma epidémica en el país.

Agradecimientos

Los autores expresan su aprecio a los doctores Fernando Bedoya, Jorge Ortega, Hernando Posada, Iván Gómez y Santiago Ferro, por su gentileza en remitirnos los pacientes para estudio.

Referencias

1. **Goodwin RA, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM.** Disseminated histoplasmosis: clinical and pathological correlations. *Medicine* 1980;59:1-33.
2. **Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM.** Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine* 1981; 60:231-66.
3. **Sacks JJ, Ajello L, Crockett LK.** An outbreak and review of cave-associated histoplasmosis capsulati. *J Med Vet Mycol* 1986;24:313-27.
4. **Stobierski MG, Hospedales CJ, Hall WN, Robinson-Dunn B, Hoch D, Sheill DA.** Outbreak of histoplasmosis among employees in a paper factory, Michigan, 1993. *J Clin Microbiol* 1996; 34:1220-3.
5. **Vining LK, Weeks RJ.** A preliminary chemical and physical comparison of blackbird-starling roost soils which do or do not contain *Histoplasma capsulatum*. *Mycopathol Mycol App* 1974;54:541-8.
6. **Wheat LJ.** Histoplasmosis. *Infec Dis Clin North Am* 1988;2:841-59.
7. **Bullock WE.** *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th. ed. New York: Churchill Livingstone; 1995:2340-52.
8. **Wheat LJ, Slama TG, Eitzen HE, Kohler RB, French MLV, Biesecker JL.** A large outbreak of histoplasmosis: clinical features. *Ann Intern Med* 1981;94:331-7.

9. **Schlech WF, Wheat J, Ho JL, French MLV, Weeks RJ, Kohler RB, Deane CE, Eitzen HE, Band JD.** Recurrent urban histoplasmosis, Indianapolis, Indiana, 1980-1981. *Am J Epidemiol* 1983; 118:301-12.
10. **Wheat J.** Histoplasmosis: recognition and treatment. *Clin Infect Dis* 1994;19(Suppl1):S19-27.
11. **Cohen PR, Grossman ME, Silvers DN.** Disseminated histoplasmosis and human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol* 1991; 30:614-22.
12. **Davies SF, Sarosi GA.** Clinical manifestations and management of histoplasmosis in the compromised patient. En: Warnock DW, Richardson MD, editors. *Fungal infections in the compromised patient*. New York: John Wiley & Sons; 1991;191-206.
13. **Wheat J.** Endemic mycoses in AIDS: a clinical review. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:146-59.
14. **Arango M, Cano LE, De Bedout C, Estrada S, Gómez I, Franco L, Jaramillo E, Muñoz C, Naranjo MS, Orozco B, Ramírez R, Tabares A, Velásquez G, Restrepo A.** Histoplasmosis y criptococosis diseminada en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). *Acta Med Colomb* 1990;15:84-91.
15. **Castañeda E, Ordóñez N, Gamarra G, Guzmán M.** Histoplasmosis epidémica. I. Aspectos clínicos y serológicos. *Biomédica* 1981; 1:16-22.
16. **Castañeda E, Cadena A, Aguilera A, Sanín LH, Ajello L, Weeks R, Corredor V, Restrepo M.** Histoplasmosis epidémica. II. Hallazgos en la cueva de El Edén (Cunday, Tolima). *Biomédica* 1981;1:208-12.
17. **Castañeda E, Coppiano CI, Raad J, Ajello L, Weeks R, Marín H, Coppiano J, Jiménez H.** Brote epidémico de histoplasmosis asociado con exposición a un árbol hueco. *Acta Med Colomb* 1983;8:17-22.
18. **Wheat LJ, French MLV, Kohler RB, Zimmerman SE, Smith WR, Norton JA, Eitzen HE, Smith CD, Slama TG.** The diagnosis laboratory tests for histoplasmosis: analysis of experience in a large urban outbreak. *Ann Intern Med* 1982;97:680-5.
19. **Palmer DF, Kaufman L, Kaplan W, Cavallaro JJ.** Serodiagnosis of mycotic diseases. Springfield: Charles C Thomas; 1977:19-29.
20. **Moncada LH, Pineda F, Muñoz J, Ferreira G.** Estudio de la presencia de *Histoplasma capsulatum* en la tierra de cuatro cuevas localizadas en la región de río Claro (Antioquia). *Iatreia* 1989;2:195-200.
21. **Gast Galvis A, Rodríguez Gómez A.** Sensibilidad a la histoplasmina en los escolares del Socorro, Colombia. *An Soc Biol Bogotá* 1953;6:21-9.
22. **Restrepo A, Posada GH, Posada A, Abad GH, Borrero R, Calle VG, Vélez AF.** Encuesta epidemiológica sobre histoplasmosis en Codazzi (Magdalena). *Antioquia Med* 1961;11:562-73.
23. **Orozco OG, Lennox RH, Hayes GS.** A study of histoplasmin skin tests among school children in Cali and Candelaria (Valle del Cauca) Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 1964;13:443-8.
24. **Uribe PA, Montoya LC, Restrepo A.** Encuesta sobre la histoplasmosis y la paracoccidiodomicosis en un hospital de tuberculosis. *Antioquia Méd* 1966;16:323-38.
25. **Tesh R, Bennett SW.** Histoplasmin sensitivity in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 1967;16:752-7.
26. **Campbell CC.** Histoplasmosis outbreaks: recommendation for mandatory treatment of known microfoci of *H. capsulatum* in soils. *Chest* 1980; 77:6-7.
27. **Rodríguez MC, Arango M, Díaz S, Tobón A, Restrepo A, Chinchilla M, Castañeda E.** Brotes y casos de histoplasmosis. Colombia, 1995. *IQCB* 1996;2:50-4.