

Diagnóstico micológico de histoplasmosis en Uruguay, reporte de una serie de casos de la última década

Mycological diagnosis of histoplasmosis in Uruguay, report of a series of cases of the last decade

Elisa Cabeza^{1,2}, Annie Arrillaga¹, Lucía Dalcín¹, Mauricio Carbia^{3,4}, Patricia Perera^{3,5}, Mariana González^{6,7}, Ana Acuña^{6,9}, Raquel Ballesté^{9,10} y Zaida Arteta^{8,9}

¹Departamento de Parasitología y Micología, Facultad de Medicina, Universidad de La República.

²Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de La República.

³Departamento de Parasitología y Micología, Facultad de Medicina, Universidad de La República.

⁴Departamento de Laboratorio de Clínico, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Facultad de Medicina, Universidad de La República.

⁵Hospital Pasteur, Facultad de Medicina, Universidad de La República

⁶Laboratorio de Parasitología y Micología, Hospital Pasteur.

⁷Departamento de Parasitología y Micología Facultad de Medicina, Universidad de La República

⁸Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de La República

⁹Departamento de Parasitología y Micología, Facultad de Medicina, Universidad de La República.

¹⁰Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Facultad de Medicina, Universidad de La República.

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Los autores declaran no haber recibido financiación de ningún tipo para la realización del trabajo.

Recibido: 3 de agosto de 2022, tercera versión: 1 de abril de 2023 / Aceptado: 4 de abril de 2023

Resumen

Introducción: La histoplasmosis es una micosis sistémica que afecta a humanos, su agente *Histoplasma capsulatum*, hongo dimorfo, es ubicuo en la naturaleza. Frecuentemente se presenta como reactivación en personas con infección por VIH/SIDA, con manifestaciones polimórficas y diseminadas. Las lesiones mucocutáneas son una importante llave diagnóstica. **Objetivo:** Contribuir al conocimiento de esta patología a través del reporte de los diagnósticos de laboratorio de histoplasmosis realizados en Uruguay en los últimos 10 años. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo de las histoplasmosis diagnosticadas en el laboratorio de referencia de Micología de Facultad de Medicina y dos laboratorios clínicos. Se enrolaron los registros clínicos y analíticos asociados. **Resultados:** Fueron 69 los diagnósticos de histoplasmosis. Más de 80% correspondió a personas con infección por VIH/SIDA. El 62,3% del total presentó lesiones de piel y/o mucosas y en 58% el diagnóstico se realizó mediante el estudio de estas. El 62,3% de los diagnósticos se realizaron mediante la visualización al microscopio óptico de frotis coloreados. **Conclusiones:** La mayoría de las histoplasmosis se vinculan a la infección por VIH/SIDA. El estudio micológico de las lesiones de piel y/o de mucosas, es accesible, mínimamente invasivo, rápido y presenta una excelente performance diagnóstica.

Palabras clave: histoplasmosis; *Histoplasma capsulatum*; lesiones de piel; diagnóstico micológico.

Abstract

Background: Histoplasmosis is a systemic mycosis that affects humans, its agent *Histoplasma capsulatum*, a dimorphic fungus, is ubiquitous in nature. It frequently presents as reactivation in people with HIV/AIDS infection, with polymorphic and disseminated manifestations. Mucocutaneous lesions are characteristic and an important diagnostic key. **Aim:** To contribute to the knowledge of this pathology through the report of histoplasmosis laboratory diagnosis made in Uruguay in the last 10 years. **Methods:** We conducted an observational, retrospective study of diagnosed histoplasmosis in the Mycology reference laboratory of the Faculty of Medicine and two clinical laboratories. Associated clinical and analytical records were obtained. **Results:** There were 69 histoplasmosis diagnoses. More than 80% corresponded to people with HIV/AIDS infection. 62.3% of the total presented skin and/or mucosal lesions and in 58% the diagnosis was made by studying them. 62.3% of the diagnoses were initially made by viewing colored smears under an optical microscope. **Conclusions:** Most histoplasmosis is linked to HIV/AIDS infection. Exposure to a high fungal load is a constant in cases of immunocompetent individuals. The mycological study of skin and/or mucosal lesions is accessible, minimally invasive, fast and has excellent diagnostic performance.

Keywords: histoplasmosis; *Histoplasma capsulatum*; skin lesions; mycological diagnosis.

Correspondencia a:

Elisa Cabeza Díaz

ecabeza@higiene.edu.uy; elisacabeza28@gmail.com

Introducción

La histoplasmosis es una micosis sistémica que afecta al ser humano, producida por un patógeno primario denominado *Histoplasma capsulatum*, hongo dimorfo ubicuo en la naturaleza¹⁻³.

La histoplasmosis es la micosis endémica clínicamente más importante en América Latina⁴⁻¹⁰. Las Américas presentan la mayoría de los casos de histoplasmosis asociados a la infección por VIH comparado con el resto del mundo^{3,6,7}.

De las personas que viven con VIH (PVVIH) en América Latina, el 30% vive en zonas de alta prevalencia de histoplasmosis. Estas áreas van desde Uruguay hasta México^{5,11}. En cuanto a incidencia, la carga de histoplasmosis es equivalente a la de la tuberculosis para América Latina^{12,13}. Esta micosis no configura una enfermedad de notificación obligatoria en Uruguay por lo cual es probable que exista un sub-registro que no permite dimensionar el impacto de la misma^{13,17-20}.

En personas inmunocomprometidas, frecuentemente PVVIH, receptores de trasplante de órganos sólidos o enfermedades autoinmunes, se presenta, en general, como reactivación de una infección previa²¹⁻²⁵. En estos hospederos tiene generalmente una expresión clínica multi-sistémica, afectando piel y mucosas, pulmón, sistema linfático, hígado, bazo y médula ósea, con una elevada morbi-mortalidad^{2,3,13,26}.

Si bien este tipo de presentaciones clínicas ha disminuido su frecuencia desde la introducción de la terapia antirretroviral (TARV), en la actualidad se continúa asistiendo a pacientes que presentan recuentos de linfocitos T CD4 menores a 150 células/mm³^{13,27-29}.

Existen múltiples reportes en esta población con letalidad de hasta 60%, lo que se ve influenciado en gran medida por el diagnóstico limitado y tardío^{19,24,27-30}. Los métodos basados en tinciones presentan una sensibilidad inferior a 50% y una amplia variabilidad que depende de la forma clínica y de la experiencia del observador^{13,26}.

Dadas las dificultades diagnósticas, se han desarrollado tecnologías basadas en la detección de antígenos de *Histoplasma* spp.^{12,29,31}. Estas técnicas que presentan una excelente sensibilidad y especificidad, aún no están disponibles en Uruguay³¹.

Consideramos necesario visibilizar la casuística de Uruguay reportada por un laboratorio de referencia y dos centros hospitalarios para contribuir al reconocimiento de sus principales características clínicas, impactar en el diagnóstico temprano y disminuir la morbimortalidad asociada.

El objetivo del presente trabajo es contribuir al conocimiento de la histoplasmosis en Uruguay a través del reporte de una serie de diagnósticos de laboratorio de esta micosis en la última década.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de tipo serie de casos, a partir de los diagnósticos de histoplasmosis entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2020 en tres laboratorios de Micología correspondientes al Departamento de Parasitología y Micología, Instituto de Higiene y al Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas, ambos de la Facultad de Medicina, Universidad de la República y al Laboratorio de Parasitología y Micología del Hospital Pasteur de Montevideo.

Los tres laboratorios reciben muestras del subsector público, salvo el Laboratorio del Departamento de Parasitología y Micología, Instituto de Higiene, que recibe muestras y cepas pertenecientes tanto al subsector público como privado de todo el país. Los casos aquí remitidos son derivados por presentar mayor complejidad diagnóstica y/o porque en el centro de referencia no se cuenta con especialista en Parasitología y Micología.

Se realizó una revisión a partir de los registros de los laboratorios, enrolándose los casos en una base de datos SPSS 22. Los registros clínicos y analíticos están asociados a la colección de láminas y cultivos con un número autogenerado.

El diagnóstico de histoplasmosis se realizó mediante técnicas de micología convencional como el examen directo mediante microscopía óptica de las muestras biológicas recibidas a través de frotis coloreados con Giemsa y la obtención de colonias correspondientes a *H. capsulatum* mediante el cultivo en agar *Sabouraud* e incubación a 28 y 37 °C. No se utilizó búsqueda de antígeno urinario de *H. capsulatum* dado que el kit diagnóstico no se encuentra disponible en el país.

Dentro de los datos clínicos, se consignó: edad, sexo, manifestaciones clínicas, estatus inmunitario, muestra biológica de la que se obtuvo la cepa, procedencia (hospitalizado/ambulatorio) y área de residencia/procedencia. No se accedió a la variable mortalidad en el presente trabajo.

Las variables cualitativas se expresan en nominales y ordinales según correspondiera. Las variables cuantitativas discretas se expresan en números absolutos y proporciones. Las variables cuantitativas continuas se expresan en medianas y rango intercuartiles (RIC). Se calculó la tasa de incidencia en PVVIH mediante la razón entre el número de diagnósticos de histoplasmosis realizados en PVVIH en el periodo analizado y el número de PVVIH que se estima para Uruguay durante este periodo.

Aspectos éticos

Este reporte de casos, incluida la recopilación y evaluación de la información médica protegida del paciente, se realizó de conformidad con las disposiciones de la

Ley de protección de datos personales N° 18331 del Uruguay de 2008 y se adhirió a los principios éticos de la Asociación Médica Mundial para investigación médica, que involucre seres humanos, descrita en la Declaración de Helsinki enmendada en 2013. Se renunció a la revisión ética y aprobación de este estudio dado que los registros clínicos no presentaban datos patronímicos asociados a la base de datos histórica y los pacientes no pudieron ser identificados.

Resultados

Se realizaron 69 diagnósticos de histoplasmosis en el período analizado, la totalidad de los pacientes de nacionalidad uruguaya. No hubo diagnósticos en relación a viajes al exterior del país. De estos diagnósticos 46 (66,6%) fueron en pacientes de sexo masculino, con una mediana de edad de 40 años (RIC de 34-46 años). La mayoría de los diagnósticos se realizaron en PVVIH: 57 casos (82,6%), en dos se trató de pacientes con enfermedades autoinmunes (EAI) bajo tratamiento inmunosupresor (uno artritis reumatoide y otro lupus eritematoso sistémico), un caso fue reportado en un receptor de trasplante renal y un caso en un paciente hemato-oncológico. Se estimó una tasa de incidencia para Uruguay de 3,8 cada 1.000 PVVIH en el presente trabajo. En siete pacientes (10,1%) se trató de personas inmunocompetentes y en un caso no se obtuvo el dato del estatus inmunológico.

En las PVVIH se obtuvo una mediana de recuento de linfocitos T CD4/mm³ de 33,5/mm³ (RIC de 11- 100 CD4/mm³). En 23 pacientes no se contó con el registro del recuento de linfocitos T CD4 en el momento del diagnóstico.

Del total de 69 pacientes, 29 (42%) se estudiaron de forma ambulatoria; de estos, 28 requirieron ingreso hospitalario en la evolución como consecuencia de la histoplasmosis. Los 40 pacientes restantes al momento del diagnóstico de histoplasmosis se encontraban ingresados en algún centro hospitalario (Tabla 1).

La mayoría de las PVVIH (n = 26) al momento del diagnóstico residía en departamentos del interior (provincias) del país; en 20 casos el lugar de residencia fue Montevideo y en 23 casos no se obtuvo el dato.

De los siete casos correspondientes a pacientes inmunocompetentes, se destaca en lo epidemiológico que dos de ellos eran trabajadores de avícolas, tres trabajadores rurales y en dos casos no se obtuvo el dato.

En lo referente a las manifestaciones clínicas, 33 pacientes (50,8%) presentaron lesiones en piel, 24 (36,9%) presentaron sintomatología respiratoria, 16 (24,6%) presentaron lesiones en mucosas (paladar, oro-faringe, lengua, nasofaringe, pan-sinusitis, úlceras en el colon) y 11 (16,9 %) presentaron fiebre. En seis casos se observó

la presencia de un patrón miliar en la radiografía de tórax; en el resto de los casos no estaba consignado el resultado radiológico. En cuatro casos no se contó con el registro de las manifestaciones clínicas.

Entre los 24 pacientes que presentaron sintomatología respiratoria, 15 presentaron concomitantemente lesiones en piel o mucosas y en seis casos fiebre.

En 26 casos, la única manifestación clínica presente fueron las lesiones de piel y/o de mucosas.

De los siete pacientes inmunocompetentes, dos presentaron sintomatología respiratoria y lesiones en mucosas (paladar, nasofaringe, orofaringe), un caso presentó únicamente lesiones en mucosas, un caso sintomatología respiratoria y lesiones en piel diseminadas, uno sintomatología respiratoria y síndrome poliadenomegálico, y dos casos presentaron únicamente síntomas respiratorios de evolución subaguda (uno de ellos con patrón miliar en la radiografía de tórax). La confirmación mediante el diagnóstico micológico se realizó en 40 (58,0%) casos a través del estudio de lesiones de piel o mucosas, correspondiendo en 29 (72,5%) a tomas de muestras superficiales. En 19 casos (27,5%) fue a través de lavado bronquio-alveolar. El diagnóstico del resto de los casos se realizó mediante el estudio de: biopsia ganglionar (n = 4), médula ósea (n = 2), biopsia pulmonar (n = 1), cepillado traqueal (n = 1), hemocultivos (n = 1) y biopsia de intestino (n = 1).

En lo que respecta al diagnóstico, en 43 casos (62,3%)

Tabla 1. Características generales de la población con diagnóstico de histoplasmosis en tres laboratorios de Micología de Montevideo, Uruguay para el período 01/01/2011 al 31/12/ 2020

Variable	Resultados
Sexo, n (%)	Masculino 46 (66,7 %) Femenino 23 (33,3%)
Edad (años), (M, RIC)	40, RIC: 34- 46
Residencia, n (%)	Interior: 26 (37,7%) Montevideo: 20 (29,0 %) Sin dato 23 (33,3%)
Estatus inmunológico, n (%)	VIH positivo 57 (82,6 %) Inmunocomprometidos no VIH: EAI* 2 (3,0%) TOS** 1 (1,5%), HO 1 (1,5 %). Inmunocompetentes 7 (10,1%) Sin dato 1 (1,5%)
Nivel de atención, n (%)	Ambulatorio 29 (42,0 %) Hospitalizado 40 (58,0 %)

*EAI: Enfermedad autoinmune; **TOS: trasplante de órgano sólido.

se observaron levaduras compatibles con *H. capsulatum* a la observación al microscopio óptico utilizando la tinción de Giemsa en el estudio micológico y en 26 casos resultó negativa.

Los cultivos en agar *Sabouraud* desarrollaron colonias compatibles con *H. capsulatum*, en 65 de los 69 casos, en dos casos no se obtuvo desarrollo, en un caso no se realizó cultivo y en otro caso resultó contaminado.

Discusión

Lo reportado por el presente trabajo concuerda con lo publicado para nuestra región, tratándose de una endemia baja con un promedio de 6-7 casos por año^{17,32}. Se debe tener en cuenta que la tasa de incidencia obtenida está subestimada, dado que no se cuenta con todos los diagnósticos de histoplasmosis del país en el periodo analizado y la mayoría de los casos corresponden al subsector público.

Para América Latina la prevalencia global estimada de exposición a *H. capsulatum* es de 32,2%, variando de 0,1% para Chile hasta 57,2% en Guatemala. En la mayoría de los países de América Latina la prevalencia es superior al 20% con la excepción de Chile, Paraguay, Perú y Uruguay¹⁷.

En lo referente a la población mayormente afectada, la mayoría de los casos de histoplasmosis en las Américas, así como en el presente trabajo, están en relación a PVVIH varones de edad mediana^{12,17}.

En Uruguay, la carga de *H. capsulatum* en sus reservorios naturales es baja y si bien es probable que existan determinados microclimas más propicios para su reproducción y supervivencia, estos se encuentran bien circunscritos². Por estos motivos, la mayoría de casos se presentan como reactivaciones en adultos inmunocomprometidos y no como primo-infecciones por un gran inóculo fúngico en inmunocompetentes y niños.

En lo que respecta a los pacientes inmunocompetentes, la totalidad de ellos residían en el interior del país y se trató de trabajadores de avícolas y rurales. Lo cual es concordante con la hipótesis de la vinculación en inmunocompetentes a áreas de gran inóculo, hecho ampliamente documentado^{2,7,13,18,33}. A su vez, estos pacientes residían en el Departamento de Canelones, en áreas sub urbanas y rurales al momento del diagnóstico. Esto puede corresponder a que en este departamento se encuentra la mayor producción del sector avícola de Uruguay. Esta hipótesis deja abierta la oportunidad para conducir estudios de prevalencia en estos trabajadores, los cuales podrían demostrar si esta micosis puede considerarse en determinados casos una enfermedad ocupacional.

Se destaca que en casi la totalidad de los pacientes que presentaron lesiones de piel y/o mucosas el diagnóstico se realizó mediante el estudio micológico de las mismas.

Es así que la toma de muestra superficial de lesiones de piel y/o mucosas tiene una enorme importancia diagnóstica rápida, económica, pero para lo cual se necesita personal médico entrenado en las mismas. Se propone en el siguiente trabajo un algoritmo de estudio orientador para optimizar el diagnóstico de esta micosis (Anexo 1).

Estos datos concuerdan con lo reportado para América Latina donde es característica la presencia de lesiones muco-cutáneas, en más de 50% de los casos^{18,34}. Este hecho se explica por los diferentes genotipos demostrados en América del Sur, que a su vez han demostrado mayor mortalidad que los norteamericanos^{28,32,34-36}.

El diagnóstico micológico tradicional de esta enfermedad tiene grandes limitaciones “observador dependiente”, dada la baja carga de levaduras en las muestras biológicas, las dificultades relacionadas a sus características morfo-tintoriales y la experticia del personal del laboratorio.

Por los motivos anteriormente mencionados se resalta la importancia e implicancias que presenta el estudio de las lesiones de piel en las PVVIH, en las que se sospecha histoplasmosis. Las muestras de piel y/o mucosas, tanto las tomas superficiales como biopsias, son accesibles y mínimamente invasivas. A su vez, el rendimiento mejora cuando la toma de muestra es realizada por personal entrenado en el laboratorio; en el presente trabajo se obtuvieron 29 (42,0%) diagnósticos a través de esta técnica.

En 6 de 69 pacientes el patrón radiológico se presentó como un patrón similar al patrón miliar de tuberculosis. La histoplasmosis y la tuberculosis se confunden con frecuencia por sus similitudes en la presentación clínica y radiológica. Este hecho es probable que esté fundado en la patogenia de ambas infecciones, tratándose ambas de infecciones granulomatosas de evolución subaguda. Tanto en Uruguay como en el resto de América Latina es frecuente la tuberculosis con comportamiento diseminado especialmente en la población con infección por VIH / SIDA^{10,18,34}. En los últimos años existen varios reportes de casos de histoplasmosis que se trataron inicialmente como tuberculosis con un consecuente diagnóstico y tratamiento tardío^{17,25,27}. En este sentido, recientemente el grupo NHLAG (*Neglected Histoplasmosis in Latin America Group*) hace un llamado a la sociedad médica y científica a sospechar y buscar histoplasmosis en los pacientes con infección por VIH/SIDA, sosteniendo que son desconocidas y subestimadas las dimensiones de esta micosis endémica¹⁹.

Si bien el reporte de esta serie de casos podría presentar futuros beneficios vinculados al diagnóstico de esta micosis, entendemos que el no poder estimar la incidencia de manera certera para Uruguay, así como la fuente de datos clínicos, que surge en muchos casos a partir del envío “parcial” de muestras a los laboratorios, son las principales debilidades del presente trabajo.

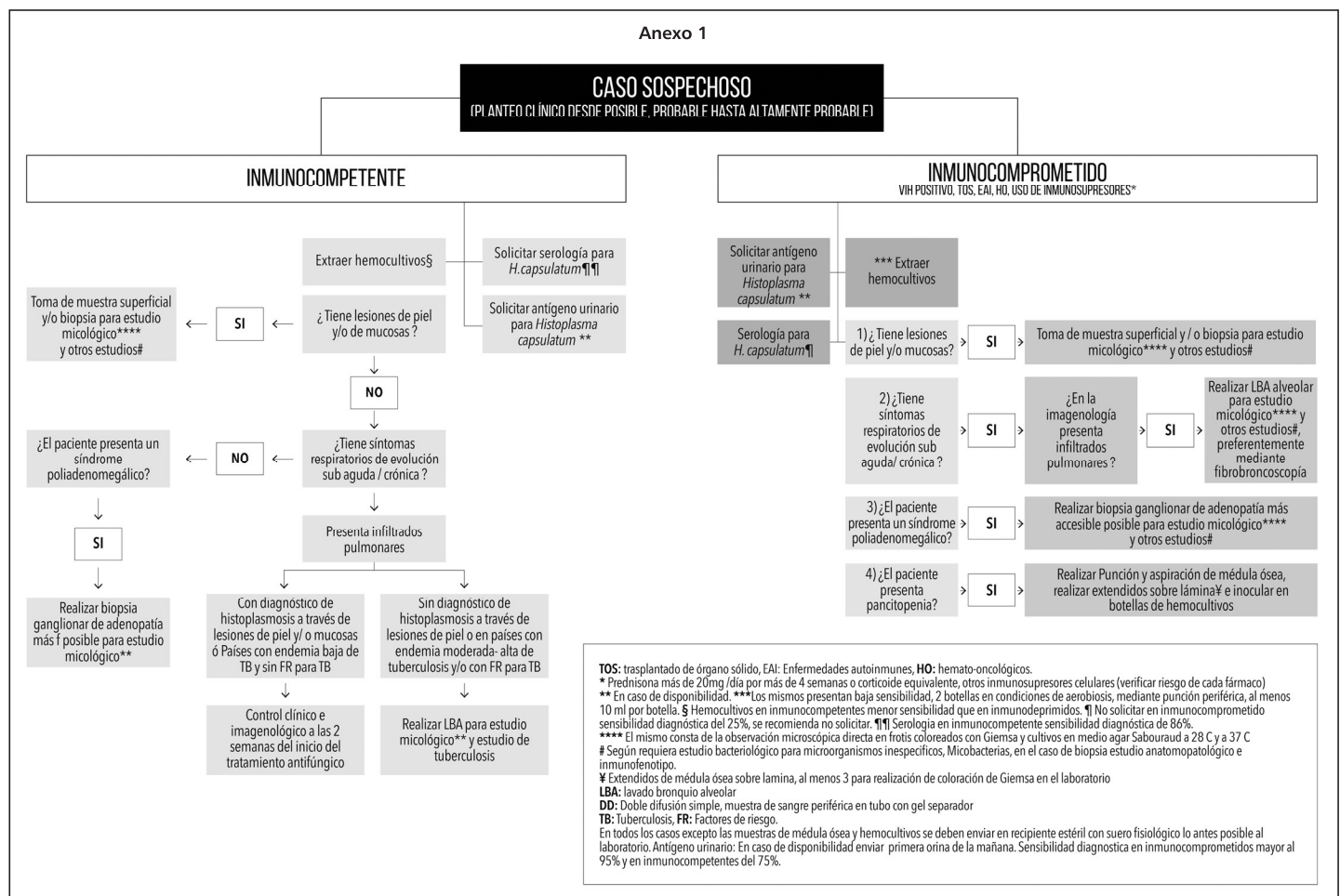
Conclusiones

En Uruguay, la mayoría de los casos de histoplasmosis ocurren en PVVIH. En lo que respecta a pacientes inmunocompetentes existe exposición a reservorios clásicos como son los establecimientos avícolas en medio sub urbano y rural.

Ante la sospecha clínica de histoplasmosis, el estudio

micológico de las lesiones de piel y/o mucosas presentes, resultó ser un método diagnóstico, menos invasivos y con un excelente rendimiento diagnóstico.

Agradecimientos. Al Profesor Dr. Elbio Gezuele, quien desapareció físicamente, pero sus enseñanzas, su amor y dedicación a la micología perdurarán en cada uno de nosotros.



Referencias bibliográficas

- 1.- Akram S, Koirala J. Histoplasmosis. StatPearls Publishing. 2021; PMID: 28846361.
- 2.- Mittal J, Ponce M, Gendlina I, Nosanchuk J. *Histoplasma capsulatum*: mechanisms for pathogenesis. Curr Top Microbiol Immunol. 2019; 422: 157-91. doi: 10.1007/82_2018_114.
- 3.- Rippon J. Micología Médica. Histoplasmosis. (3er Ed) Editorial Inter americana: Mc Graw-Hill; 1990. Págs.: 411-56.
- 4.- Adenis A, Aznar C, Couppie P. Histoplasmosis in HIV-infected patients: a review of new developments and remaining gaps. Curr Trop Med Rep. 2014; 1: 119-28. doi: 10.1007/s40475-014-0017-8
- 5.- Cano J, Olmedo A, Esquivel J, Camiro A, Pérez A, Madrigal C, et al. Progressive disseminated histoplasmosis in Latin America and the Caribbean in people receiving highly active antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review. Med Mycol. 2019; 57: 791-99. doi: 10.1093/mmy/myl143.
- 6.- Gómez B. Histoplasmosis: epidemiology in Latin America. Curr Fungal Infect Rep. 2011; 5: 199-205. https://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182017000400365.
- 7.- Corti M, Negroni R, Esquivel P, Villafañe M. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS: epidemiologic, clinical, microbiology and immunologic analysis of 26 patients. Enfermedades Emergentes. 2004; 6: 8-15. https://www.academia.edu/18541148/Histoplasmosis_diseminada_en_pacientes_con_SIDA_an%C3%A1lisis_epidemiol%C3%B3gico_cl%C3%ADnico_microbiol%C3%B3gico_e_inmunol%C3%B3gico_de_26_pacientes
- 8.- Pasqualotto A, Quieroz F. Histoplasmosis

- dethrones tuberculosis in Latin America. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(10): 1058-60. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30373-6.
- 9.- Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida. Datos 2019. Ginebra: ONUSIDA; 2019. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data>.
- 10.- Wheat L, Azar M, Bahr N, Spec A, Relich R, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30 (1): 207-27. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.009.
- 11.- Bahr N, Antinori S, Wheat L, Sarosi G. Histoplasmosis infections worldwide: thinking outside of the Ohio River valley. *Curr Trop Med Rep* 2015; 2: 70-80. doi: 10.1007/s40475-015-0044-0.
- 12.- Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud, 2020. Disponibles en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52419>.
- 13.- Hage C, Azar M, Bahr N, Loyd J, Wheat J. Histoplasmosis: up-to-date evidence-based approach to diagnosis and management. *Seminars Resp Crit Care Med*. 2015; 36: 729-45. doi: 10.1055/s-0035-1562899.
- 14.- Cabrera S, Pérez D, Meré J, Frantchez V, Iglesias C, Cabeza E. Mortalidad por Sida en Uruguay. *Rev. Méd. Urug*. 2019; 35(3): 181-92. doi: 10.29193/RMU.35.3.2.
- 15.- Informe epidemiológico VIH/SIDA 2020, Uruguay. Situación epidemiológica del VIH/ SIDA en Uruguay. División Epidemiología Departamento de Vigilancia en Salud. Ministerio de Salud Pública. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/informe-epidemiologico-dia-nacional-del-vihsida-2020>.
- 16.- Kasuga T, White T J, Koenig G, McEwen J, Restrepo A, Castañeda E, et al. Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Mol Ecol*. 2013; 12: 3383-401. doi: 10.1046/j.1365-294x.2003.01995.x
- 17.- Adenis A, Valdes A, Cropet C, McCotter O, Derado G, Couppe P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18 (10): 1150-9. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30354-2.
- 18.- Calderon E, De Armas Y, Panizo M, Wissmann G. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Latin America. A public health problem? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 565-70. doi: 10.1586/eri.13.41.
- 19.- Neglected histoplasmosis in Latin America Group. Disseminated histoplasmosis in Central and South America, the invisible elephant: the lethal blind spot of international health organizations. *AIDS*. 2016; 30: 167-70. doi: 10.1097/QAD.0000000000000961.
- 20.- Negroni R. Histoplasmosis in Latin America. *Revista Biomédica*. 2011; 31 (3): 304. PMID: 22848917.
- 21.- Myint T, Leedy N, Villacorta E, Wheat L. HIV-associated histoplasmosis: current perspectives. *HIV AIDS*. 2020. 19;12: 113-25. doi: 10.2147/HIV.S185631.
- 22.- Emmons C. Histoplasmosis: animal reservoirs and other sources in nature of pathogenic fungus, *Histoplasma*. *Am J Public Health Nations Health*. 1950; 40(4): 436-40. doi: 10.2105/ajph.40.4.436.
- 23.- Ajello L. Relationship of *Histoplasma capsulatum* to avian habitats. *Public Health Reports*. 1964.79 (3): 266- 70. PMID: 14135935.
- 24.- Frías G, Ramírez J, Rodríguez G, Velasco O, Taylor M, Reyes M. Usefulness of molecular markers in the diagnosis of occupational and recreational histoplasmosis outbreaks. *Folia Microbiol*. 2017; 62: 111-16. doi: 10.1007/s12223-016-0477-4.
- 25.- Nacher M, Adenis A, Mc Donald S, Do Socorro M, Singh S, Lopes I, et al. Disseminated Histoplasmosis in HIV-infected patients in South America: a neglected killer continues on its rampage. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(11): 2319. doi: 10.1371/journal.pntd.0002319.
- 26.- Azar M, Hage C. Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis. *Clin Chest Med*. 2017; 38(3): 403-15. doi: 10.1016/j.ccm.2017.04.004.
- 27.- Rajasingham R, Smith R M, Park B J, Jarvis J N, Govender N P, Chiller T M, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 873-81. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
- 28.- Colombo A, Tobon A, Restrepo A, Queiroz F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol* 2011; 49: 785-98. doi: 10.3109/13693786.2011.577821.
- 29.- Bansal N, Sethuraman N, Gopalakrishnan R, Ramasubramanian V, Kumar D, Nambi P, et al. Can urinary histoplasma antigen test improve the diagnosis of histoplasmosis in a tuberculosis endemic region? *Mycoses*. 2019; 62(6): 502-7. doi: 10.1111/myc.12902.
- 30.- Organización Panamericana de la Salud. *Tuberculosis en las Américas*, 2018. Washington, D.C: OPS; 2018. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/49510>.
- 31.- Falci D, Monteiro A, Braz C, Magalhães T, Xavier M, Basso R, 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): 073. doi: 10.1093/ofid/ofz073.
- 32.- Limper A, Adenis A, Le T, Harrison T. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17: 334-43. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30303-1.
- 33.- Diaz J. Environmental and wilderness-related risk factors for histoplasmosis: more than bats in caves. *Wilderness Environ Med*. 2018 Dec; 29(4): 531-40. doi: 10.1016/j.wem.2018.06.008
- 34.- Teixeira M, Patané J, Taylor M, Gómez B, Theodoro R, De Hoog S, et al. Worldwide phylogenetic distributions and population dynamics of the genus *Histoplasma*. *P. PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(6): 1-20. doi: 10.1371/journal.pntd.0004732.
- 35.- Brilhante R, Ribeiro J, Lima R, Castelo D. Evaluation of the genetic diversity of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* isolates from north-eastern Brazil. *J Med Microbiol*. 2012; 61: 1688-95. doi: 10.1099/jmm.0.044073-0.
- 36.- Frola C, Bermejo V, Perez H, Guelfand L, Spadaccini L. Impacto de la histoplasmosis diseminada en pacientes HIV positivos. *Actual SIDA infectol*. 2013; 21: 37-41. LIL-781696. ISSN 2314-3193.
- 37.- Wheat L J. Improvements in diagnosis of histoplasmosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2006 Nov; 6(11): 1207-21. doi: 10.1517/14712598.6.11.1207. PMID: 17049017.
- 38.- Azar M M, Loyd J L, Relich R F, Wheat L J, Hage C A. 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. Epub 2020 Jan 30.
- 39.- Hage C A, Ribes J A, Wengenack N L, Baddour L M, Assi M, McKinsey D S, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(5): 448-54. doi: 10.1093/cid/cir435. Epub 2011 Aug 2. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2012 Feb 1; 54(3): 454. PMID: 21810734.
- 40.- Santiago A R, Hernández B, Rodríguez M, Romero H. Comparación del método de hemocultivo convencional con el de lisis/centrifugación modificado para el diagnóstico de fungemias. *Rev Iberoam Micol*. 2004; 21(4): 198-201. PMID: 15709801.
- 41.- Aidé M A. Chapter 4--Histoplasmosis. *J Bras Pneumol*. 2009 Nov; 35(11): 1145-51. doi: 10.1590/s1806-37132009001100013. PMID: 20011851.
- 42.- Cabrera S. Pautas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes con VIH. Publicación de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay. Julio, 2016. ISBN 978-9974-8565-0-9. Disponible en: <https://www.infectologia.edu.uy/recursos/guias-consensos-y-protocolos/agente-causal/vih-infecciones-oportunistas>.