



*Prevalencia de Histoplasma capsulatum y eficacia de las pruebas diagnósticas en pacientes del Hospital de Infectología*

*Prevalence of Histoplasma capsulatum and efficacy of diagnostic tests in patients at the Infectious Diseases Hospital*

*Prevalência de Histoplasma capsulatum e eficácia dos exames de diagnóstico em doentes do Hospital de Doenças Infecciosas*

Geomara Katherine Martinez-Freres <sup>I</sup>  
[martinez-geomara1516@unesum.edu.ec](mailto:martinez-geomara1516@unesum.edu.ec)  
<https://orcid.org/0000-0003-0205-7732>

Anita Murillo-Zavala <sup>II</sup>  
[anita.murillo@unesum.edu.ec](mailto:anita.murillo@unesum.edu.ec)  
<https://orcid.org/0000-0003-2896-6600>

**Correspondencia:** [martinez-geomara1516@unesum.edu.ec](mailto:martinez-geomara1516@unesum.edu.ec)

Ciencias de la Salud  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 22 de octubre de 2024 \* **Aceptado:** 30 de noviembre de 2024 \* **Publicado:** 30 de diciembre de 2024

- I. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Manabí, Ecuador.
- II. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Manabí, Ecuador.

## Resumen

Son escasos los estudios sobre histoplasmosis en América Central y del Sur, dado el subregistro y diagnóstico erróneo, dadas las similitudes clínicas. El diagnóstico de histoplasmosis diseminada es relativamente accesible. Es por ello que el objetivo de la presente investigación fue evaluar la prevalencia de *Histoplasma capsulatum* y la eficacia de las pruebas diagnósticas en pacientes del Hospital de Infectología, en el periodo 2015-2023. Se realizó un estudio con diseño analítico, de tipo de evaluación de pruebas diagnósticas, transversal y retrospectivo. La muestra fue censal con 214 registros de pacientes con diagnóstico de histoplasmosis, cuyas muestras se procesaron por cultivo micológico y la tinción de Giemsa durante el periodo del estudio. En el total analizado la prevalencia de la infección por *Histoplasma capsulatum* con la técnica de cultivo micológico fue superior a 88,0% en todos los años del estudio con una prevalencia total en el periodo de 97,0%, significativamente más alta que la encontrada con la tinción de Giemsa de 25,0%. La especificidad y sensibilidad del método directo de tinción con Giemsa fue baja (22,0% y 0%), mientras que ambos parámetros resultaron máximos y óptimos con el cultivo micológico (100,0%). La eficacia del cultivo micológico fue superior al método directo de tinción con Giemsa en la detección de la infección por *Histoplasma capsulatum*, basado en la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo, y la eficacia del ensayo comparable con los obtenidos en países de alta endemicidad para esta infección. Este estudio proporciona hallazgos pioneros relevantes al conocimiento de la epidemiología de las infecciones causadas por *Histoplasma capsulatum* en Ecuador y corrobora la ventaja de utilizar el cultivo micológico en el diagnóstico de estas infecciones y contribuye al desarrollo de diagnósticos adecuados y disponibles.

**Palabras clave:** Diagnóstico micológico; Ecuador; histoplasmosis; micosis endémicas; tinción de Giemsa.

## Abstract

There are few studies on histoplasmosis in Central and South America, due to underreporting and misdiagnosis, given the clinical similarities. The diagnosis of disseminated histoplasmosis is relatively accessible. Therefore, the objective of this research was to evaluate the prevalence of *Histoplasma capsulatum* and the efficacy of diagnostic tests in patients at the Hospital de Infectología, in the period 2015-2023. A study with an analytical design, of the diagnostic test evaluation type, cross-sectional and retrospective, was carried out. The sample was censused with

214 records of patients diagnosed with histoplasmosis, whose samples were processed by mycological culture and Giemsa staining during the study period. In the total analyzed, the prevalence of *Histoplasma capsulatum* infection with the mycological culture technique was higher than 88.0% in all the years of the study with a total prevalence in the period of 97.0%, significantly higher than that found with Giemsa staining of 25.0%. The specificity and sensitivity of the direct Giemsa staining method was low (22.0% and 0%), while both parameters were maximum and optimal with mycological culture (100.0%). The efficacy of mycological culture was superior to the direct Giemsa staining method in detecting *Histoplasma capsulatum* infection, based on specificity, sensitivity, positive and negative predictive value, and the efficacy of the test comparable with those obtained in countries with high endemicity for this infection. This study provides pioneering findings relevant to the knowledge of the epidemiology of infections caused by *Histoplasma capsulatum* in Ecuador and corroborates the advantage of using mycological culture in the diagnosis of these infections and contributes to the development of adequate and available diagnostics.

**Keywords:** Mycological diagnosis; Ecuador; histoplasmosis; endemic mycoses; Giemsa stain.

## Resumo

Existem poucos estudos sobre a histoplasmose na América Central e do Sul, dada a subnotificação e o erro de diagnóstico, dadas as semelhanças clínicas. O diagnóstico de histoplasmose disseminada é relativamente acessível. Por isso o objetivo desta pesquisa foi avaliar a prevalência do *Histoplasma capsulatum* e a eficácia dos exames de diagnóstico em doentes internados no Hospital de Doenças Infeciosas, no período 2015-2023. Foi realizado um estudo com um desenho analítico, do tipo avaliação de exames de diagnóstico, transversal e retrospectivo. A amostra foi censitária com 214 processos de doentes com diagnóstico de histoplasmose, cujas amostras foram processadas por cultura micológica e coloração de Giemsa no período de estudo. No total analisado, a prevalência de infecção por *Histoplasma capsulatum* com a técnica de cultura micológica foi superior a 88,0% em todos os anos do estudo com uma prevalência total no período de 97,0%, significativamente superior à encontrada com a coloração de Giemsa 25,0%. A especificidade e sensibilidade do método de coloração direta de Giemsa foram baixas (22,0% e 0%), enquanto ambos os parâmetros foram máximos e ótimos com a cultura micológica (100,0%). A eficácia da cultura micológica foi superior ao método de coloração direta de Giemsa na detecção da infecção por

*Histoplasma capsulatum*, com base na especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo e na eficácia do ensaio comparável com os obtidos em países de alto risco. para esta infecção. Este estudo fornece achados pioneiros relevantes para o conhecimento da epidemiologia das infecções causadas por *Histoplasma capsulatum* no Equador e corrobora a vantagem da utilização da cultura micológica no diagnóstico destas infecções e contribui para o desenvolvimento de diagnósticos adequados e disponíveis.

**Palavras-chave:** Diagnóstico micológico; Equador; histoplasmose; micoses endémicas; Mancha de Giemsa.

## Introducción

La histoplasmosis es una micosis sistémica de distribución mundial causada por especies de *Histoplasma*, un hongo térmicamente dimórfico con un nicho ecológico específico. El hongo *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*) crece en la naturaleza a 25–28 °C en su fase multicelular infectiva de micelio (fase M), bajo condiciones ambientales especiales. Las hifas delgadas, microconidios y macroconidios tuberculosos son características morfológicas microscópicas de esta fase del ascomiceto heterotálico, como, permiten su reconocimiento en su estado asexual (anamorfo). El estado sexual (teleomorfo) de este hongo es de corta duración y es el resultado de su apareamiento en diferentes circunstancias naturales o experimentales, y corresponde a *Ajellomyces capsulatus*, que genera esporas haploides (ascosporas) después de un proceso de meiosis (1).

*H. capsulatum* se considera un complejo de especies crípticas, que consiste en varios grupos de aislados que difieren genéticamente y se correlacionan con una distribución geográfica particular. Ha sido aislado de cinco continentes, y actualmente, con base en varios estudios de diversidad genética, la filogeografía del complejo *H. capsulatum* se ha reorganizado en al menos 14 especies filogenéticas y cuatro linajes solitarios, que se distribuyen mundialmente. En las Américas, se han destacado 11 especies filogenéticas (NAM 1; NAM 2; NAM 3; LAM A1; LAM A2; LAM B1; LAM B2; LAM C; LAM D; LAM E; y RJ), que, junto con especies filogenéticas australianas, holandesas y africanas forman, en el momento, el complejo *H. capsulatum* (2). La inhalación de los propágulos infectivos de la fase M es la causa del establecimiento de la infección y la progresión de la enfermedad. En el huésped susceptible infectado, el patógeno desarrolla una transición termodimórfica a una fase de levadura unicelular (fase Y), que es la fase morfológica que parasita

y también virulenta del hongo, que se replica principalmente intracelularmente en las células huésped del sistema fagocítico mononuclear (3).

Sus manifestaciones clínicas pueden variar desde infecciones respiratorias en personas sin compromiso inmunológico hasta histoplasmosis invasiva diseminada en pacientes inmunodeprimidos. Durante 1938-2013, se notificaron un total de 105 brotes que involucraron 2.850 casos en 26 estados y el territorio de Puerto Rico. Los entornos de exposición comunes fueron gallineros y edificios u otras estructuras en proceso de renovación o demolición. Se informó la presencia de aves, murciélagos o sus excrementos en el 77% de los entornos de brotes, y se informó de exposiciones en el lugar de trabajo en el 41% de los brotes. La aparición continua de brotes de histoplasmosis, en particular los relacionados con el trabajo que implican la alteración conocida de excrementos de aves o murciélagos, resalta la necesidad de aumentar la conciencia de la enfermedad (4). La histoplasmosis diseminada es una de las principales causas de muerte en pacientes con VIH avanzado y, a menudo, difícil de diagnosticar en ausencia de pruebas diagnósticas sensibles y específicas. Asimismo, como parte importante de la epidemiología en cuanto a histoplasmosis en Ecuador, con esta investigación se espera conocer la prevalencia real de esta afección micótica en pacientes y contribuir al desarrollo de algoritmos diagnósticos adecuados basados a la realidad nacional.

### **Situación problemática**

La carga global real de la histoplasmosis sigue siendo desconocida debido a sus síntomas clínicos inespecíficos y hallazgos radiológicos, cuyo diagnóstico preciso aún es un desafío (5). La histoplasmosis es una de las micosis endémicas más comunes en las Américas, pero a menudo se la subdiagnostica y se la descuida como prioridad de salud pública (6). La histoplasmosis diseminada es una enfermedad potencialmente mortal, que puede alcanzar una mortalidad que oscila entre 21% y 53% en pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). La prevención de histoplasmosis invasiva es baja. *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*) se encuentra en la lista de patógenos fúngicos prioritarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7).

Asimismo, la sintomatología clínica de la histoplasmosis es inespecífica y fácilmente puede confundirse con otras enfermedades infecciosas, en especial la tuberculosis diseminada, lo cual complica su diagnóstico y tratamiento (8). Investigadores aseveran que, dependiendo de la

inmunocompetencia del huésped, el tamaño del inóculo, la virulencia y las especies filogenéticas del aislado de *H. capsulatum*, la infección puede provocar una enfermedad grave (9).

Los informes de personas que viven con el VIH e histoplasmosis son limitados (10). Desafortunadamente la histoplasmosis se descuida, se diagnostica de manera preocupante y, a menudo, se diagnostica erróneamente como cáncer o tuberculosis con consecuencias fatales. La mortalidad asociada a la histoplasmosis sigue siendo elevada debido al retraso en el diagnóstico de la histoplasmosis. Por ello el diagnóstico tardío de histoplasmosis puede deberse a la baja sospecha clínica y al acceso limitado a las pruebas (11). Se ha calculado un aproximado de costos en dólares y estiman que, suponiendo una hospitalización de 21 días y 14 días de tratamiento a base de anfotericina, incluyendo monitoreo de laboratorio y suministros, el costo total de la hospitalización fue de \$1.921 USD, en las personas no hospitalizadas por histoplasmosis, los costos de manejo ambulatorio incluyeron pruebas de laboratorio, una radiografía de tórax, personal durante tres visitas e itraconazol durante 30 días. Los costos totales para pacientes ambulatorios se estimaron en \$66 USD por un mes (12). En Ecuador, no se han publicado costos estimados de esta problemática.

Actualmente se sigue diagnosticando la histoplasmosis erróneamente como tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa en pacientes con VIH debido a presentaciones clínicas y radiológicas similares. Esto también se debe en parte a la falta de personal clínico y de laboratorio capacitado para hacer un diagnóstico definitivo de histoplasmosis (13). Se evidencian altas tasas de mortalidad reportadas cuando el tratamiento antifúngico no se inicia de manera oportuna y por las limitaciones de los métodos diagnósticos convencionales (14). Además, los exámenes de detección en el laboratorio deben incluir hemograma completo para detectar citopenias y pruebas de función hepática. Curiosamente, los pacientes con histoplasmosis diseminada pueden tener una relación elevada entre las transaminasas aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa. Los diagnósticos de enfermedades fúngicas reconocidos como esenciales por la OMS incluyen microscopía y cultivo de hongos (incluido hemocultivo) (8,15).

El cultivo micológico, es el estándar de oro y, a menudo, puede aislar pequeñas formas de levadura intracelular en gemación en los macrófagos (16). Algunos estudios aseguran que la prevalencia, el diagnóstico y el tratamiento de las coinfecciones entre las personas con histoplasmosis es un área de investigación muy necesaria (12). Es por tanto que el diagnóstico puede ser rápido mediante la observación microscópica de las levaduras de *H. capsulatum* con Giemsa (17).

Las personas con alto riesgo de contraer estas infecciones por *H. capsulatum* incluyen individuos en los extremos de la edad, personas que reciben terapia inmunosupresora, receptores de trasplantes de órganos sólidos y personas que viven con VIH (PVVIH) con enfermedad avanzada. A pesar de los avances en el tratamiento de las PVVIH, la incidencia y la mortalidad asociadas a esta enfermedad en las PVVIH siguen siendo altas (~30%). Las enfermedades causadas por *H. capsulatum* y *Cryptococcus neoformans/gattii* son las principales micosis y problemas de salud pública comunes e importantes en las personas que viven con VIH (PVVIH) en los países de América Central y del Sur, y las tasas de mortalidad varían del 18% al 48% (18). En estudios transversales basados en vigilancia de laboratorio, en dos hospitales de Guatemala y un hospital de El Salvador, encontraron en un total de 160 PVVIH fueron diagnosticados con infección fúngica, de los cuales, 96 (60%) fueron diagnosticados como histoplasmosis, 62 (39%) con criptococosis y dos pacientes (1%) fueron diagnosticados con ambas enfermedades fúngicas (10).

Los casos de histoplasmosis notificados en los últimos 11 años en China, incluyen un diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica (HLH) en una persona inmunocompetente. En este estudio se incluyeron un total de 225 casos de histoplasmosis diagnosticados entre 2012 y 2022, la mayoría de los casos de histoplasmosis fueron autóctonos, principalmente de las provincias de Sichuan (24,9%), Hunan (22,2%), Guangdong (13,8%) y Yunnan (10,7%). La mayor frecuencia de histoplasmosis (52,5%) se obtuvo de pacientes inmunocompetentes, similar a la de los 21 años anteriores, y la prevalencia de la enfermedad no varió mucho con el tiempo. Cabe destacar que el número de casos de histoplasmosis está aumentando y la distribución geográfica se está desplazando hacia el sur del país. Una mayor concienciación es de vital importancia para informar la práctica clínica en China (19).

En los Estados Unidos de América las características epidemiológicas de los casos de histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis durante la pandemia de COVID-19, en el periodo 2019-2021, demostraron que los Centros para el Control los CDC analizaron los datos de vigilancia de casos. Durante este período, se notificaron a los CDC un total de 719 casos de blastomicosis, 3.595 casos de histoplasmosis y 59.655 casos de coccidioidomicosis. En 2020, se produjeron menos casos de cada enfermedad en primavera en comparación con otras estaciones, y la mayoría de los casos se produjeron en otoño; La estacionalidad nacional no suele observarse, y los casos se distribuyeron estacionalmente de manera más uniforme en 2019 y 2021 (20). La histoplasmosis es una infección endémica en Colombia, no es una enfermedad de notificación

obligatoria, pero sí de notificación pasiva, que afecta especialmente a personas con riesgo clínico y epidemiológico. Los profesionales de la salud deben hacer una anamnesis detallada que les permita aproximarse a este diagnóstico clínico presuntivo y confirmarlo con las herramientas de apoyo diagnóstico (21).

En Panamá hay 31.000 personas infectadas por el VIH y, con base en el número de casos sin tratamiento antirretroviral (14.570) y en los informes anteriores sobre prevalencia de infecciones oportunistas, se han estimado incidencias anuales de 4,0/100.000 para meningitis criptocócica, 29,5/100.000 para candidiasis oral, 23,1/100.000 de candidiasis esofágica, 29,5/100.000 para neumonía por *Pneumocystis* y 15,1/100.000 para histoplasmosis (22). Calvopiña y col. (23) sostienen que la histoplasmosis es una micosis endémica en las Américas. Sin embargo, su diagnóstico se hace complicado debido a la complejidad y disponibilidad limitada de las pruebas de laboratorio convencionales como pruebas de antígeno, cultivo y tinción. Demostraron en su reporte que, en Ecuador, no se han identificado variedades específicas de *Histoplasma*, y todos los casos se reportan como *H. capsulatum*, por lo que es fundamental implementar el diagnóstico molecular y las pruebas de antígenos en laboratorios ubicados en regiones endémicas y hospitales de referencia.

La histoplasmosis es la micosis endémica más común en América del Norte, América Central y muchos países de América del Sur, y también se presenta en China, India, el sudeste asiático, África, Australia y Europa. Es considerada una de las micosis más importantes debido al creciente número de individuos susceptibles a desarrollar formas clínicas severas, particularmente aquellos con VIH/SIDA o que reciben terapias biológicas inmunosupresoras, las altas tasas de mortalidad reportadas cuando el tratamiento antifúngico no se inicia de manera oportuna y las limitaciones de los métodos de diagnóstico convencionales. En este contexto, existe una clara necesidad de mejorar la capacidad de las herramientas de diagnóstico para detectar específicamente el patógeno fúngico, independientemente de la condición clínica del paciente o la presencia de otras coinfecciones (14). El criterio de referencia convencional para el diagnóstico de la histoplasmosis se basa en las pruebas clásicas de laboratorio como el cultivo micológico, el estudio histopatológico y las tinciones especiales. No obstante, estas pruebas tienen limitaciones técnicas relevantes, específicamente la infraestructura y equipos de laboratorio que permitan manipular los aislados clínicos (nivel 3 de bioseguridad) y el personal preparado, capacitado y con suficiente experiencia, esto junto al rendimiento diagnóstico de las pruebas y el tiempo extenso de espera para obtener los



resultados. Los cultivos micológicos requieren de varias semanas, lo que puede conllevar a la administración de un tratamiento empírico, sumando posiblemente una toxicidad innecesaria y aumentando los costos coligados al cuidado del paciente. Mientras que, en algunos casos, los pacientes mueren si se pospone el tratamiento hasta confirmar el cultivo (24).

El Grupo de Elaboración de Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH de la Organización Panamericana de la Salud, consideró que estas recomendaciones pueden aplicarse en la mayoría de los países, aunque en algunos ambientes se pueda necesitar soporte financiero y técnico para fortalecer las capacidades del laboratorio y puedan ofrecer las pruebas confiables oportunamente. Este grupo también planteó la necesidad de fortificar las estrategias de ejecución (por ejemplo, programas educativos), con la finalidad de mejorar el diagnóstico de la histoplasmosis (25).

Un metaanálisis sobre el desempeño analítico de los ensayos muestra los siguientes resultados para la sensibilidad (S) y especificidad (E) generales de los diversos métodos evaluados: cultivo (S 77%, sin datos para el cálculo de la especificidad); ensayos de detección de anticuerpos (S 58%/ E 100%); ensayos de detección de antígenos (S 95%/ E 97%); y ensayos de detección de ADN (molecular) (S 95%/ E 99%). De los 30 estudios revisados, casi la mitad evaluaron los ensayos de antígenos de *Histoplasma*, que se determinaron como la metodología más precisa para el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada progresiva en el VIH avanzado. Los ensayos moleculares parecen prometedores para el diagnóstico preciso de la histoplasmosis, pero se necesita un consenso sobre las técnicas exactas. Los cultivos mostraron una sensibilidad variable relacionada con el tipo de muestra y el manejo en el laboratorio. Finalmente, los ensayos de anticuerpos presentaron alta especificidad, pero baja sensibilidad. Es muy probable que esta baja sensibilidad se deba al estado de inmunodepresión de esta población de pacientes (26).

Los ensayos convencionales como el cultivo o las tinciones histopatológicas especiales pueden ser la única opción para el diagnóstico de laboratorio de ciertas formas de histoplasmosis con manifestaciones en mucosas y piel, del sistema nervioso central y pulmonares) (27). El diagnóstico final de la histoplasmosis se establece mediante cultivo y/o visualización de las células de levadura mediante citología o histopatología utilizando tinciones específicas. Las tinciones recomendadas para diferentes preparaciones citológicas e histopatológicas incluyen la plata metenamina de Grocott (GMS) y el ácido peryódico-Schiff (PAS). Sin embargo, ambos procedimientos tienen una sensibilidad limitada para detectar la enfermedad y los cultivos requieren mucho tiempo. Los

ensayos de detección de anticuerpos son eficaces para las formas clínicas subagudas y crónicas de la histoplasmosis. Sin embargo, su sensibilidad es baja en el huésped inmunodeprimido. También se desarrollaron varias pruebas moleculares que mostraron resultados prometedores, pero ninguna de estas pruebas está disponible comercialmente y su estandarización y validación aún están pendientes (28).

Es así como la histoplasmosis es una enfermedad fúngica emergente a nivel mundial, con la mayoría de los casos reportados en el continente americano (29). En las Américas se albergan hongos endémicos biológica y clínicamente diversos como *Histoplasma* que, en áreas endémicas con alto riesgo de infección, estos patógenos fúngicos representan un importante problema de salud pública. Es una enfermedad desatendida que, debido a su gravedad y falta de recursos, es necesario mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la vigilancia (30).

Muchos de las personas que inhalan conidios de *Histoplasma* experimentan una diseminación hematológica asintomática del hongo a través del sistema reticuloendotelial a través de macrófagos infectados (31). Zurita y col. (32), indican que hay una escasez de datos de Ecuador sobre la carga de las entidades de enfermedades fúngicas potencialmente mortales, estimaron la carga de infecciones fúngicas graves con base en las poblaciones en riesgo y las bases de datos y publicaciones epidemiológicas disponibles. Junto con lo anteriormente planteado es de destacar que Ecuador es reconocido como un país endémico de *H. capsulatum*, con el primer caso documentado que data de 1953 (23). Es de recalcar que la técnica microscópica en muestras citohistopatológicas de levaduras de *H. capsulatum* requiere la diferenciación de varios otros microorganismos, incluyendo protozoos, así como levaduras de otros hongos. Los protozoos se tiñen con hematoxilina-eosina, lo que lleva a una identificación errónea como levaduras de *Histoplasma*, como se ha reportado previamente; estos protozoos no se tiñen con tinciones de GMS o PAS (25).

La histoplasmosis seguirá siendo una micosis de gran interés, por lo que establecer un método adecuado y la identificación rápida y oportuna resultan de gran utilidad para minimizar la progresión de la enfermedad. A pesar de las mejoras en los métodos diagnósticos, son de gran importancia en la detección temprana y precisa de la histoplasmosis, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, para un tratamiento oportuno. En cuanto al diagnóstico es difícil debido a la complejidad y la disponibilidad limitada de las técnicas de laboratorio convencionales, y requiere destreza del técnico que analiza la muestras (33). En términos generales podría decirse que las

pruebas moleculares son importantes en las regiones donde la histoplasmosis no es endémica, debido a la experiencia limitada en la identificación de *H. capsulatum*, sin embargo se debe tener en cuenta que estos métodos no deben considerarse un sustituto del cultivo, sino más bien un complemento que puede ser útil cuando se detectan hongos en una muestra de anatomía patológica pero no crecen en cultivo o no se somete a pruebas de cultivo una muestra correspondiente (34). Esta problemática evidencia que se requiere más educación, información y concientización sobre la histoplasmosis entre los profesionales de la salud para el manejo de estos casos, especialmente en áreas endémicas de *H. capsulatum* (21). Es de hacer notar que, si no considera la histoplasmosis dentro del diagnóstico diferencial, por lo general se pasará por alto el diagnóstico (35), ya que los síntomas suelen ser inespecíficos, y dado que entre los pacientes con enfermedad avanzada por VIH se asemejan a los de otras enfermedades infecciosas, especialmente la tuberculosis, se complica el diagnóstico y el tratamiento. Los métodos de laboratorio convencionales utilizados para el diagnóstico de histoplasmosis, como el cultivo, plantean muchos desafíos, incluida la necesidad de una infraestructura de laboratorio compleja y personal experimentado con capacitación en micología (24).

Es de destacar que la presente investigación permitirá trascender los diagnósticos de *H. capsulatum* sobre todo porque en la literatura son escasos los datos existentes sobre las variables que se plantean en la presente propuesta de investigación, sobre todo datos nacionales, siendo Ecuador un país endémico para este microorganismo. Por ello el diagnóstico de la histoplasmosis es un reto y, a menudo, requiere un enfoque multifactorial. La asociación de datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio permite diagnosticar las micosis endémicas. Para corroborar el diagnóstico, se deben realizar pruebas de laboratorio. Las pruebas de laboratorio habituales implicadas en el diagnóstico de micosis endémicas comprenden el examen microscópico y el cultivo de varios tipos de muestras biológicas, de allí la importancia de comparar las técnicas que permitan determinar la eficacia diagnóstica de cada una de ellas a fin de contar con un diagnóstico oportuno y contribuir de esta manera en la labor de mejorar la implementación de terapéutica específica y en la concientización de la existencia de esta micosis endémica para su inclusión en el diagnóstico diferencial de enfermedades con sintomatologías similares, especialmente en los pacientes inmunocomprometidos, en quienes se observa mayor severidad y mortalidad.

El diagnóstico de histoplasmosis en personas si compromiso inmunitario, individuos en los extremos de la edad, personas que reciben terapia inmunosupresora, receptores de trasplantes de

órganos sólidos y PVVIH es un desafío debido al bajo índice de sospecha de la enfermedad, la no especificidad de los signos y síntomas y el acceso limitado a pruebas de laboratorio específicas, mientras que el retraso diagnóstico se asocia significativamente con la mortalidad. La presente propuesta de investigación plantea comparar mediante un análisis retrospectivo, dos técnicas diagnósticas convencionales para *H. capsulatum* a partir de muestras positivas de pacientes atendidos en un hospital especializado en infectocontagiosas en la ciudad de Guayaquil en los últimos ocho años.

### **Antecedentes**

Cáceres y col. (26), en el estudio de metaanálisis del rendimiento analítico del ensayo publicado en el año 2019 sobre diagnóstico de la histoplasmosis diseminada progresiva en pacientes con VIH avanzado, describen los resultados de los desempeños analíticos de los ensayos de laboratorio de diagnóstico empleados. Identificaron 1631 referencias, de las cuales 72 fueron para la validación de ensayos de diagnóstico. Para el cultivo (S:77%); ensayos de detección de anticuerpos (S:58%/E:100%); de detección de antígenos (S: 95%/E:97%); y de detección de ADN (S:95%/E: 99%). 13 estudios evaluaron los ensayos de antígenos de *Histoplasma*, que se determinaron como la metodología más precisa para el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada progresiva en el VIH avanzado. Los cultivos mostraron una sensibilidad variable relacionada con el tipo de muestra y el manejo en el laboratorio. Concluyen que los ensayos de anticuerpos presentaron alta E, pero baja S. Los análisis de diagnóstico son cruciales para el diagnóstico preciso de la histoplasmosis diseminada progresiva (PDH) con enfermedad avanzada por VIH.

Linder y Kauffman (36), en el artículo de revisión publicado en 2020 acerca de perspectivas actuales y nuevas en el diagnóstico de blastomycosis e histoplasmosis, determinaron que el estándar de oro para el diagnóstico de la histoplasmosis es la recuperación de *H. capsulatum* en cultivo a partir de una muestra clínica, ayudado en algunos pacientes por la verificación histopatológica o citológica de las formas típicas de levadura en los tejidos. El crecimiento de *Histoplasma* puede tardar hasta 6 semanas y la sensibilidad general es baja en infecciones pulmonares leves a moderadas, donde los cultivos suelen ser negativos, y en enfermedades del sistema nervioso central, rara vez son positivos. En la histopatología, *H. capsulatum* aparece como una levadura en gemación de base estrecha de 2 a 4  $\mu\text{m}$  cuando se utilizan tinciones de plata metenamina o PAS. Se ve mal en la tinción de Gram. Para muestras de médula ósea u otras preparaciones, la tinción de

Giemsa es muy útil para mostrar las formas de levadura. Concluyen que se están investigando nuevas pruebas moleculares, pero están disponibles en pocos laboratorios de referencia, no son viables en todos los entornos, debido a la necesidad de equipos especializados y operadores capacitados.

Nacher y col. (37) en el estudio multicéntrico retrospectivo publicado en el 2021 titulado: Revisión de los métodos de diagnóstico y resultados de la histoplasmosis diseminada asociada al VIH: los patólogos no están suficientemente involucrados. Revisaron 34 años de experiencia clínica para describir los roles de la citología y la histología en el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada. Incluyeron 349 pacientes con histoplasmosis diseminada confirmada. 14,9% de las muestras fueron examinadas mediante citopatología, al igual que 9,9% de muestras de lavado broncoalveolar (LBA) y 8,2% muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR). Las muestras enviadas con mayor frecuencia a patología fueron biopsias de hígado, del tracto digestivo inferior y de ganglios linfáticos; la mayor proporción de resultados positivos se encontró en muestras del tracto digestivo inferior (72,9%), ganglios linfáticos (66,1%) e hígado (50,7%). El 97,2% de las muestras de médula ósea y el 97% de las muestras de LBA fueron examinadas directamente por micólogos. Concluyen que con frecuencia se perdieron oportunidades de un diagnóstico rápido, que podrían haberse examinado utilizando métodos de tinción complementarios a los del micólogo.

Krishnan y col. (16) en el 2022 publicaron el estudio retrospectivo sobre comparación de pruebas de diagnóstico indirecto de hongos en pacientes con histoplasmosis confirmada. El objetivo fue comparar las pruebas de diagnóstico indirectas de hongos y evaluar la prevalencia de pruebas de antígenos positivas para patógenos fúngicos distintos de *Histoplasma* en pacientes con histoplasmosis comprobada en un centro de pacientes adultos diagnosticados por cultivo fúngico y/o citología. Cincuenta y siete de los 182 (31,3%) pacientes revisados tenían histoplasmosis comprobada y presentaban enfermedad pulmonar aguda (n=10), pulmonar crónica (n=7) y diseminada (n=40). Cuarenta y uno (72%) de estos pacientes estaban inmunodeprimidos. En pacientes con enfermedad diseminada, el ensayo de antígeno de *Histoplasma* en orina MiraVista tuvo mayor sensibilidad que el ensayo de antígeno de *Histoplasma* en orina Viracor (86% vs 50%, respectivamente). Concluyen que los ensayos de antígenos fúngicos son herramientas de diagnóstico útiles; pero dada su baja especificidad, se deben conocer las diversas presentaciones clínicas de las IFI invasivas y ser conscientes de las limitaciones de estas pruebas.

Cáceres y col. (30), en su artículo publicado en el año 2022 sobre la situación actual de las micosis endémicas en las Américas y el Caribe en las actas de la primera reunión internacional sobre micosis endémicas de las Américas (IMEMA), resumieron los principales hallazgos del análisis regional sobre el estado de las micosis endémicas de las Américas. Todos los territorios informaron sobre la disponibilidad de microscopía. El setenta por ciento de los territorios informaron sobre la realización de pruebas de anticuerpos y el 67% de los territorios informaron sobre la disponibilidad de pruebas de antígeno de *Histoplasma*. Ninguno de los territorios informó sobre el uso de (1-3)- $\beta$ -d-glucano. El cincuenta y dos por ciento de los territorios informaron sobre la disponibilidad de pruebas de PCR en centros de referencia (principalmente para histoplasmosis). Este grupo concluyó que las micosis endémicas son enfermedades desatendidas y que, debido a su gravedad y falta de recursos, es necesario mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la vigilancia.

Mendonça y col. (38) en la investigación documental publicada en el 2022 sobre diagnóstico de infecciones fúngicas: pasado, presente y futuro, plantean que, a pesar de los avances científicos y la aparición de nuevas metodologías, el diagnóstico de las infecciones fúngicas sistémicas sigue siendo un problema. El cultivo, el método estándar que permite un diagnóstico comprobado, tiene numerosas desventajas, como la baja sensibilidad, solo el 50% de los pacientes presentan cultivos fúngicos positivos y el largo tiempo de crecimiento. Estos factores retrasan el tratamiento del paciente y, en consecuencia, conducen a mayores costos hospitalarios. Para mejorar la precisión y la rapidez del diagnóstico, se intenta implementar metodologías nuevas. La mayoría de estos métodos innovadores son independientes del aislamiento del patógeno, lo que significa que el diagnóstico pasa de considerarse probado a probable, pero a pesar de la ventaja de ser independientes del cultivo, la mayoría de los métodos carecen de estandarización. Concluyen que los métodos basados en PCR se utilizan cada vez más, lo que les ha ganado un lugar importante en los laboratorios hospitalarios, dado que además son una herramienta esencial en la lucha contra la pandemia de COVID-19.

Calvopiña y col. (23), en su reporte de un caso fatal de histoplasmosis diseminada por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* diagnosticado por error como leishmaniasis visceral: diagnóstico molecular e identificación en un Hospital Pediátrico de Ecuador, publicado en el año 2023, analizaron el primer caso reportado de histoplasmosis diagnosticada molecularmente por PCR y confirmada como *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* a través de secuenciación de ADN. El diagnóstico tardío de la histoplasmosis contribuyó a la progresión de la enfermedad, lo que

finalmente condujo a la muerte del paciente. Es importante difundir esta información entre los profesionales de la salud, patólogos y trabajadores de laboratorio para garantizar un diagnóstico clínico y de laboratorio preciso y oportuno de la histoplasmosis. En Ecuador, no se han identificado variedades específicas de *Histoplasma*, y todos los casos se reportan como *H. capsulatum*. La administración de corticoides e inmunosupresores para la enfermedad de Crohn y la desnutrición agravaron aún más la afección y condujeron a una histoplasmosis diseminada.

Villareal y col. (35) en la investigación documental sobre el estado actual y futuro de las pruebas diagnósticas para la histoplasmosis, con especial atención a las personas con VIH e histoplasmosis diseminada, publicada en el año 2023, enfatizan la disponibilidad inadecuada de pruebas diagnósticas como un factor importante que contribuye a malos resultados en la enfermedad diseminada en personas con VIH. Para pacientes con VIH avanzado y enfermedad diseminada, la prueba de anticuerpos es menos útil. El cultivo y la histopatología pueden ser útiles en esta situación, pero cada uno tiene limitaciones, incluida la sensibilidad variable según el sitio y, en el caso del cultivo, la necesidad de un laboratorio de nivel de bioseguridad tres y un largo período de crecimiento. Las pruebas de antígenos han demostrado ser útiles para la histoplasmosis diseminada debido a la excelente sensibilidad de la orina. Sin embargo, la respuesta es más lenta de lo ideal debido a su uso en un número limitado de centros. Concluyen que la disponibilidad de análisis de factores de crecimiento, asequibles y precisos mejoraría drásticamente la comprensión de la verdadera carga de la enfermedad y probablemente también mejoraría los resultados.

Cabeza y col. (39) en el estudio observacional retrospectivo sobre diagnóstico micológico de histoplasmosis, reporte de una serie de casos de la última década, realizados en Uruguay y publicado en el 2023, analizaron los casos de histoplasmosis diagnosticadas en el Laboratorio de Referencia de Micología y dos laboratorios clínicos privados. Revisaron 69 diagnósticos de histoplasmosis. En su mayoría (80%) correspondían a pacientes VIH/SIDA. El 62,3% de éstos tenía lesiones cutáneo mucosas y 58% de los diagnósticos se realizaron en base a estas. 62,3% de los diagnósticos se realizaron por microscopía y tinción de frotis. Concluyen que la mayoría de los diagnósticos de histoplasmosis están asociados a infecciones por VIH/SIDA. El estudio micológico con tinción de muestras mucho-cutáneas es rápido, asequible, mínimamente invasivo y presenta un excelente rendimiento diagnóstico.

Paixão y col. (40) en el estudio retrospectivo publicado en el 2023 sobre histoplasmosis en un centro de referencia en enfermedades infecciosas del sudeste de Brasil: comparación entre

individuos VIH positivos y negativos describieron los casos de histoplasmosis (Hc) y establecieron un perfil de riesgo asociado con Hc en pacientes infectados por VIH (VIH+). Se incluyeron 99 registros, 65 VIH+ y 34 VIH-. La edad promedio fue de 39 años. El tiempo medio desde el inicio hasta el diagnóstico fue de 8 semanas en VIH- y 22 semanas en VIH+. La histoplasmosis diseminada ocurrió en 79,4% de VIH+, frente a 36,4% de pacientes VIH-. Los hemocultivos fueron positivos en 32,3% de pacientes VIH+ frente a 11,8% de pacientes VIH-; El cultivo de médula ósea fue positivo en 36,9% vs. 8,8%. Estos autores concluyen que la mayoría de los pacientes con histoplasmosis fueron VIH+, presentando SIDA avanzado. El diagnóstico fue tardío en pacientes VIH+, y con frecuencia presentaron Hc diseminada, requirieron hospitalización y fallecieron. El cribado temprano de Hc en pacientes VIH+ e inmunodeprimidos por fármacos es crucial.

Barros y col. (41), en el artículo de revisión publicado en el 2023 sobre histoplasmosis pulmonar: una actualización clínica, destacan que comprender la epidemiología, la patología, la presentación clínica y el rendimiento de las pruebas diagnósticas es fundamental para un diagnóstico exitoso. El aislamiento de *H. capsulatum* a partir de muestras clínicas sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de histoplasmosis, aunque la identificación histopatológica o microscópica directa también se consideran diagnósticos definitivos. La sensibilidad del diagnóstico basado en cultivos depende de la muestra y la carga de la enfermedad. Además, los cultivos tienen mayor sensibilidad en pacientes inmunocomprometidos. De manera similar al diagnóstico basado en cultivo, la sensibilidad de la identificación histopatológica varía según la muestra de tejido y la carga de la enfermedad, con sensibilidades más altas en la enfermedad pulmonar diseminada y crónica y sensibilidades más bajas en la histoplasmosis pulmonar aguda y subaguda. Se concluye que comprender la epidemiología, la patología, la presentación clínica y el rendimiento de las pruebas diagnósticas es fundamental para un diagnóstico exitoso.

Chen y col. (19) en el estudio publicado en el año 2024 sobre histoplasmosis: actualización epidemiológica y clínica en China, revisión y reporte de un caso, se incluyeron un total de 225 casos de histoplasmosis diagnosticados en China entre 2012 y 2022, en comparación con los 300 casos revisados entre 1990 y 2011, en los últimos 11 años, se han diagnosticado más casos de histoplasmosis. El tipo de diagnóstico varió entre los 225 pacientes: el examen histopatológico fue el método principal para el diagnóstico (94 casos, 41,8%); seguido de la visualización microscópica del hongo con frotis de médula ósea (62 casos, 27,6%); frotis de médula ósea + examen histopatológico (11 casos, 4,9%); antígeno de *Histoplasma* en suero u orina (11 casos, 4,9%); 34



casos (15,1%) por cultivo micológico; se informó PCR en 8 casos (3,6%) y mNGS (metagenómica) en 2 casos (1,3%). Concluyen que, con base en el diagnóstico final de los 225 pacientes, en 222 pacientes se demostró histoplasmosis y en 2 el diagnóstico fue presuntivo de esta enfermedad.

Cortés y col. (42) en la publicación del 2024 correspondiente a la Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis en adultos con VIH – en la edición colombiana, plantean que el tipo de muestras ya sea para cultivo micológico, estudio histopatológico o técnicas moleculares, debe seleccionarse de acuerdo a las manifestaciones clínicas y los cambios o alteraciones detectadas en estas pruebas. Para la confirmación diagnóstica recomiendan el uso de técnicas preliminarmente validadas y comprobadas. El cultivo es considerado el estándar de oro, al cual se le ha demostrado una sensibilidad variable entre 50 y 85%, con la probabilidad que la muestra de mayor rendimiento sea la de médula ósea, con una sensibilidad aproximada de 75%; el análisis histopatológico también ha sido descrito con un rendimiento variable y sensibilidad entre 9-50%, según el tipo de tejido y de presentación clínica de la histoplasmosis, sin datos en pacientes inmunodeprimidos. Se concluye que esta guía son recomendaciones específicas para el diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis en adultos con VIH, basadas en la evidencia y adaptadas de guías de práctica clínica internacionales para el entorno en Colombia.

Salmanton-García y col. (43) en el estudio publicado en el año 2024 sobre información sobre las capacidades de diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas (IFI) en centros de atención terciaria de Alemania, proporcionan una descripción general concisa del panorama de diagnóstico y tratamiento de IFI identificando áreas de mejora y allanando el camino para intervenciones específicas en Alemania. Los datos se recopilaron mediante un formulario electrónico de informe de casos en línea que incluyó preguntas sobre las prácticas institucionales relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento de infecciones fúngicas, y se extendieron invitaciones a investigadores de todo el país. El estudio encuestó a 58 hospitales en Alemania. 77,6% atendió a pacientes de alto riesgo de IFI. Los servicios de microscopía y el acceso al cultivo tuvieron una cobertura del 96%. Las pruebas de antígenos tuvieron una cobertura del 96% y se informó un acceso a anticuerpos del 98%. Las pruebas de PCR estuvieron disponibles en el 98%. En conclusión, el estudio exige investigación y colaboración continuas para optimizar las estrategias de prevención diagnóstico y tratamiento, especialmente en las poblaciones de pacientes de alto riesgo.

Sánchez-Tadeo y col. (44) en la investigación publicada en el 2024 sobre una serie de casos con diagnóstico histopatológico de histoplasmosis cutánea primaria, en el periodo 2021-2023 en Jalisco-México, describen que la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes con compromiso inmunológico puede afectar múltiples órganos y son diversas las manifestaciones cutáneas. El estudio histopatológico con tinciones efectivas confirmando la presencia del agente causal es suficiente para confirmar el diagnóstico. Concluyen que la serie de casos presentada, recopilada en dos años con un total de 10 casos, todos con algún tipo de inmunodepresión, fueron mayormente del sexo masculino en un rango etario entre 27 a 65 años con dermatosis generalizada de evolución crónica y cuyo diagnóstico confirmatorio se realizó por análisis histopatológico.

## Fundamentación Teórica

### *Histoplasma capsulatum*

El microorganismo *H. capsulatum* descubierto en 1905, por el patólogo, Samuel Darling; por lo que también se conoce como enfermedad de Darling. Veinte años más tarde se aisló la levadura *Histoplasma* y se determinó su naturaleza dimórfica. A temperatura corporal, *H. capsulatum* era levadura, pero a temperatura ambiente (25 °C) existe como un moho. *H. capsulatum* le gusta el suelo húmedo, particularmente con guano en descomposición. Los murciélagos son portadores del hongo en su tracto gastrointestinal y las aves son portadoras del *H. capsulatum* en sus plumas (45). Se destacan las especies que afectan a los humanos: *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum* e *Histoplasma capsulatum* variedad *duboisii*. Este último se encuentra exclusivamente en África, mientras que *H. capsulatum* var. *capsulatum* se ha identificado en todos los continentes, el más común es *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, son agentes micológicos térmicamente dimórficos (TDF) (46).

En octubre de 2022, la OMS publicó la primera lista de patógenos fúngicos prioritarios, que clasificó 19 entidades fúngicas en tres grupos de prioridad (crítica, alta y media), para la priorización de los esfuerzos de investigación. La clasificación final se determinó mediante un análisis de decisiones de múltiples criterios, considerando tanto las necesidades de investigación y desarrollo como la importancia percibida para la salud pública. En esta se incluyó el posicionamiento de los patógenos fúngicos, a saber, *Mucorales*, *Candida spp*, *Histoplasma spp*, *Coccidioides* y *Paracoccidioides spp*, *Fusarium spp*, patógenos que causan *eumicetoma*, *Talaromyces marneffei* y *Pneumocystis jirovecii*, razón por lo que se hace relevante promover la

investigación e investigar las disparidades regionales en la carga de estas enfermedades fúngicas (47).

### **Histoplasmosis**

La histoplasmosis es una enfermedad micótica endémica causada por *Histoplasma capsulatum*. La infección se desarrolla por inhalación de microconidios de sitios ambientales habitados por aves y murciélagos. Es de destacar que incluso en ausencia de grandes acumulaciones de excrementos de murciélagos y aves, los conidios de *Histoplasma* pueden aerosolizarse durante la limpieza, la construcción, la excavación o la demolición. Una vez en el aire, los conidios pueden ser transportados fácilmente por las corrientes de viento a largas distancias y distribuidos en el interior a través de la unidad de tratamiento de aire o la ventilación natural, y estos conidios podrían infectar a las personas fuera del lugar de trabajo (45).

La histoplasmosis es una infección fúngica endémica que se limita a regiones geográficas específicas. *Histoplasma spp.* son patógenos primarios que causan enfermedad tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunodeprimidos, que van desde una infección de un solo órgano (que afecta principalmente a los pulmones) hasta una enfermedad diseminada potencialmente mortal. El conocimiento sobre la epidemiología clínica se basa en datos de poblaciones adultas; se sabe poco sobre el paciente y las características de la enfermedad en la población pediátrica. En una revisión estructurada de los casos publicados de histoplasmosis pediátrica entre 2000 y 2019, se evidenció en 83 casos clínicos que la edad media de presentación fue de  $9,5 \pm 5,5$  años y el 51% eran niñas. Dos tercios de los niños estaban inmunodeprimidos. La mayoría presentaron enfermedad diseminada. Los síntomas clínicos observados con mayor frecuencia fueron síntomas respiratorios, junto con características sistémicas no específicas, como fiebre, mialgia, fatiga y pérdida de peso. La tasa de mortalidad fue del 11%. La histoplasmosis afecta a niños de cualquier edad. Estar inmunodeprimido es un factor de riesgo de enfermedad grave y diseminada. La falta de características de presentación específicas conduce a una sub-notificación y un retraso en el diagnóstico. Para mejorar el reconocimiento y los resultados de la histoplasmosis en la infancia, se justifica una mayor concienciación y sistemas de vigilancia (48).

Entre los signos y síntomas destacan la fiebre, la tos y la pérdida de peso fueron los síntomas notificados con mayor frecuencia, siendo la linfadenopatía y/o la hepatoesplenomegalia los hallazgos frecuentes en la exploración física. Entre estas manifestaciones clínicas es característico

que, en Suramérica, en 40 a 80% de los casos se observe un predominio de las lesiones cutáneas en la forma diseminada de esta micosis (1). En general se desconoce la incidencia real de la histoplasmosis, ya que la mayoría de los estudios realizados sobre este tema se han limitado a las regiones afectadas por brotes de la enfermedad (3). Lamentablemente es inexplorada la incidencia de histoplasmosis sintomática en América Central y del Sur, ya que muchos casos se diagnostican erróneamente como tuberculosis, dadas las similitudes con la tuberculosis pulmonar, se han encontrado posteriormente múltiples casos de "tuberculosis" negativa para frotis/cultivo/GeneXpert en áreas endémicas de histoplasmosis. También puede ocurrir una presentación extrapulmonar que involucra la piel y puede progresar hasta causar daño óseo, la histoplasmosis diseminada puede presentarse con pancitopenia y confundirse inicialmente con leucemia o anemia aplásica (4).

Hay un tema poco abordado a pesar de saber que es microorganismo catalogado como bio-riesgo nivel 3 (acorde a la OMS) y que por ello requiere un laboratorio con niveles de bioseguridad acorde al mismo, esto es la histoplasmosis adquirida en laboratorio es una consideración esencial para los laboratorios clínicos y de investigación que manejan muestras clínicas o cultivos que contienen *H. capsulatum* viable. Los informes de casos han señalado varias rutas de exposición ocupacional para el laboratorista e incluyen la inhalación de aerosoles infecciosos respirables de *H. capsulatum* durante los procedimientos de laboratorio, la inoculación accidental y la transmisión a la piel y las membranas mucosas (7).

La histoplasmosis es una infección fúngica endémica que se observa con frecuencia en el centro y este de los Estados Unidos (EE. UU.), especialmente alrededor de los valles de los ríos Ohio y Mississippi, tiene un amplio espectro de presentación que va desde la enfermedad pulmonar aislada hasta la infección diseminada que puede implicar fungemia, infección del sistema nervioso central (SNC), infiltración de la médula ósea y afectación de otros órganos. La histoplasmosis pulmonar aguda se define como una infección pulmonar con inicio agudo de síntomas asociados con una exposición intensa por inhalación a esporas de *Histoplasma* en el aire. La histoplasmosis pulmonar crónica se define como una enfermedad pulmonar, que puede seguir a la histoplasmosis pulmonar aguda y se caracteriza por síntomas pulmonares crónicos de bajo grado, cavitación pulmonar, fibrosis pulmonar e insuficiencia pulmonar progresiva, mientras que la histoplasmosis diseminada progresiva o histoplasmosis diseminada se define como una infección extrapulmonar progresiva

caracterizada más comúnmente por fiebre, fatiga y pérdida de peso, entre otros síntomas, dependiendo del sistema orgánico afectado (9).

### **Epidemiología de la histoplasmosis**

La histoplasmosis es una enfermedad distribuida globalmente con regiones endémicas en cada continente, aunque se asocia principalmente con las Américas. La enfermedad es más prevalente en América del Norte en el medio oeste y sureste de los Estados Unidos, particularmente en los valles de Ohio y Mississippi. Se encuentra más comúnmente en América Latina en Venezuela, Ecuador, Brasil, Paraguay, Uruguay y Argentina. Dentro de Brasil, las áreas endémicas se encuentran principalmente en las regiones del medio oeste y sureste, donde las tasas de prevalencia varían de 4,4% a 63,1% y 3,0% a 93,2%, respectivamente. Estas regiones de alta endemicidad generalmente comparten condiciones ambientales caracterizadas por un clima moderado y humedad constante (49).

La histoplasmosis se contrae principalmente a través de la inhalación de microconidios del hongo *Histoplasma capsulatum*. Los factores de riesgo de infección incluyen exposiciones ambientales que alteran el suelo contaminado con excrementos de aves o murciélagos, como los que se encuentran en gallineros, sitios de construcción o cuevas. La exposición ocupacional también desempeña un papel importante, ya que la mitad de todos los brotes de histoplasmosis notificados en entornos laborales. Entre 1938 y 2013, se notificaron más de 100 brotes, que involucraron aproximadamente 3000 casos, en 26 estados de EE. UU. y Puerto Rico. Se identificaron aves, murciélagos o sus excrementos en el 77% de estos entornos de brotes. En regiones endémicas, identificar la fuente exacta de exposición puede ser un desafío, ya que los síntomas pueden ser el resultado de la reactivación de una infección latente. Se estima que más de la mitad de la población mundial reside en regiones endémicas de *H. capsulatum* (50).

### **Diagnóstico de la histoplasmosis**

La histoplasmosis comprobada se diagnostica en un huésped con enfermedad compatible con histoplasmosis y recuperación en cultivo de muestra obtenida del sitio afectado o de sangre o demostración histopatológica o microscópica directa de formas morfológicas compatibles con *Histoplasma* (10). El método estándar de oro para el diagnóstico de histoplasmosis comprobada es

el aislamiento de *Histoplasma capsulatum* del cultivo fúngico o la identificación de hallazgos histopatológicos compatibles con este organismo a partir de muestras clínicas. Sin embargo, el diagnóstico es un desafío ya que el muestreo invasivo del tejido apropiado puede ser difícil y los resultados del cultivo fúngico pueden tardar semanas. En consecuencia, se utilizan con frecuencia marcadores indirectos más rápidos, como la prueba de antígeno o anticuerpo de *Histoplasma* en orina, suero, líquido cefalorraquídeo (LCR) y otras muestras clínicas (8, 10, 14).

El primer ensayo de antígeno no invasivo se desarrolló en 1986, proporcionando una alternativa novedosa, sensible y rápida para las pruebas de *Histoplasma*. Ahora se encuentran disponibles inmunoensayos enzimáticos de nueva generación. La prueba de antígeno de *Histoplasma* en orina ha demostrado ser bastante sensible en la enfermedad diseminada con varios estudios que muestran un 89%-92%, pero menos sensible en formas limitadas de infección (14). Sin embargo, la reacción cruzada con otros hongos patógenos invasivos ha dado como resultado una especificidad poco confiable. Debido al rápido tiempo de respuesta, la menor necesidad de muestreo invasivo y la sensibilidad adecuada, la prueba de antígenos sigue siendo una modalidad de prueba preferida para la histoplasmosis. Otras infecciones micóticas sistémicas e invasivas se diagnostican convencionalmente por pruebas de detección de antígenos urinarios o séricos (36).

Las pruebas simultáneas de antígenos de *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* y suero (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucano se realizan comúnmente para evaluar a pacientes en riesgo que presentan un síndrome clínico sospechoso de enfermedad fúngica invasiva. La interpretación de los resultados puede ser difícil cuando se detectan múltiples antígenos simultáneamente, en ubicaciones geográficas con múltiples hongos endémicos, y cuando las pruebas invasivas para obtener tejido no se pueden realizar de manera segura o se retrasan. Hay muchos estudios que evalúan el desempeño de las pruebas de antígenos y anticuerpos de *Histoplasma* (20); sin embargo, hay datos publicados limitados sobre las tasas positivas de pruebas de antígenos fúngicos que no son de *Histoplasma* en histoplasmosis comprobada (22).

Una historia clínica completa del paciente es crucial para establecer una sospecha clínica de histoplasmosis. Los factores clave incluyen la exposición geográfica a regiones endémicas. Las actividades ocupacionales y recreativas que involucran contacto con el suelo, exploración de cuevas o exposición a ambientes con excrementos de aves aumentan significativamente el riesgo de infección. Además, documentar síntomas respiratorios como tos, dolor en el pecho y fiebre, así como síntomas sistémicos como pérdida de peso y sudores nocturnos, puede guiar al médico hacia

un posible diagnóstico. Un examen físico completo puede revelar signos como fiebre, linfadenopatía o dificultad respiratoria, lo que respalda aún más la sospecha de histoplasmosis. Las pruebas de laboratorio son esenciales para confirmar el diagnóstico de histoplasmosis. Las pruebas serológicas para anticuerpos contra *H. capsulatum* pueden ser informativas, pero pueden producir falsos negativos en casos agudos y son menos confiables en pacientes inmunodeprimidos (51).

Las pruebas de detección de antígenos, que analizan muestras de orina y suero, han ganado prominencia debido a sus resultados rápidos y alta sensibilidad, particularmente para diagnosticar formas agudas y diseminadas de la enfermedad. El cultivo de hongos sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico, que implica el aislamiento del organismo de muestras de sangre, esputo o tejido, aunque este proceso puede llevar varias semanas. El examen histopatológico de muestras de tejido, como biopsias de pulmón, puede proporcionar evidencia definitiva de infección al revelar la forma de levadura de *H. capsulatum* bajo el microscopio. Los estudios de imagen son parte integral del proceso de diagnóstico. Una radiografía de tórax es típicamente la modalidad de imagen inicial utilizada para evaluar la afectación pulmonar, con hallazgos que pueden incluir nódulos, muestras de tejidos con infiltración celular, lesiones cavitarias o linfadenopatía hilar. Se puede emplear una tomografía computarizada para una visualización más detallada, ofreciendo una imagen más clara de las anomalías pulmonares y permitiendo una evaluación más completa de la extensión de la enfermedad, particularmente en casos complicados o crónicos (52).

Dado que la histoplasmosis puede imitar otras afecciones, el diagnóstico diferencial es crucial. La tuberculosis es una preocupación principal debido a los síntomas respiratorios y hallazgos radiográficos similares; distinguir entre ambos a menudo requiere una historia clínica completa y cultivos específicos. Otras infecciones fúngicas, como la coccidioidomicosis, la blastomicosis y la criptococosis, pueden presentar síntomas superpuestos. La neumonía bacteriana, especialmente la neumonía adquirida en la comunidad, puede tener presentaciones clínicas similares, lo que hace que el cultivo y las pruebas de antígenos sean vitales para la diferenciación. Además, afecciones como el linfoma o la sarcoidosis, que pueden presentarse con síntomas pulmonares y linfadenopatía, requieren una evaluación cuidadosa. Las infecciones virales, como la influenza o COVID-19, también pueden presentarse con síntomas respiratorios, lo que requiere una anamnesis precisa y pruebas para un diagnóstico preciso (53).

## Enfoque diagnóstico y uso validado de las pruebas

El diagnóstico de pacientes con histoplasmosis diseminada es relativamente accesible en laboratorios especializados en países donde la histoplasmosis es considerada un problema epidemiológico. La diseminación del *Histoplasma* puede identificarse en múltiples órganos; sin embargo, existen algunas dificultades en el diagnóstico de pacientes con compromiso del SNC debido a que las muestras se obtienen principalmente del LCR, las meninges o el tejido nervioso y para lograrlas es necesario emplear procedimientos invasivos. Se recomiendan múltiples enfoques para el diagnóstico de las diferentes formas clínicas de histoplasmosis, incluyendo pruebas de laboratorio y evaluaciones histopatológicas, micológicas y serológicas. Las imágenes radiológicas de la histoplasmosis del SNC también han sido útiles y varían desde lesiones corticales con realce en anillo hasta grandes masas o señales meníngeas realzadas. La demostración de células de levadura (principalmente intracelularmente) en muestras clínicas patológicas junto con el aislamiento de hongos en cultivos, son indudablemente indicativos de infección por histoplasmosis (37).

El diagnóstico de la histoplasmosis del SNC es un gran reto para los especialistas. Los cultivos de LCR son positivos sólo en unos pocos pacientes, y muestran un retraso en los resultados después de la presentación del cuadro clínico. Para el aislamiento del hongo en la histoplasmosis del SNC, se recomienda emplear volúmenes apropiados de LCR para facilitar el crecimiento de colonias de *Histoplasma* en un medio micológico especial después de una incubación prolongada a 28 y 37 °C. A pesar de su baja sensibilidad, el aislamiento de *H. capsulatum* en cultivos sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de histoplasmosis en el LCR o en el tejido nervioso y en pacientes asintomáticos (31). Se podrían lograr diagnósticos más rápidos detectando anticuerpos y antígenos fúngicos circulantes en el LCR, que han demostrado mayor positividad en pacientes con histoplasmosis del SNC (48).

En particular, las pruebas serológicas para detección de anticuerpos presentan restricciones asociadas a resultados falsos positivos debido a la reactividad cruzada de anticuerpos que reconocen antígenos similares o compartidos de otros patógenos, lo que ocasiona malas interpretaciones en el diagnóstico como resultado de la disminución de la especificidad de la prueba utilizada (26). Además, una limitación importante de las pruebas serológicas es su uso en muestras de pacientes cuya respuesta inmunitaria humoral se encuentra disminuida debido a condiciones inmunosupresoras por diferentes causas. En la mayoría de los casos de histoplasmosis del SNC, el



ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) se utiliza eficazmente para la detección de antígenos en muestras de orina, suero, LCR y LBA (29).

En la forma clínica de meningitis por *H. capsulatum*, se han demostrado niveles más altos de antígenos en el LCR que en muestras de suero y orina, lo que sugiere la presencia de antígenos fúngicos dentro del SNC debido a un proceso de diseminación a través de la barrera hematoencefálica. Por tanto, la histoplasmosis del SNC debe considerarse siempre en el diagnóstico diferencial de pacientes con meningitis subaguda o crónica, y se recomienda implementar la prueba ELISA para la detección de antígenos circulantes e inmunoglobulinas (principalmente isotipos G y M) en el LCR (54).

Asimismo, las pruebas de detección de antígenos de *Histoplasma* en orina han demostrado un excelente desempeño para el diagnóstico rápido de diferentes formas clínicas de histoplasmosis, lo que podría tener un impacto en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Presentan algunas ventajas sobre las pruebas moleculares, como estar disponibles comercialmente y ser fáciles de realizar, y brindar resultados muy rápidos. Hasta la fecha, se han desarrollado varios métodos basados en la técnica de reacción en cadena de la polimerasa que emplea diversos marcadores moleculares para la detección de *H. capsulatum* en diferentes muestras clínicas; sin embargo, el uso de pruebas moleculares en muestras del SNC es escaso. Los enfoques moleculares ofrecen la ventaja de alta especificidad y sensibilidad analítica, combinada con menos tiempo en proporcionar resultados que los ofrecidos por otros métodos de diagnóstico. Desafortunadamente, hasta la fecha no ha habido aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos con respecto al uso de ensayos moleculares para *H. capsulatum* aplicados directamente a muestras clínicas (55). De allí la importancia de valorar la eficacia y el rendimiento diagnóstico de estas pruebas y analizar costos, disponibilidad y oportunidad para el diagnóstico, en especial en poblaciones vulnerables.

### **Factores pronósticos en el diagnóstico de la histoplasmosis**

La histoplasmosis, incluso en individuos inmunocompetentes, implica varios factores pronósticos y resultados cruciales para un manejo y seguimiento efectivos. Comprender estos factores ayuda a los médicos a brindar una atención óptima y anticipar posibles complicaciones. Varios factores pronósticos clave influyen significativamente en los resultados de la histoplasmosis en individuos inmunocompetentes. La edad es un factor crítico, ya que los pacientes mayores generalmente

presentan tasas de mortalidad más altas. Los estudios indican que la edad media de los pacientes inmunocompetentes con histoplasmosis suele ser mayor que la de sus contrapartes inmunodeprimidas, lo que se correlaciona con una mayor gravedad y mortalidad (56). Además, la presencia de condiciones de salud subyacentes, como diabetes o enfermedad pulmonar crónica, puede afectar negativamente el pronóstico. La gravedad de la enfermedad en la presentación es otro factor pronóstico importante; aquellos que presentan dificultad respiratoria grave o requieren cuidados intensivos tienen más probabilidades de tener tasas de mortalidad más altas. También, la respuesta inicial a la terapia antimicótica es crucial para determinar los resultados. Los pacientes que responden bien al tratamiento generalmente tienen un mejor pronóstico (57).

El seguimiento a largo plazo es esencial para los pacientes que se recuperan de la histoplasmosis, ya que permite monitorear la recuperación e identificar posibles complicaciones a largo plazo. La mayoría de los pacientes muestran una mejoría significativa después de varias semanas de tratamiento, con una curación de la mucosa y tasas de recuperación que mejoran con el tiempo. Si bien el pronóstico es generalmente favorable, las tasas de recurrencia en individuos inmunocompetentes son bajas, estimadas en alrededor del 5%. Las recurrencias son más comunes en pacientes con afecciones subyacentes o inmunodeprimidos. Factores como la terapia antimicótica incompleta y la recuperación de la función inmunológica después del tratamiento, también influyen en la probabilidad de recurrencia (58).

## **Metodología**

### **Diseño del estudio**

Es un estudio con diseño analítico, transversal y retrospectivo, a partir de los diagnósticos de histoplasmosis entre el cultivo micológico y la tinción de Giemsa.

### **Población y muestra**

Al tratarse de una investigación retrospectiva, la muestra fue censal incluyendo todos los adultos hospitalizados y atendidos desde el 01 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2023. En todos los casos se cumplió el protocolo del Hospital de Infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña" del Ministerio de Salud Pública, ubicado en Guayaquil, perteneciente al Distrito D0905 en la Provincia de Guayas- Ecuador. La población estudiada en este período constó de 214 pacientes.

Se utilizaron los siguientes criterios de selección:

**Criterios de inclusión:**

Se seleccionaron sin discriminación de sexo, etnia o procedencia, adultos de 18 años de edad, con diagnóstico clínico de infección por *H.capsulatum*, inmunocompetente o inmunodeficientes, cuyos registros se encuentren completos con ambas técnicas a evaluar y con datos demográficos de interés en este estudio.

**Criterios de exclusión:**

Se excluyeron embarazadas, pacientes que en su registro tuviesen declaradas enfermedades pulmonares obstructivas de base, o con registros incompletos.

**Consideraciones éticas**

Se gestionaron documentos para la autorización respectiva para la realización del estudio ante las autoridades de las instituciones participantes, la Dirección del Hospital de Infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña" de la ciudad de Guayaquil, Provincia de Guayas- Ecuador y la Universidad Estatal del Sur de Manabí, para dar cumplimiento con lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (59).

El protocolo de esta investigación fue sometido a la consideración del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) del Instituto Superior Tecnológico Portoviejo (ITSUP) (61), dando constancia de su aprobación en el documento codificado con el N° 1723667089 de fecha 13 de noviembre de 2024, cumpliendo las normativas éticas nacionales e internacionales (60). Además, se socializó previamente ante los entes pertinentes, la importancia, la problematización y la justificación del proyecto, dando a conocer los objetivos establecidos.

**Instrumento de recolección de datos**

Al aplicar los criterios de selección se identificaron los casos en el software operativo WHOnet del Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital, se procedió a la recolección de datos, en una base de datos digital anonimizada y codificada con una numeración consecutiva, seguida del seudónimo “paciente” en sustitución del nombre y apellido del titular de la muestra y del año de la toma de muestra (1-paciente-2023), para asegurar que los datos fueran anónimos y sin ningún tipo de información personal o que identificara a los pacientes. También en esta base de datos se

incluyeron, además, de los resultados obtenidos de los parámetros necesarios para el estudio (Resultados por las pruebas de examen directo por tinción de Giemsa y cultivo micológico para *H. capsulatum*), los datos demográficos como la edad y sexo biológico.

### **Cálculo de la prevalencia de periodo:**

Se determinó la proporción de pacientes atendidos con positividad a *H. capsulatum* según cada una de las pruebas por años y durante el periodo del estudio que fue de 2015 al 2023, aplicando la fórmula siguiente:

Prevalencia: Número de casos positivos / Total de la población estudiada durante el periodo de tiempo del estudio x 100

Se realizó, además, el cálculo de las prevalencias relativas según indicadores demográficos de edad y sexo.

### **Análisis estadístico**

En el análisis de los resultados se realizó haciendo uso adecuado del programa estadístico Graph Pad Prism 8.0®. Para el análisis descriptivo, los datos fueron expresados en valores porcentuales de frecuencias relativas y absolutas, tabulados y analizados. El análisis inferencial o de asociación de las variables fue analizado con la aplicación de la prueba del Ji-cuadrado, con test exacto de Fisher para variables cualitativas. El nivel de significancia establecido fue de  $p < 0,05$ .

Indicadores estadísticos del rendimiento diagnóstico para las pruebas de cultivo micológico y examen directo por tinción de Giemsa.

Se realizó un análisis comparativo del número de casos positivos o negativos de acuerdo al método de diagnóstico utilizado, se calcularon los parámetros de rendimiento diagnóstico de valor predictivo positivo y negativo, sensibilidad y especificidad de cada método.

Para el cálculo del valor predictivo positivo y negativo y la especificidad y sensibilidad se aplicaron los criterios diagnósticos descritos por Vizcaíno-Salazar (62), considerando que:

Sensibilidad diagnóstica: Probabilidad de que una persona que sufre una enfermedad determinada tenga un resultado positivo en una prueba.

Sensibilidad:  $VP / (VP + FN)$

Especificidad diagnóstica: Probabilidad de que una persona que no sufre esta enfermedad tenga un resultado negativo de la prueba.

Especificidad:  $VN / (FP + VN)$

Valor predictivo positivo de una prueba: Probabilidad de que una persona que tenga un resultado positivo a una prueba sufra una determinada enfermedad.

Valor de predictivo positivo:  $VP / (VP + FP)$

Valor predictivo negativo de una prueba: Probabilidad de que una persona que tenga un resultado negativo de una prueba no sufra una enfermedad determinada.

Valor predictivo negativo:  $VN / (VN + FN)$ .

Eficacia de la prueba: Fracción numérica de pacientes correctamente clasificados.

$VP + VN / (VP + FP + FN + VN)$

Donde VP: Verdadero Positivo; FP: Falso Positivo; FN: Falso Negativo; VN: Verdadero Negativo.

Para expresar en porcentaje cada uno de estos parámetros se multiplica por 100.

## Resultados

Para calcular la prevalencia de la infección por *Histoplasma capsulatum* en los pacientes atendidos en el Hospital de Infectología en el periodo 2015-2023, correspondiente al primer objetivo específico, se seleccionaron bajo los criterios de inclusión y exclusión del estudio, 214 registros de pacientes, que cumplían con dichos criterios. El rango etario de la población analizada se ubicó entre 19 a 75 años y la mayoría de los pacientes fueron de sexo masculino (79,9%). Se calculó la prevalencia total de la infección por *Histoplasma capsulatum* en los pacientes por año y durante el periodo 2015-2023 por técnica diagnóstica, según lo siguiente:

Prevalencia: Número de casos positivos a *Histoplasma capsulatum*/Total de pacientes en el periodo de tiempo del estudio x 100, sustituyendo:

Prevalencia de *Histoplasma capsulatum* con el método directo de tinción con Giemsa:  $53/214 \times 100 = 25,0 \%$

Prevalencia de *Histoplasma capsulatum* con cultivo micológico:  $208/214 \times 100 = 97,0 \%$

Fue evidente que una prevalencia mayor al 88% en todos los años del estudio y con respecto al método directo de tinción con Giemsa, encontrándose una prevalencia total en el periodo según la técnica de cultivo micológico de 97,0%, significativamente más alta ( $p < 0,0001$ ) que la prevalencia encontrada con la tinción de Giemsa de 25,0% (Tabla 1).

**Tabla 1:** Prevalencia de la infección por *Histoplasma capsulatum* en los pacientes atendidos en el Hospital de Infectología de Guayaquil en el periodo 2015-2023 según el método directo de tinción con Giemsa y cultivo micológico.

Año	Método directo de tinción con Giemsa con Cultivo micológico				Total de la población en el año	
	n	%	n	%	n	%
2015	3	38,0	7	88,0	8	3,7
2016	4	25,0	16	100	16	7,5
2017	0	-	10	100	10	4,7
2018	4	19,0	20	95,0	21	9,8
2019	2	25,0	8	100	8	3,7
2020	22	47,0	45	96,0	47	22,0
2021	11	38,0	28	97,0	29	13,5
2022	3	7,0	41	97,0	42	19,6
2023	4	12,0	33	100	33	15,4
Prevalencia en el periodo	53	25,0	208	97,0*	214	100

\* $p < 0,0001$  con respecto al método directo de tinción con Giemsa

Al desglosar la positividad encontrada con el método directo de tinción con Giemsa según la edad y sexo de los pacientes, fue evidente un predominio significativo ( $p < 0,0001$ ) del grupo de sexo masculino al comparar con el grupo de las féminas. Al comparar por grupos de edad en las féminas, no se observaron diferencias por edad y la mayor frecuencia se encontró en el grupo etario de 39-59 años con 62,5%; mientras que en los hombres el rango de 18-37 años fue significativamente diferente ( $p < 0,001$ ) y más alta la positividad de 71,0% al compararlo con el grupo de 38-59 años y en el total analizado, respectivamente (Tabla 2).

**Tabla 2:** Positividad a *Histoplasma capsulatum* con el Método directo de tinción con Giemsa según el sexo y la edad de los pacientes atendidos en el Hospital de Infectología en el periodo 2015-2023.

Grupos de edad (años)	Femenino		Masculino		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
18-37	3	37,0	32	71,0**	35	66,0**
38-59	5	63,0	13	29,0	18	34,0
60-75	-	-	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>	8	15,0	45	85,0*	53	100

\* $p < 0,0001$  al comparar con la población femenina. \*\*\* $p < 0,001$  con respecto al grupo

de 38-59 años y en el total analizado, respectivamente.

Con respecto a la positividad encontrada con el cultivo micológico según la edad y sexo de los pacientes, también se observaron diferencias significativas ( $p < 0,0001$ ) entre la prevalencia en la población de sexo masculino con respecto a la femenina. Al comparar por grupos de edad en las mujeres no se encontraron diferencias estadísticas, considerándose una distribución homogénea de la positividad observada en los grupos por edad de esta población; mientras que en los hombres el grupo de 18-37 años con 67% y 62,0% fue significativamente ( $p < 0,0001$ ) de mayor prevalencia que el resto de las edades en esa misma población y en el total analizado, respectivamente (Tabla 3).

**Tabla 3:** Positividad al *Histoplasma capsulatum* con cultivo micológico según el sexo y la edad de los pacientes atendidos en el Hospital de Infectología en el periodo 2015-2023.

Grupos de edad (años)	Femenino		Masculino		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
18-37	18	42,0	111	67,0**	129	62,0**
38-59	23	53,0	50	30,0	73	35,0
60-75	2	5,0	4	3,0	6	3,0
<b>TOTAL</b>	43	21,0	165	79,0*	208	100

\* $p < 0,0001$  al comparar con el total de la población femenina. \*\* $p < 0,0001$  con respecto al resto de los grupos etarios dentro del grupo masculino y en el total analizado.

Para demostrar la especificidad y sensibilidad diagnóstica del método directo de tinción con Giemsa, correspondiente al segundo objetivo específico de la investigación, se establecieron los criterios de positividad y negatividad de cada prueba en la infección por *H. capsulatum* en pacientes del Hospital de Infectología de Guayaquil durante el período 2015-2023, demostrándose que del total de 214 muestras, 46 resultados fueron verdadero positivo (VP) por el método directo de tinción con Giemsa, al ser positivas también por cultivo micológico; 7 pruebas resultaron falso positivo (FP) al ser positivo con el método directo de tinción con Giemsa, pero negativos en el cultivo micológico; 161 resultados fueron falsos negativos (FN) al ser negativos en ambas pruebas, no encontrándose casos de verdadero negativo (VN). Una vez establecidos los criterios se aplicaron

las fórmulas para el cálculo de la sensibilidad y especificidad de la prueba, resumidos en la Tabla 4, según lo siguiente:

Sensibilidad:  $VP / (VP + FN)$ , sustituyendo:

$$S: 46 / (46 + 161) = 46 / 207 = 0,22 \times 100 = 22\%$$

Especificidad:  $VN / (FP + VN)$ , sustituyendo:

$$0 / (7 + 0) = 0 / 7 = 0 \times 100 = 0\%$$

**Tabla 4:** Sensibilidad y especificidad diagnóstica del método directo de tinción con Giemsa en la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes del Hospital de Infectología de Guayaquil durante el período 2015-2023.

<b>Método directo de tinción con Giemsa</b>			
<b>Resultado</b>	<b>n</b>	<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>Especificidad (%)</b>
Verdadero Positivo	46	22	0
Falso Positivo	7		
Verdadero Negativo	0		
Falso Negativo	161		
Total	214		

En cuanto a la sensibilidad y especificidad diagnósticas del cultivo micológico, para dar respuesta al tercer objetivo específico de la investigación, se calcularon, asimismo, los criterios de positividad y negatividad de la prueba en la infección por *H. capsulatum* en pacientes del Hospital de Infectología de Guayaquil durante el período 2015-2023, evidenciándose del total de 214 muestras, 208 resultados de cultivo micológico fueron VP y 6 VN, no encontrándose FP ni FN. La sensibilidad y especificidad resultante fue de 100% (Tabla 5), según los siguientes cálculos:

Sensibilidad:  $VP / (VP + FN)$ , sustituyendo:

$$S: 208 / (208 + 0) = 1 \times 100 = 100\%$$

Especificidad:  $VN / (FP + VN)$ , sustituyendo:

$$6 / (0 + 6) = 6 / 6 = 1 \times 100 = 100\%$$

**Tabla 5:** Sensibilidad y especificidad diagnóstica del cultivo micológico en la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes del Hospital de Infectología de Guayaquil durante el período 2015-2023.

<b>Cultivo micológico</b>			
<b>Resultado</b>	<b>n</b>	<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>Especificidad (%)</b>
Verdadero Positivo	208	100	100



Falso Positivo	0
Verdadero Negativo	6
Falso Negativo	0
Total	214

Para comparar la exactitud diagnóstica de los métodos de identificación de *Histoplasma capsulatum*, evaluados en la presente investigación en base a la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y eficacia de la prueba obtenidos durante el periodo del estudio dando cumplimiento al cuarto objetivo específico. Los resultados se calcularon según lo siguiente:

Método directo de tinción con Giemsa:

Valor de predictivo positivo:  $VP / (VP + FP)$ , sustituyendo:

$$46 / (46+7) = 46/53 = 0,86 \times 100 = 86,0\%$$

Valor predictivo negativo:  $VN / (VN + FN)$ , sustituyendo:

$$0 / (0+161) = 0 \times 100 = 0\%$$

Eficacia de la prueba:  $VP + VN / (VP + FP + FN + VN)$ , sustituyendo:

$$46+0 / (46+7+161+0) = 0,21 \times 100 = 21,0\%$$

Cultivo micológico:

Valor de predictivo positivo:  $VP / (VP + FP)$ , sustituyendo:

$$208 / (208+0) = 1 \times 100 = 100\%$$

Valor predictivo negativo:  $VN / (VN + FN)$ , sustituyendo:

$$6 / (6+0) = 1 \times 100 = 100\%$$

Eficacia de la prueba:  $VP + VN / (VP + FP + FN + VN)$ , sustituyendo:

$$208+6 / (208+0+0+6) = 1 \times 100 = 100\%$$

Estos hallazgos permitieron evidenciar un 100% de rendimiento diagnóstico en todos los parámetros evaluados para el cultivo micológico ( $p < 0,0001$ ) al comparar con el método directo de tinción con Giemsa. Los parámetros de especificidad y valor predictivo negativo del método directo de tinción con Giemsa fueron de 0%, arrojando una eficacia del test de solo 21% (Tabla 6).

**Tabla 6:** Comparación del rendimiento del método directo de tinción con Giemsa y el cultivo micológico en el diagnóstico de la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes del Hospital de Infectología de Guayaquil durante el período 2015-2023.

<i>Prueba</i>	<i>Sensibilidad (%)</i>	<i>Especificidad (%)</i>	<i>Valor Predictivo positivo (%)</i>	<i>Valor Predictivo negativo (%)</i>	<i>Eficacia del test (%)</i>
<i>Método directo de tinción con Giemsa</i>	22,0	0	86,0	0	21,0
<i>Cultivo micológico</i>	100,0*	100,0*	100,0**	100,0*	100,0*

$\chi^2$ : \* $p < 0,0001$ ; \*\* $p < 0,003$

## Discusión

La enfermedad fúngica ha representado históricamente un desafío diagnóstico debido a sus presentaciones clínicas a menudo no específicas, su relativa frecuencia y su dependencia de técnicas insensibles y poco efectivas en su rendimiento. El objetivo general del presente estudio fue evaluar la prevalencia de *Histoplasma capsulatum* y la eficacia de las pruebas diagnósticas en pacientes del Hospital de Infectología en el periodo 2015- 2023, calculándose la prevalencia total y relativa a la edad y sexo de estos pacientes con el uso del método directo de tinción con Giemsa y el cultivo micológico, como técnicas diagnósticas ensayadas. A este respecto, se observó una gran diferencia entre la prevalencia de *H. capsulatum* en el periodo evaluado, utilizando el método directo con tinción de Giemsa (24,8 %) y el cultivo micológico (97,0%), en concordancia a los resultados en cuanto a la exactitud diagnóstica, donde fue evidente la superioridad en el rendimiento del cultivo micológico con relación a la tinción directa con Giemsa, confirmándose lo esperado según la hipótesis del estudio.

La histoplasmosis, causada por el hongo *Histoplasma capsulatum*, es una micosis sistémica de distribución mundial que es más prevalente en las Américas (63). América Latina es la región con mayor número de casos, incluido Ecuador, pero la epidemiología real de la enfermedad aún es desconocida y subestimada (23, 64). En el presente estudio, tomando en cuenta los resultados positivos por cultivo micológico, la técnica de mayor rendimiento diagnóstico, la prevalencia de *Histoplasma capsulatum* en el grupo de pacientes atendidos en el Hospital de Infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña" ubicado en la ciudad de Guayaquil de la Provincia de Guayas en Ecuador, fue mayor de 95,0% a excepción del año 2015 que fue de 88,0%, alcanzando un 97,0% en todo el periodo del estudio. No obstante, es válido resaltar que en la búsqueda de una

interpretación correcta de estos resultados y tomando en cuenta que no fue un criterio de selección la condición inmunológica del paciente, al revisar los registros de los mismos se evidenció que en su mayoría (95%) eran pacientes inmunodeprimidos, con VIH avanzado o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Está descrito que los pacientes inmunodeprimidos, los receptores de trasplantes y aquellos con enfermedades respiratorias agudas o crónicas tienen un mayor riesgo de infecciones por *H. capsulatum*, de hecho, es una infección oportunista que afecta a pacientes con VIH (65). Según la OMS hay 38,4 millones de PVVIH, y la histoplasmosis diseminada es la infección más frecuente que define el SIDA y la principal causa de muerte. La mortalidad se acerca al 50%, especialmente en aquellos con manifestaciones graves (66). En Nigeria en un estudio reciente en 988 PVVIH reclutadas, 76 (7,7%) fueron positivos a *H. capsulatum* (67). Esta prevalencia es nueve veces más baja que la obtenida en el presente estudio, pero fueron pacientes que en su mayoría (70,0%) se constató haber recibido previamente tratamiento antirretroviral; aspecto que no fue posible evaluar en esta investigación. Asimismo, en un estudio observacional en El Salvador y Guatemala se describe en un grupo de 160 PVVIH un 60% de positividad para *H. capsulatum* confirmándose como una condición que representa el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta micosis (10).

La histoplasmosis es una enfermedad distribuida globalmente con regiones endémicas en cada continente, aunque se asocia principalmente con las Américas. La enfermedad es más prevalente en América del Norte en el medio oeste y sureste de los Estados Unidos, particularmente en los valles de Ohio y Mississippi. Se encuentra más comúnmente en América Latina en Venezuela, Ecuador, Brasil, Paraguay, Uruguay y Argentina (17). Dentro de Brasil, las áreas endémicas se encuentran principalmente en las regiones del medio oeste y sureste, donde las tasas de prevalencia varían de 4,4% a 63,1% y 3,0% a 93,2%, respectivamente (40).

Un aspecto a tomar en cuenta al momento de contrastar los resultados en cuanto a prevalencia de *H. capsulatum*, es que la histoplasmosis es una enfermedad desatendida en muchos países, a menudo se diagnostica erróneamente como tuberculosis (TB) y en su mayoría se refieren a reportes de casos clínicos o pequeños brotes. Dado que la histoplasmosis suele ser autolimitada, no causar síntomas o causar síntomas leves, aunque en ocasiones, puede producirse un síndrome grave (dependen del tamaño del inóculo y del estado inmunológico del paciente/condiciones

subyacentes). La infección puede imitar otras enfermedades y el riesgo epidemiológico de exposición es un indicio importante para aumentar el índice de sospecha (68).

En Ecuador no existe registro oficial de casos de histoplasmosis a pesar de ser considerada una micosis endémica en la zona, donde se han reportado casos en personas inmunocompetentes, demostrando la ocurrencia de infecciones pulmonares, hepáticas, cutáneas, de médula ósea, intestinales y diseminadas (23, 33, 69, 70), también en pacientes con VIH/SIDA (71, 72). Se ha diagnosticado a ecuatorianos en países europeos (6), y en turistas chilenos y europeos que visitaron Ecuador (55). Adicionalmente, se han reportado casos en áreas no tropicales (73). Esta investigación podría considerarse pionera en describir la prevalencia de *H. capsulatum* en los últimos ocho años en un grupo de 214 pacientes ecuatorianos, donde se observó que la población masculina predominó sobre la femenina y el grupo etario más afectado fue el de los jóvenes y adultos medios de 18 a 37 años de edad, donde se ubicaron los porcentajes más altos de positividad con ambas pruebas ensayadas. Estos resultados se explican aún más teniendo en cuenta que la prevalencia de VIH en la población general, es mayor en las provincias de Guayas y Los Ríos (74); también, la casuística en Ecuador es de tipo concentrada, en grupos de población clave, con prevalencia más alta en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y mujeres transfemeninas (MTF) (75).

El aislamiento de *H. capsulatum* a partir de muestras clínicas sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la histoplasmosis. En el laboratorio de microbiología, *H. capsulatum* se puede identificar en cultivo después de que la muestra se inocula en un medio apropiado y se incuba lo suficiente para permitir el crecimiento del hongo o mediante tinción y microscopía directa en muestras de tejido y fluidos corporales (16, 63). Las pruebas de laboratorio convencionales para diagnosticar la histoplasmosis, como el cultivo y el estudio directo con tinciones, se recomiendan de rutina según las pautas nacionales en diversos países, este es el caso del Ecuador, por lo que se seleccionaron como pruebas, siguiendo el protocolo de la institución donde se realizó el diagnóstico. Los resultados de la evaluación permitieron evidenciar una diferencia importante entre la sensibilidad y especificidad del método directo de tinción con Giemsa (S:22% y E:0%) y el cultivo micológico (S y E: 100%) en la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes del Hospital de Infectología durante el período 2015-2023.

Los métodos de diagnóstico clásicos no son tan precisos como se desearía, en este caso, la tinción con Giemsa resultó nula en la especificidad, es decir con ninguna o muy poca capacidad para

diferenciar un resultado verdadero negativo. Sin embargo, es importante acotar que se han referido desventajas del cultivo micológico, que en este estudio fue de eficacia diagnóstica excelente al alcanzar 100% en todos los parámetros de rendimiento evaluados, pero es innegable que la capacidad debe acompañarse de la oportunidad diagnóstica y valoración de costos. García-Martín y col. (76) describen que el cultivo micológico para *H. capsulatum* plantea un riesgo infeccioso y debe manipularse en un laboratorio con equipo e instalaciones de bioseguridad de nivel 3 con infraestructura específica y de relativo alto costo, asimismo se ha referido la incubación prolongada (hasta 4 semanas) y la tasa de conversión de la fase micelial a la fase de levadura por su naturaleza dimórfica es baja. Los macroconidios tuberculados son muy sugestivos de *H. capsulatum*, pero otros hongos, incluidas las especies de *Sepedonium*, también pueden producir tales estructuras; por lo tanto, se necesita una prueba más específica antes de hacer un diagnóstico definitivo de histoplasmosis (77).

Diversos estudios sostienen que la sensibilidad de los cultivos para la detección de *H. capsulatum* depende de la manifestación clínica (pulmonar versus diseminada), el estado neto de inmunidad del huésped y la carga de la enfermedad. Los pacientes con histoplasmosis diseminada tienen una tasa más alta de cultivos positivos (74%) que los pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda (42%). En pacientes con VIH/SIDA, los cultivos respiratorios pueden ser positivos hasta en un 90%, mientras que los hemocultivos pueden ser positivos hasta en un 50% (78).

El cultivo sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de la mayoría de las micosis endémicas, pero este método no es ideal por varias razones. En primer lugar, la naturaleza fastidiosa y de crecimiento lento de hongos térmicamente dimórficos (TDF) como el *H. capsulatum* lo convierte en un proceso que requiere mucho tiempo y trabajo, retrasa el diagnóstico y el inicio del tratamiento. Además, algunas características morfológicas se superponen considerablemente entre los diferentes géneros de TDF, por lo que el diagnóstico basado en el cultivo implica la observación subjetiva de diferencias sutiles en la morfología de las colonias y las características de esporulación, que es una de las razones por las que requiere personal bien capacitado. También, el cultivo puede ser confuso debido a las contaminaciones, y las características fenotípicas pueden variar según el medio, lo que conduce a identificaciones erróneas y, en última instancia, a la prescripción de medicamentos innecesarios, causando toxicidad y resistencia en los pacientes y en algunos casos puede ser fatal (79).

Los hallazgos presentados en este estudio fortalecen las iniciativas actuales de investigación y políticas de acción en países de América Latina, partiendo del hecho de que América contiene un grupo diverso de hongos endémicos que incluye los géneros *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Emergomyces*, *Histoplasma* y *Paracoccidioides*. Donde la mayoría son notables por su capacidad de causar enfermedad en personas con sistemas inmunes debilitados, así como en individuos sanos, por lo que las áreas endémicas deben revisarse debido a la expansión de los territorios urbanos y una amplia gama de cambios en el medio ambiente, incluido el cambio climático. Se ha observado un aumento en los informes de casos de enfermedades fúngicas endémicas, incluso en áreas que anteriormente no se consideraban endémicas. Otros factores como el mayor uso de agentes inmunosupresores e incluso la dinámica en la migración humana están redefiniendo el papel de los patógenos fúngicos en todo el mundo (18, 80). Además, la utilidad limitada de los métodos de diagnóstico clásicos, la inaccesibilidad a enfoques moleculares confiables en la mayoría de las áreas endémicas y la falta de sospecha clínica fuera de estas regiones, ha llevado a un aumento en la conciencia sobre estas enfermedades (81). En la primera Reunión Internacional sobre Micosis Endémicas de las Américas (IMEMA) (30), se realizó un análisis regional, agrupándose en nueve regiones (de las cuales Ecuador formó parte de la región 5, denominada Andes del Norte junto a Colombia, Perú y Venezuela); y un análisis fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas (FODA) en cuanto a la disponibilidad de diagnóstico y tratamiento. Todos los territorios informaron la disponibilidad de examen microscópico y cultivo de hongos en al menos un servicio de laboratorio para el diagnóstico de rutina de los pacientes. Sin embargo, coincidiendo con los hallazgos documentados anteriormente, un estudio brasilero reciente, demostró la importancia de contar con pruebas diagnósticas específicas y sensibles para aumentar la probabilidad de diagnóstico oportuno. El estudio incluyó 31 casos de histoplasmosis diseminada, que representó una incidencia general de 12 casos nuevos/1000 PVVIH hospitalizados. En el primer período (2010-2016), se diagnosticaron 15 casos en 7 años, una tasa de 8/1000 hospitalizaciones. Después de implementar pruebas más sensibles y una mejor capacitación del personal, se diagnosticaron 16 casos en solo 3 años (2017-2019), una tasa de 24/1000 hospitalizaciones, lo que representó un aumento sustancial (82). Un hecho a destacar en investigaciones como la presente, de innegable valor epidemiológico y de aporte a una problemática de interés mundial, donde se observa una alta y sostenida prevalencia de histoplasmosis ubicada en un rango de 88-100% en un grupo de pacientes ecuatorianos y donde

conjuntamente se evalúa el rendimiento de las técnicas diagnósticas, evidenciándose la solidez y confiabilidad del cultivo micológico en el diagnóstico de histoplasmosis, sin embargo, asimismo, la necesidad de implementar otras técnicas de tanta precisión y eficacia como el cultivo, pero más rápidas, que disminuyan las desventajas que se describen en estos. En este análisis está claro que el diagnóstico de micosis ha progresado en los últimos años, siendo el diagnóstico de histoplasmosis el que tuvo mayores avances y al cual se está fortaleciendo, especialmente a las iniciativas locales y nacionales ante un contexto de escasez. Adicionalmente, es bien sabido que la implementación de pruebas rápidas y de alta precisión tiene un impacto significativo en la detección de los casos y la reducción de la mortalidad (83).

En este contexto, se consideró una limitación del presente estudio no haber incluido los factores de riesgo de los pacientes, que como se ha evidenciado, son importantes para la interpretación correcta e integral de los resultados; sin embargo al ser un estudio pionero, en un grupo importante de pacientes ecuatorianos, se sientan las bases para investigaciones futuras las cuales se recomiendan sean prospectivas, a fin de evitar limitaciones y evitar sesgos, incluir los factores intervinientes como la caracterización clínica del paciente, su condición inmunológica y enfermedades subyacentes, así como el tipo de muestra. Una evidencia reciente demostró en los pacientes con COVID-19 un mayor riesgo de infecciones fúngicas invasivas como la producida por *Histoplasma capsulatum*, que aumentaron la morbilidad y la mortalidad en áreas endémicas que tienen empeoramiento de la función respiratoria o sepsis, incluso si no tenían factores de riesgo clásicos para la histoplasmosis, como el VIH/SIDA (84). Teniendo en cuenta este escenario, son muchas las aristas que se recomiendan para investigaciones futuras, a partir de la presente.

En esta investigación se puso en evidencia el bajo rendimiento diagnóstico del método directo de tinción con Giemsa en el diagnóstico de la histoplasmosis con 22% de sensibilidad y 0% de especificidad, 86% de valor predictivo positivo y una eficacia de solo 21%, lo que demuestra la necesidad de sustituir e implementar pruebas de detección de antígenos, las cuales en investigaciones recientes han demostrado un excelente rendimiento y rapidez en el diagnóstico (11, 14). Un estudio donde evaluaron el desempeño comparativo y vigilancia de laboratorio de PVVIH en cuatro hospitales de Panamá, Honduras y Nicaragua, mediante la detección de antígenos de *Histoplasma* en orina y de antígenos de *Cryptococcus* en muestras de suero y líquido cefalorraquídeo en 4.453 PVVIH con sospecha clínica. 20% fueron positivos para *Histoplasma* y 11% para *Cryptococcus*. Se muestra cómo la implementación de pruebas de diagnóstico rápido

impactó en la detección de casos y fue útil para la atención de personas con VIH avanzado. El diagnóstico rápido y preciso podría reducir la mortalidad asociada con histoplasmosis y criptococosis en PVVIH (85). Asimismo, Sekar y col. (86) determinaron que las personas con enfermedad avanzada por VIH, los pacientes hospitalizados y las personas sintomáticas podrían beneficiarse de un enfoque sistemático para la detección temprana de la histoplasmosis mediante pruebas de antígenos en orina.

Vale mencionar, entre otras alternativas diagnósticas que también se han establecido con éxito en laboratorios, en su mayoría de referencia e investigación para micosis, los ensayos cuantitativos moleculares basados en la reacción en cadena de la polimerasa o qPCR multiplex en tiempo real basado en sonda TaqMan para cuatro hongos filamentosos clínicamente importantes, incluyendo *Histoplasma capsulatum*, con alta sensibilidad y especificidad, que muestra un potencial prometedor para el diagnóstico rápido y preciso contra la infección por hongos, pero estas alternativas resultan más costosas y requieren de mayor equipamiento e infraestructura (87).

En conclusión, los pacientes inmunodeprimidos, los receptores de trasplantes y aquellos con enfermedades respiratorias agudas o crónicas tienen un mayor riesgo de infecciones fúngicas invasivas. Aunque el sistema público nacional garantiza el acceso universal a la atención médica para todos los ciudadanos, se sabe poco sobre la calidad de los instrumentos de diagnóstico y tratamiento disponibles para las infecciones fúngicas invasivas en el país. Hay que destacar varias reflexiones en un tema de tanta relevancia en salud pública y desde una perspectiva endémica en Ecuador bajo las condiciones actuales, una de ellas es aumentar la conciencia de la posibilidad de coinfecciones fúngicas esencial para reducir los retrasos en el diagnóstico y el tratamiento y prevenir enfermedades graves y la muerte por estas infecciones. Promover entre otras medidas, la capacitación del personal de la salud, no solo en diagnóstico de laboratorio, sino también del personal médico que debe orientar el diagnóstico clínico integral y diferencial de la histoplasmosis. A estas necesidades expuestas, se recomienda que se planteen programas gubernamentales, para conseguir que todas estas iniciativas sean viables en el largo plazo, lo que resalta la importancia de la inclusión de las enfermedades fúngicas en los programas de salud pública, así como su notificación obligatoria, que será esencial para el fortalecimiento de los programas y la estimación de la carga de estas enfermedades en especial en las zonas endémicas como Ecuador. Las micosis endémicas sistémicas rara vez son declaradas obligatoriamente por las políticas de salud pública. Solo en países como Canadá, Estados Unidos, Guatemala y en Nicaragua, la histoplasmosis es una



enfermedad declarable. Otros como Argentina han incorporado la coccidioidomicosis como una enfermedad declarable (88). Sería un buen comienzo su implementación en Ecuador.

## **Conclusiones**

La prevalencia de la infección por *Histoplasma capsulatum* en los pacientes atendidos en el Hospital de Infectología en el periodo 2015-2023 con la técnica de cultivo micológico fue superior a 88,0% en todos los años del estudio con una prevalencia total en el periodo de 97,0%, significativamente más alta que la encontrada con la tinción de Giemsa de 25,0%, la positividad fue mayor en la población de sexo masculino y jóvenes y adultos medios.

La especificidad y sensibilidad del método directo de tinción con Giemsa fue baja, mientras que ambos parámetros resultaron máximos y óptimos con el cultivo micológico para la identificación del *Histoplasma capsulatum* en los pacientes en el periodo de estudio.

La eficacia del cultivo micológico fue superior al método directo de tinción con Giemsa en la detección de la infección por *Histoplasma capsulatum* en los pacientes, en base a la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo, y la eficacia del ensayo comparable con los obtenidos en países de alta endemicidad para esta infección.

## **Recomendaciones**

Los hallazgos enfatizan la importancia de realizar pruebas sensibles y específicas como el cultivo micológico, pero más rápidas y oportunas, comprobadas con estudios locales que permitan minimizar el riesgo de gravedad y mortalidad en los pacientes, independiente de su estado inmunológico.

Realizar estudios prospectivos que evalúen las tendencias de la prevalencia, los factores de riesgo o subyacentes en los pacientes y el costo-beneficio con el uso de cada prueba, de ser posible en diferentes centros de salud, que permitan valorar la capacidad diagnóstica en el Ecuador, como zona endémica de histoplasmosis y nutrir la epidemiología local poco conocida.

Promover la incorporación de la histoplasmosis como enfermedad de notificación obligatoria en el sistema de vigilancia epidemiológica de salud en el Ecuador, de manera que se de sostenibilidad a los programas y se revise su funcionalidad periódicamente, a fin de sentar las bases para mejoras futuras.

Una mayor divulgación, concientización y capacitación en el personal de salud, de los aspectos relacionados al diagnóstico de laboratorio y clínico integral de la histoplasmosis, las vías y formas de cómo se transmite la infección, los factores predisponentes o de riesgo y las medidas de prevención.

## Referencias

1. Benedict K, Mody RK. Epidemiology of Histoplasmosis Outbreaks, United States, 1938-2013. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(3):370-8. doi: 10.3201/eid2203.151117. PMID: 26890817; PMCID: PMC4766901.
2. Rodrigues AM, Beale MA, Hagen F, Fisher MC, Terra PPD, de Hoog S, et al. The global epidemiology of emerging *Histoplasma* species in recent years. *Stud Mycol.* 2020; 97:100095. doi: 10.1016/j.simyco.2020.02.001. PMID: 33335607; PMCID: PMC7714791.
3. Bahr NC, Antinori S, Wheat LJ, Sarosi GA. Histoplasmosis infections worldwide: thinking outside of the Ohio River valley. *Curr Trop Med Rep.* 2015; 2(2):70-80. doi: 10.1007/s40475-015-0044-0. PMID: 26279969; PMCID: PMC4535725.
4. Taylor ML, Reyes-Montes MDR, Estrada-Bárceñas DA, Zancopé-Oliveira RM, Rodríguez-Arellanes G, Ramírez JA. Considerations about the Geographic Distribution of *Histoplasma* Species. *Appl Environ Microbiol.* 2022; 88(7): e0201021. doi: 10.1128/aem.02010-21. PMID: 35262368; PMCID: PMC9004366.
5. Mittal J, Ponce MG, Gendlina I, Nosanchuk JD. *Histoplasma Capsulatum*: Mechanisms for Pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2019; 422:157-191. doi: 10.1007/82\_2018\_114. PMID: 30043340; PMCID: PMC7212190.
6. Araúz AB, Papineni P. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2021; 35(2):471-491. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.011. PMID: 34016287.
7. World Health Organization fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action [Internet]. [citado 22 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240060241>
8. Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH [Internet]. Washington (DC): Organización Panamericana de la Salud; 2020 [citado 10 de julio de 2023]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587209/>

9. Sahaza JH, Rodríguez-Arellanez G, Canteros CE, Reyes-Montes MDR, Taylor ML. Thermotolerance of *Histoplasma capsulatum* at 40 °C predominates among clinical isolates from different Latin American regions. *Braz J Infect Dis.* 2020;24(1):44-50. doi: 10.1016/j.bjid.2019.12.007. PMID: 31987782; PMCID: PMC9392019.
10. Forno D, Samayoa B, Medina N, Arathoon E, Mejia CR, Gordillo R, et al. Diagnosis of fungal opportunistic infections in people living with HIV from Guatemala and El Salvador. *Mycoses.* 2021;64(12):1563-1570. doi: 10.1111/myc.13368. PMID: 34536307; PMCID: PMC8781144.
11. Cáceres DH, Gómez BL, Tobón ÁM, Restrepo Á, Chiller T, Lindsley MD, et al. Tackling Histoplasmosis Infection in People Living with HIV from Latin America: From Diagnostic Strategy to Public Health Solutions. *J Fungi Basel Switz.* 2023;9(5):558. doi: 10.3390/jof9050558. PMID: 37233269; PMCID: PMC10218911.
12. Rajasingham R, Medina N, Mousquer GT, Caceres DH, Jordan A, Nacher M, et al. Cost-effectiveness evaluation of routine histoplasmosis screening among people living with advanced HIV disease in Latin America and the Caribbean. *PLOS Glob Public Health.* 2023;3(8):e0001861.
13. Kuate MPN, Ekeng BE, Kwizera R, Mandengue C, Bongomin F. Histoplasmosis overlapping with HIV and tuberculosis in sub-Saharan Africa: challenges and research priorities. *Ther Adv Infect Dis.* 2021; 8:20499361211008675. doi: 10.1177/20499361211008675. PMID: 33889408; PMCID: PMC8040546.
14. Puerta-Arias JD, Isaza Agudelo JP, Naranjo Preciado TW. Identification and production of novel potential pathogen-specific biomarkers for diagnosis of histoplasmosis. *Microbiol Spectr.* 2023;11(6): e0093923. doi: 10.1128/spectrum.00939-23. PMID: 37882565; PMCID: PMC10714873.
15. Global Action for Fungal Infections (GAFFI). Informe anual. 2021. Disponible en: <https://gaffi.org/gaffi-s-annual-report-outlines-its-new-strategy-access-to-diagnostics-and-antifungals-the-centerpiece-of-its-efforts/>, <https://gaffi.org/gaffi-s-annual-report-outlines-its-new-strategy-access-to-diagnostics-and-antifungals-the-centerpiece-of-its-efforts/>

16. Krishnan G, Power M, Bariola JR, Dare R. Comparison of indirect fungal diagnostic tests in patients with proven Histoplasmosis. *Open Forum Infect Dis.* 2022; 9(11): ofac609. doi: 10.1093/ofid/ofac609. PMID: 36447609; PMCID: PMC9697584.
17. Marin E, Messina FA, Romero M, Arechavala A, Negroni R, Depardo R, et al. Evaluation of an enzyme immunoassay technique on detecting urinary *Histoplasma capsulatum* antigen in the diagnosis of disseminated histoplasmosis in Argentina. *Medicina (B Aires).* 2023; 83(6):863-874. English. PMID: 38117705.
18. Thompson GR, Pasqualotto AC. Endemic mycoses: Expansion of traditional geographic ranges and pitfalls in management. *Mycoses.* 2021; 64(9):989-992. doi: 10.1111/myc.13326. PMID: 34036653.
19. Chen L, Hu D, Zhang C, Wu T, Cheng X, Hagen F, Zhu H, Deng S. Histoplasmosis: An epidemiological and clinical update in China, review and a case report. *Mycology.* 2023;15(1):101-109. doi: 10.1080/21501203.2023.2259934. PMID: 38558846; PMCID: PMC10976997.
20. Williams SL, Smith DJ, Benedict K, Ahlers JR, Austin C, Birn R, et al. Surveillance for Coccidioidomycosis, Histoplasmosis, and Blastomycosis During the COVID-19 Pandemic - United States, 2019-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024; 73(11):239-244. doi: 10.15585/mmwr.mm7311a2. PMID: 38512795; PMCID: PMC10967682.
21. Potosí JA, Gutiérrez YM, González FE. The relevance of clinical and epidemiological correlation in the early diagnosis of histoplasmosis: report of two clinical cases in Popayán, Colombia. *Biomedica.* 2023; 43(Sp. 1):20-31. English, Spanish. doi: 10.7705/biomedica.6782. PMID: 37721919; PMCID: PMC10584038.
22. Rodríguez-Vargas C, Alastruey-Izquierdo A, Denning DW, Belén Araúz A. Estimated burden of fungal infections in Panama. *J Mycol Med.* 2024; 34(1):101466. doi: 10.1016/j.mycmed.2024.101466. PMID: 38382172.
23. Calvopiña M, Toro M, Bastidas-Caldes C, Vasco-Julio D, Muñoz G. A Fatal Case of Disseminated Histoplasmosis by *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* Misdiagnosed as Visceral Leishmaniasis-Molecular Diagnosis and Identification. *Pathogens.* 2023; 12(9):1112. doi: 10.3390/pathogens12091112. PMID: 37764920; PMCID: PMC10538155.

24. Azar MM, Hage CA. Clinical Perspectives in the Diagnosis and Management of Histoplasmosis. *Clin Chest Med.* 2017; 38(3):403-415. doi: 10.1016/j.ccm.2017.04.004. PMID: 28797485.
25. Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH. Washington (DC): Organización Panamericana de la Salud; 2020. RECOMENDACIONES CLAVE, FUNDAMENTO Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587217/>
26. Caceres DH, Knuth M, Derado G, Lindsley MD. Diagnosis of Progressive Disseminated Histoplasmosis in Advanced HIV: A Meta-Analysis of Assay Analytical Performance. *J Fungi (Basel).* 2019; 5(3):76. doi: 10.3390/jof5030076. PMID: 31426618; PMCID: PMC6787751.
27. Caceres DH, Gómez BL, Tobón ÁM, Restrepo Á, Chiller T, Lindsley MD, Meis JF, Verweij PE. Tackling Histoplasmosis Infection in People Living with HIV from Latin America: From Diagnostic Strategy to Public Health Solutions. *J Fungi (Basel).* 2023;9(5):558. doi: 10.3390/jof9050558. PMID: 37233269; PMCID: PMC10218911.
28. Almeida-Paes R, Bernardes-Engemann AR, da Silva Motta B, Pizzini CV, de Abreu Almeida M, de Medeiros Muniz M, et al. Immunologic Diagnosis of Endemic Mycoses. *J Fungi (Basel).* 2022; 8(10):993. doi: 10.3390/jof8100993. PMID: 36294558; PMCID: PMC9605100.
29. Vasconcellos ICDS, Dalla Lana DF, Pasqualotto AC. The Role of Molecular Tests in the Diagnosis of Disseminated Histoplasmosis. *J Fungi (Basel).* 2019; 6(1):1. doi: 10.3390/jof6010001. PMID: 31861302; PMCID: PMC7151051.
30. Caceres DH, Echeverri Tirado LC, Bonifaz A, Adenis A, Gomez BL, Flores CLB, et al. Current situation of endemic mycosis in the Americas and the Caribbean: Proceedings of the first international meeting on endemic mycoses of the Americas (IMEMA). *Mycoses.* 2022; 65(12):1179-1187. doi: 10.1111/myc.13510. PMID: 35971917; PMCID: PMC9804294.
31. Cipolat MM, Rodrigues DRR, Silveira LG, Silveira IG, Nothaft MSV, Brenol CV, et al. Screening with urine Histoplasma antigen test in asymptomatic patients starting TNF-alpha inhibitor therapy: a cohort study. *Ther Adv Infect Dis.* 2024; 11:20499361231222134. doi: 10.1177/20499361231222134. PMID: 38188359; PMCID: PMC10768624.

32. Zurita J, Denning DW, Paz-y-Miño A, Solís MB, Arias LM. Serious fungal infections in Ecuador. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017. doi 10.1007/s10096-017-2928-5.
33. Martínez G, Vidal M, Cusme M, Vallejo V. Enfermedad fúngica invasora por *Histoplasma capsulatum* y *Cryptococcus neoformans*: Coinfección. *INSPILIP*. 2023; 7(21): 8-14. <https://doi.org/10.31790/inspilip.v21i7.345>.
34. Cosio T, Gaziano R, Fontana C, Pistoia ES, Petruccelli R, Favaro M, Pica F, Minelli S, Bossa MC, Altieri A, Ombres D, Zarabian N, D'Agostini C. Closing the Gap in Proteomic Identification of *Histoplasma capsulatum*: A Case Report and Review of Literature. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(10):1019. doi: 10.3390/jof9101019. PMID: 37888274; PMCID: PMC10607645.
35. Villareal K, Price A, Pasqualotto AC, Bahr NC. The Current and Future States of Diagnostic Tests for Histoplasmosis with a Focus on People with HIV and Disseminated Histoplasmosis. *J Fungi (Basel)*. 2023; 9(8):793. doi: 10.3390/jof9080793. PMID: 37623564; PMCID: PMC10456117.
36. Linder KA, Kauffman CA. Current and New Perspectives in the Diagnosis of Blastomycosis and Histoplasmosis. *J Fungi (Basel)*. 2020; 7(1):12. doi: 10.3390/jof7010012. PMID: 33383637; PMCID: PMC7823406
37. Nacher M, Valdes A, Adenis A, Blaizot R, Ugo F, Abboud P, et al. Review of diagnostic methods and results for HIV-associated disseminated histoplasmosis: Pathologists are not sufficiently involved. *Trop Med Int Health*. 2021; 26(11):1462-1469. doi: 10.1111/tmi.13663. PMID: 34310800.
38. Mendonça A, Santos H, Franco-Duarte R, Sampaio P. Fungal infections diagnosis - Past, present and future. *Res Microbiol*. 2022;173(3):103915. doi: 10.1016/j.resmic.2021.103915. PMID: 34863883; PMCID: PMC8634697.
39. Cabeza E, Arrillaga A, Dalcín L, Carbia M, Perera P, González M et al. Diagnóstico micológico de histoplasmosis en Uruguay, reporte de una serie de casos de la última década. *Rev. Chil. Infectol*. 2023; 40 (3): 245-250. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182023000300245>.
40. Paixão AG, Almeida MA, Correia RES, Kamiensky BB, Zancopé-Oliveira RM, Lazera MDS, et al. Histoplasmosis at a Reference Center for Infectious Diseases in Southeast Brazil: Comparison between HIV-Positive and HIV-Negative Individuals. *Trop Med Infect*

- Dis. 2023; 8(5):271. doi: 10.3390/tropicalmed8050271. PMID: 37235319; PMCID: PMC10220818.
41. Barros N, Wheat JL, Hage C. Pulmonary Histoplasmosis: A Clinical Update. *J Fungi (Basel)*. 2023; 9(2):236. doi: 10.3390/jof9020236. PMID: 36836350; PMCID: PMC9964986.
  42. Cortés J, Valderrama-Rios MC, Tobón AM, Gómez B, Cáceres D, Nocua-Báez LC, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis en personas adultas que viven con el VIH – versión completa. *Infectio* 2024; 28(2) Material Suplementario: 1-21.
  43. Salmanton-García J, Simon M, Groll AH, Kurzai O, Lahmer T, Lehrnbecher T, Schroeder M, Cornely OA, Stemler J. Insights into invasive fungal infection diagnostic and treatment capacities in tertiary care centres of Germany. *JAC Antimicrob Resist*. 2024;6(3): dlae083. doi: 10.1093/jacamr/dlae083. PMID: 38812581; PMCID: PMC11135635.
  44. Sánchez-Tadeo MT, Estrada-Moreno BE, Castañeda-Chávez A, et al. Histoplasmosis cutánea primaria: serie de casos con diagnóstico histopatológico en el periodo 2021-2023 en el Hospital General de Occidente. *Sal Jal*. 2024;11(1):37-43. doi:10.35366/114841.
  45. Akram SM, Koirala J. Histoplasmosis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448185/>
  46. Ocansey BK, Kosmidis C, Agyei M, Dorkenoo AM, Ayanlowo OO, Oladele RO, Darre T, Denning DW. Histoplasmosis in Africa: Current perspectives, knowledge gaps, and research priorities. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(2): e0010111. doi: 10.1371/journal.pntd.0010111. PMID: 35202403; PMCID: PMC8870498.
  47. Casalini G, Giacomelli A, Antinori S. The WHO fungal priority pathogens list: a crucial reappraisal to review the prioritisation. *Lancet Microbe*. 2024; 5(7):717-724. doi: 10.1016/S2666-5247(24)00042-9. PMID: 38608682.
  48. MacInnes R, Warris A. Paediatric Histoplasmosis 2000-2019: A Review of 83 Cases. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(6):448. doi: 10.3390/jof7060448. PMID: 34199970; PMCID: PMC8229079.

49. Sepúlveda VE, Goldman WE, Matute DR. Genotypic diversity, virulence, and molecular genetic tools in *Histoplasma*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2024;88(2):e0007623. doi: 10.1128/membr.00076-23. PMID: 38819148; PMCID: PMC11332355.
50. Smith DJ, Rajeev M, Boyd K, Benedict K, Hennessee I, Rothfeldt L, et al. Associations between Minority Health Social Vulnerability Index Scores, Rurality, and Histoplasmosis Incidence, 8 US States. *Emerg Infect Dis.* 2024; 30(10):2016-2024. doi: 10.3201/eid3010.231700. PMID: 39320144; PMCID: PMC11431912.
51. Barros N, Wheat JL, Hage C. Pulmonary Histoplasmosis: A Clinical Update. *J Fungi (Basel).* 2023;9(2):236. doi: 10.3390/jof9020236. PMID: 36836350; PMCID: PMC9964986.
52. Ciortescu I, Nemteanu R, Chiriac IM, Zaharia S, Coseru AI, Dumitrascu DL, et al. Disseminated Histoplasmosis Diagnosed in an Immunocompetent Patient from a Non-Endemic Area: ¿Neglected or Emerging Disease? *Diagnostics (Basel).* 2024;14(19):2219. doi: 10.3390/diagnostics14192219. PMID: 39410623; PMCID: PMC11482553.
53. Bagga N, Sharma K, Tuteja RK, Sharma S, Negi SR, Mathur SL. Disseminated Histoplasmosis detected on peripheral blood smear examination in immunocompetent patients from non endemic region - Report of two cases from a tertiary care hospital. *Indian J Pathol Microbiol.* 2020; 63(4):645-647. doi: 10.4103/IJPM.IJPM\_898\_19. PMID: 33154327.
54. Bloch KC, Myint T, Raymond-Guillen L, Hage CA, Davis TE, Wright PW, et al. Improvement in Diagnosis of *Histoplasma* Meningitis by Combined Testing for *Histoplasma* Antigen and Immunoglobulin G and Immunoglobulin M Anti-*Histoplasma* Antibody in Cerebrospinal Fluid. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(1):89-94. doi: 10.1093/cid/cix706. PMID: 29020213; PMCID: PMC5850023.
55. Ramírez JA, Reyes-Montes MDR, Rodríguez-Arellanes G, Pérez-Torres A, Taylor ML. Central Nervous System Histoplasmosis: An Updated Insight. *Pathogens.* 2023;12(5):681. doi: 10.3390/pathogens12050681. PMID: 37242351; PMCID: PMC10223317.
56. Kozloski RM, Donohue AK, Sparks PJ, Robertson JL, Hostler DC. *Histoplasma capsulatum* Infection with both Granulomatous Features and Fibrosing Mediastinitis Presenting as Shortness of Breath: A Case Report. *Cureus.* 2024;16(9):e70398. doi: 10.7759/cureus.70398. PMID: 39473685; PMCID: PMC11518698.



57. Cortez-Vila JA, Figueroa-Basurto CI, Lacy-Niebla RM, Arenas R, Vega-Memije ME. Disseminated Cutaneous Histoplasmosis and Its Recurrence in an Apparently Immunocompetent Patient. *Cureus*. 2024;16(5):e60433. doi: 10.7759/cureus.60433. PMID: 38883060; PMCID: PMC11179679.
58. Martínez-Gamboa A, Niembro-Ortega MD, Torres-González P, Santiago-Cruz J, Velázquez-Zavala NG, Rangel-Cordero A, et al. Diagnostic accuracy of antigen detection in urine and molecular assays testing in different clinical samples for the diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in patients living with HIV/AIDS: A prospective multicenter study in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(3): e0009215. doi: 10.1371/journal.pntd.0009215. PMID: 33684128; PMCID: PMC7971897.
59. Asamblea Nacional del Ecuador. Ley Orgánica de Protección de Datos Personales. 2021. Disponible en: <https://www.telecomunicaciones.gob.ec/wp-content/uploads/2021/06/Ley-Organica-de-Datos-Personales.pdf>
60. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y Organización Mundial de la Salud (OMS). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. 2016. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34457/9789290360902-spa.pdf?sequence=5>
61. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Reglamento sustitutivo del reglamento para la aprobación y seguimiento de Comités de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) y Comités de Ética Asistenciales para la Salud (CEAS). Acuerdo Ministerial 00005-2022. Quinto Suplemento N° 118 - Registro Oficial. Disponible en: <https://ceish.itsup.edu.ec/acuerdo.php>
62. Vizcaíno-Salazar GJ. Importancia del cálculo de la sensibilidad, la especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnóstico clínico y de laboratorio. *Med Lab*. 2017; 23(7-8):365-386. doi: <https://doi.org/10.36384/01232576.34>
63. Carreto-Binaghi LE, Tenorio EP, Morales-Villarreal FR, Aliouat EM, Zenteno E, Martínez-Orozco JA, et al. Detection of Cytokines and Collectins in Bronchoalveolar Fluid Samples of Patients Infected with *Histoplasma capsulatum* and *Pneumocystis jirovecii*. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(11):938. doi: 10.3390/jof7110938. PMID: 34829225; PMCID: PMC8623738.

64. Moreira LM, Meyer W, Chame M, Brandão ML, Vivoni AM, Portugal J, et al. Molecular Detection of *Histoplasma capsulatum* in Antarctica. *Emerg Infect Dis.* 2022; 28(10):2100-2104. doi: 10.3201/eid2810.220046. PMID: 36148943; PMCID: PMC9514353.
65. Nacher M, Couppié P, Epelboin L, Djossou F, Demar M, Adenis A. Disseminated Histoplasmosis: Fighting a neglected killer of patients with advanced HIV disease in Latin America. *PLoS Pathog.* 2020;16(5): e1008449. doi: 10.1371/journal.ppat.1008449. PMID: 32407383; PMCID: PMC7224450.
66. World Health Organization. WHO. 2024. HIV- AIDS. Fact sheets - updated 2024. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
67. Oladele RO, Osaigbovo II, Akanmu AS, Adekanmbi OA, Ekeng BE, Mohammed Y, Alex-Wele MA, Okolo MO, Ayanbeku ST, Unigwe US, Akase IE, Dan-Jumbo A, Isralski D, Denning DW, Pasqualotto AC, Chiller T. Prevalence of Histoplasmosis among Persons with Advanced HIV Disease, Nigeria. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(11):2261-2269. doi: 10.3201/eid2811.220542. PMID: 36286009; PMCID: PMC9622240.
68. Nacher M, Adenis A, Blaizot R, Abboud P, Le Turnier P, Françoise U, et al. Establishing the proportion of severe/moderately severe vs mild cases of progressive disseminated histoplasmosis in patients with HIV. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(11): e0010856. doi: 10.1371/journal.pntd.0010856. PMID: 36331990; PMCID: PMC9668148.
69. Valencia Sancho D, Loza Santillan J, Santana Vargas P, Zambrano-Achig P, Pérez Tasigchana F. Histoplasmosis Diseminada en paciente inmunocompetente. *Práctica Familiar Rural -PFR.* 2020;5(2). doi: <https://doi.org/10.23936/pfr.v5i2.163>.
70. Escobar-Palma H, Hidalgo-Briones T, Soffe-Pazmiño J, León-Tapia L. Histoplasmosis diseminada en pediatría. *INSPILIP.* 2021; 5(2):1-5. <https://doi.org/10.31790/inspilip.v5i2.39>
71. Hallo A, Camacho M, Rojas A, Mayancela A, Castillo A. Atypical Obstructive Pseudotumors in AIDS as the Initial Manifestation of Gastrointestinal Histoplasmosis. *Cureus.* 2020;12(4):e7775. doi: 10.7759/cureus.7775. PMID: 32461850; PMCID: PMC7243627.
72. Escalante L, Granizo-Rubio J, Pinos-León V, Tello S, Maldonado A, Cherez-Ojeda I. Nasal cartilage destruction associated to cutaneous histoplasmosis in AIDS. *BMC Infect*

- Dis. 2022; 22(1):377. doi: 10.1186/s12879-022-07351-0. PMID: 35421945; PMCID: PMC9011989.
73. Buitrago MJ, Bernal-Martínez L, Castelli MV, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Histoplasmosis and paracoccidioidomycosis in a non-endemic area: a review of cases and diagnosis. *J Travel Med.* 2011;18(1):26-33. doi: 10.1111/j.1708-8305.2010.00477.x. PMID: 21199139.
  74. Tumbaco-Quirumbay J, Durán-Pincay Y. VIH/SIDA en Ecuador: Epidemiología, comorbilidades, mutaciones y resistencia a antirretrovirales. *Dominio de las Ciencias.* 2021; 7(3): 341–354. doi: <https://doi.org/10.23857/dc.v7i3.1997>
  75. Instituto Nacional de Estadística y Censos. INEC. Boletín Anual de VIH/SIDA Ecuador - 2020. Estrategia Nacional de VIH/sida-ITS. 2021. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/06/Boletin-anual-VIH-Ecuador-2020.pdf>
  76. García-Martín JM, Muro A, Fernández-Soto P. Diagnosis of Human Endemic Mycoses Caused by Thermally Dimorphic Fungi: From Classical to Molecular Methods. *J Fungi (Basel).* 2024;10(9):637. doi: 10.3390/jof10090637. PMID: 39330397; PMCID: PMC11432851.
  77. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020; 41(1):13-30. doi: 10.1055/s-0039-1698429. PMID: 32000281.
  78. Vasilopoulou A, Spaho M, Theotokis P, Grekou A, Meditskou S, Manthou ME. Fatal misdiagnosis of progressive disseminated histoplasmosis. *Med Mycol Case Rep.* 2024; 45:100662. doi: 10.1016/j.mmcr.2024.100662. PMID: 39155938; PMCID: PMC11326929.
  79. Van Dyke MCC, Teixeira MM, Barker BM. Fantastic yeasts and where to find them: the hidden diversity of dimorphic fungal pathogens. *Curr Opin Microbiol.* 2019; 52:55-63. doi: 10.1016/j.mib.2019.05.002. PMID: 31181385; PMCID: PMC11227906.
  80. Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, Adenis AA, Denning DW, Wright L, et al. Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. *Mycopathologia.* 2020; 185(5):843-865. doi: 10.1007/s11046-020-00431-2. PMID: 32040709; PMCID: PMC7416457.

81. Basso RP, Poester VR, Benelli JL, Stevens DA, Xavier MO. Disseminated Histoplasmosis in Persons with HIV/AIDS, Southern Brazil, 2010-2019. *Emerg Infect Dis.* 2022; 28(3):721-724. doi: 10.3201/eid2803.212150. PMID: 35202533; PMCID: PMC8888216.
82. Medina N, Rodriguez-Tudela JL, Aguirre L, Salazar LR, Gamboa O, Bonilla O, Pérez JC, Arathoon E, Denning DW, Alastruey-Izquierdo A. Incidence of Histoplasmosis in a Cohort of People with HIV: From Estimations to Reality. *Microorganisms.* 2021; 9(12):2596. doi: 10.3390/microorganisms9122596. PMID: 34946197; PMCID: PMC8703839.
83. Falci DR, Monteiro AA, Braz Caurio CF, Magalhães TCO, Xavier MO, Basso RP, et al. Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and Histoplasma Urine Antigen Detection. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(4): ofz073. doi: 10.1093/ofid/ofz073. PMID: 30997365; PMCID: PMC6461557.
84. Toscanini MA, Barberis F, Benedetti MF, Garrido AV, Posse GB, Capece P, et al. Detection of anti-*Histoplasma capsulatum* antibodies and seroconversion patterns in critically ill patients with COVID-19: An underdiagnosed fungal entity complicating COVID-19? *Med Mycol.* 2022; 60(3): myac012. doi: 10.1093/mmy/myac012. PMID: 35142812; PMCID: PMC8903390
85. Caceres DH, Arauz AB, Flores C, Santiago E, Montoya S, Saenz C, et al. Implementation of rapid diagnostics assays for detection of histoplasmosis and cryptococcosis in central american people living with HIV. *Mycoses.* 2021; 64(11):1396-1401. doi: 10.1111/myc.13303. PMID: 33966300; PMCID: PMC8596515.
86. Sekar P, Hale G, Gakuru J, Meya DB, Boulware DR, Ellis J, et al. Systematic Review of Prevalence of *Histoplasma* Antigenuria in Persons with HIV in Latin America and Africa. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(8):1523-1530. doi: 10.3201/eid3008.231710. PMID: 39043389; PMCID: PMC11286068.
87. Wei Y, Lin Y, Zhao J, Li D, Yang Z, Chen F, Han L. Development of a TaqMan probe-based multiplex real-time PCR for the simultaneous detection of four clinically important filamentous fungi. *Microbiol Spectr.* 2024;12(9):e0063424. doi: 10.1128/spectrum.00634-24. PMID: 39078160; PMCID: PMC11370266.
88. Riera F, Caeiro JP, Cornely OA, Salmanton-García J. Argentinian IFI diagnostic and treatment capacity group. The Argentinian landscape of mycological diagnostic capacity

and treatment accessibility. *Med Mycol.* 2023; 61(6): myad058. doi:  
10.1093/mmy/myad058. PMID: 37312404; PMCID: PMC10313093.

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).