

SYMPOSIUM SOBRE HISTOPLASMOSIS PULMONAR
PRIMARIA

V

TRATAMIENTO MEDICO DE LA HISTOPLASMOSIS*

DR. SANTIAGO CASTRO ESTRADA

LA MAYOR parte de las infecciones pulmonares primarias causadas por *Histoplasma capsulatum* son asintomáticas y, por lo tanto, no se diagnostican^{1, 2, 3} y no requieren tratamiento; menos aún, tratamiento médico específico. Sin embargo, 25 a 35% de ellas son sintomáticas⁴ y varían en gravedad desde las formas sumamente benignas que simulan un ataque gripal que dura 1 ó 2 días, hasta formas sumamente graves que asemejan la neumonía atípica y cuya evolución puede durar hasta varios meses y aun causar la muerte.

TRATAMIENTO MÉDICO INESPECÍFICO

Aunque la gran mayoría de las formas pulmonares primarias sintomáticas son benignas y las moderadamente severas también tienden a curar espontáneamente, el médico debe vigilar los casos en los que se haya hecho el diagnóstico de histoplasmosis y darles tratamiento no específico siempre que sea necesario. Este tratamiento no específico debe consistir en: *a*) tratar sintomáticamente al enfermo; *b*) mejorar su estado general (nutrición adecuada, balance positivo de nitrógeno, balance adecuado de calcio y de vitaminas); *c*) prescribir un grado de reposo adecuado, en relación con la intensidad y persistencia de los síntomas, el estado del paciente y la evolución que siga su enfermedad.

El médico debe tener presente que por benigno que sea el cuadro y aun en

* Trabajo leído por su autor en la sesión del 26 de junio de 1963.

las formas asintomáticas de la histoplasmosis primaria, existe el riesgo de diseminación extrapulmonar o del desarrollo de formas pulmonares progresivas graves. Este riesgo es mayor en los niños, en los ancianos, en los debilitados y en las embarazadas. Para evitarlo, el médico deberá instruir a sus enfermos de histoplasmosis, aun aquellos con formas primarias asintomáticas o benignas, que deben consultar inmediatamente que presenten manifestaciones más o menos importantes de enfermedad, informando al médico que consulten, que sufrieron un ataque anterior de histoplasmosis.⁵

El tratamiento sintomático en los casos en que es necesario, se dirigirá a disminuir la fiebre, la tos, el dolor de pecho y el malestar general. Cuando existan trastornos de la función pulmonar o descompensación cardiaca, además del reposo completo, podrá ser necesario recurrir a medidas terapéuticas especiales contra el enfisema obstructivo (prohibir el tabaco, prescribir oxígeno, etc.) y tratar el cor pulmonale.

Será necesario siempre que se presenten, tratar desde luego las infecciones intercurrentes, por ejemplo: neumonías, bronquitis, etc.³

En los Estados Unidos parece ser que los enfermos con formas pulmonares agudas graves, rara vez mueren de esta enfermedad,⁵⁻⁶ lo que difiere de la experiencia en México, donde estas formas, generalmente en brotes epidémicos, suelen causar hasta 100% de mortalidad.⁵ Pero aún, si como se ha señalado en los Estados Unidos, de 0.1 a 0.2% de los casos de histoplasmosis pulmonar primaria dan origen a formas diseminadas más graves⁴ y probablemente un número más elevado se transforma en formas pulmonares progresivas graves, siempre será aconsejable vigilar la sintomatología del enfermo y particularmente el estudio inmunológico de su suero.

Las pruebas cualitativa y cuantitativa de precipitinas y de aglutininas⁷⁻¹⁰ son de utilidad, como la prueba cutánea, sobre todo en el diagnóstico de la infección reciente y pueden ayudar a evaluar la evolución y el pronóstico de la enfermedad, pero la verdadera base del pronóstico y mejor guía en la elección del tipo de tratamiento a seguir, es la prueba cuantitativa, repetida, de fijación de complemento.¹¹

Los anticuerpos fijadores de complemento se encuentran comúnmente en las formas graves y moderadas, agudas, crónicas y diseminadas.⁴ Son independientes de las precipitinas, aparecen después que éstas en la sangre y persisten en ella por más tiempo. La cantidad de anticuerpos fijadores de complemento en la sangre está en relación con la gravedad de la infección. La pronta disminución o desaparición de los mismos es señal de buen pronóstico y su persistencia debe ser causa de preocupación.³

Por lo anterior, se insiste en que en el tratamiento de cualquiera de las formas clínicas de la histoplasmosis, la duración y la intensidad del mismo, debe basarse en los síntomas y estado general de cada enfermo, pero particularmente deberá

guiarse de acuerdo con los resultados bien evaluados de cuantificaciones repetidas de anticuerpos fijadores de complemento.^{5, 8, 11a}

En presencia de un caso clínico grave, o de la agravación de un caso benigno o moderado, a juzgar por la evolución de los síntomas y sobre todo si se asocia a un aumento en el título de anticuerpos fijadores de complemento, más aún, si esto último va acompañado de una disminución o de desaparición de la reacción a la histoplasmina en la prueba cutánea, será aconsejable recurrir además del tratamiento inespecífico, al tratamiento específico. También deberá aplicarse éste en enfermos en los cuales la histoplasmosis vaya a ser tratada quirúrgicamente, antes y después de la operación, para evitar la diseminación, particularmente si se opera sobre tejidos infectados.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Hasta ahora el tratamiento médico específico de elección, de cualquiera de las formas clínicas de histoplasmosis, que lo requieren, se hace con la Anfotericina B.

Antes de la Anfotericina B se probaron muchos otros medicamentos: Las diaminas, en particular la estilbamidina y la hidroxiestilbamidina,¹² el vainillato de etilo,^{13-13a} el beta-dietil-amino-etil-fencolato o MRD-112,^{14 a 17} que han sido usados por su acción fungistática *in vitro* y en animales de experimentación, en el tratamiento de casos humanos de histoplasmosis y se ha informado de resultados satisfactorios obtenidos con cada uno de estos medicamentos. Su toxicidad, por una parte, lo dudoso de los éxitos obtenidos, si se analiza cuidadosamente los resultados, y el fracaso de su empleo en otros casos, los ha desacreditado y hace desaconsejable su empleo en el tratamiento de la histoplasmosis.

El empleo de las sulfonamidas,^{18, 19, 20} aunque aparentemente ha dado resultados satisfactorios en algunos casos y su uso puede ser útil en uno que otro,²¹ en la actualidad se cree que como única medicación contra la histoplasmosis son de poca utilidad,¹⁷ pudiendo servir si se les asocia a la administración endovenosa de Anfotericina B. Situación parecida puede señalarse con respecto a la utilidad de los antibióticos de espectro antibacteriano amplio o estrecho, pero sin acción fungistática o fungicida apreciable, tales como la penicilina, la tetraciclina, el clo-ranfenicol, etc., cuyo empleo en el tratamiento médico de la histoplasmosis sólo se justifica asociado a la Anfotericina B, como medicación coadyuvante de las infecciones bacterianas asociadas a la histoplasmosis.¹

La nystatina, indudablemente tiene acción específica eficaz *in vitro* y en animales de experimentación,²⁰ pero su falta de absorción cuando se usa la vía digestiva, o su intolerancia y toxicidad por la vía intramuscular o endovenosa, impide totalmente su empleo en el tratamiento de la histoplasmosis. Recientemente, un polipéptido con acción antibiótica, X-5079C ha sido empleado con resul-

tados aparentemente alentadores, pero no se ha podido valorar aún en forma precisa su eficacia.²²

El empleo de los corticoesteroides, indudablemente puede ser de utilidad en el tratamiento de la histoplasmosis, particularmente en las formas hipertóxicas y diseminadas,^{23-24, 25} pero no es aconsejable su uso, a menos de que se asocie con la administración de la Anfotericina B,^{17, 26} con lo que se logra al mismo tiempo disminuir los efectos tóxicos secundarios a la administración de la Anfotericina.^{23, 24}

Anfotericina B. La Anfotericina B es un antibiótico del grupo de los polienos, que se obtiene de cultivos de una cepa de *Streptomyces nodosus*.²⁷ En su forma cristalina es insoluble en medio acuoso. La mezcla de Anfotericina B con desoxicolato de sodio, puede dar soluciones acuosas coloidales que sirven para emplearse en inyección endovenosa, única forma de administración eficaz de la Anfotericina en el tratamiento de la histoplasmosis y otras micosis profundas.

La vía oral fue empleada en la histoplasmosis con resultados alentadores en un principio, pero se ha confirmado que la administración oral de la Anfotericina B no es eficaz.³¹ Actualmente, y a pesar de su toxicidad, se considera que ésta es la única droga realmente eficaz y pueden esperarse de su empleo resultados satisfactorios si el enfermo tolera la dosis adecuada durante un tiempo suficiente, si se administra la droga oportunamente y si el tratamiento médico de sostén y otros tratamientos concomitantes necesarios, incluyendo el quirúrgico, son también adecuados.^{23, 28-38} Sin embargo, repito, es un medicamento tóxico, de administración relativamente compleja que requiere hospitalización del enfermo y vigilancia estrecha del mismo, ya que su uso determina la aparición de efectos secundarios indeseables, así como toxicidad potencial importante.^{2-31, 36, 39} La Anfotericina B se presenta en el mercado con los nombres de Amfosfat y Fungizone, en frascos con tapón de goma perforable que contienen 50 mg. del antibiótico mezclados con 41 mg. de desoxicolato de sodio y amortiguador de fosfato de sodio.⁴⁰ Para preparar la infusión para uso endovenoso, se agrega como diluyente 10 ml. de solución estéril de dextrosa al 5% en agua para infección (sin preservativos, procaína, ni sales como el cloruro de sodio, que precipitan y hacen insoluble la Anfotericina). Se agita el diluyente dentro del frasco hasta lograr la solución coloidal del contenido, que debe ser clara y transparente. De esta primera solución se agrega la cantidad que se dese inyectar a 500 ó 1,000 ml. de suero glucosado al 5%, recientemente preparado, es decir, con un pH no inferior a 5, pues de otra manera se precipita la Anfotericina. La venoclisís se aplica en un período preferentemente no menor de seis horas. La dosis óptima diaria depende de la tolerancia del enfermo y varía entre 0.5 y 1.5 mg. por kilogramo de peso, por día. Se inicia el tratamiento con dosis mucho más bajas, es decir, 0.1 a 0.2 mg. por kilogramo de peso y por día y se va elevando la dosis cada dos o tres días mediante incrementos de la misma magnitud, de acuerdo con la tolerancia.

La administración lenta de la venoclisis ayuda a disminuir la intensidad de los fenómenos secundarios indeseables, como fiebre, escalofríos, dolor de pecho, ansiedad, cefalea, náusea, vómitos. La administración previa de antipiréticos y antihistamínicos permite evitar o reducir significativamente esos efectos colaterales.^{31, 39} La adición de 10 mg. de heparina a la solución para inyección, permite reducir la aparición de tromboflebitis en el sitio de la inyección. Si lo anterior no basta, podrá agregarse 25 mg. de una forma soluble de hidrocortisona, por vía endovenosa, al iniciar la venoclisis o incorporarla a la solución.^{31, 39} Si la náusea y el vómito constituyen problema se usarán compuestos antieméticos, como los derivados de la fenotiazina (triflupromazina o flufenazina). La presentación cada vez más pura de la Anfotericina B y el uso concomitante de los corticoesteroides, ha aumentado la tolerancia y facilitado el uso de la Anfotericina B; sin embargo, aparte de los efectos secundarios arriba señalados, la inyección rápida de la solución se asocia a veces con dolor abdominal, convulsiones tipo gran mal, fibrilación ventricular y aun paro cardiaco. Esto último es un aspecto toxicológico común a otros antibióticos poliénicos.^{41, 42} La manifestación tóxica más frecuentemente observada al usar Anfotericina B, es la alteración de la función renal, que se debe a lesiones de los vasos glomerulares, lo que da origen al aumento de nitrógeno de la urea y de la creatinina en la sangre. Los fenómenos de toxicidad por acumulación se manifiestan por anorexia, malestar general, náusea, vómitos y alteraciones de la función renal. Se observa también hipotasemia. Se ha informado que ocasionalmente los enfermos han presentado alteraciones funcionales hepáticas y otras manifestaciones tóxicas, tales como visión borrosa, mareos, trastornos vestibulares transitorios, trombocitopenia, gastroenteritis hemorrágica, melena, púrpura, insuficiencia hepática aguda y aun muerte. Por lo tanto, a los enfermos que reciben Anfotericina B, deberá hacerseles determinaciones de nitrógeno de la urea o del nitrógeno no proteico, una o dos veces por semana, potasemia, biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y análisis de orina cada 8 ó 15 días.^{2, 31, 36, 39}

Cuando hay evidencia de acumulación de la droga, se suspenderá su administración hasta que los síntomas y los signos vuelvan a lo normal. Se reiniciará el tratamiento como cuando se inició y se aumentará por pequeños incrementos hasta la dosis máxima tolerada. En ocasiones bastará con reducir substancialmente la dosis diaria, pero vigilando que haya una disminución en el nitrógeno de la urea en la sangre y desaparición de otras manifestaciones de toxicidad. Al obtenerse mejoría clínica notable, con disminución o desaparición de anticuerpos fijadores de complemento, podrá administrarse la droga en días alternos solamente y podrá suspenderse el tratamiento cuando haya evidencia de curación, tanto clínicamente, como por pruebas de laboratorio.

En resumen, en términos generales, deberá emplearse en cualquier forma clínica de la histoplasmosis en la que esté indicado el uso de la Anfotericina B, una

dosis diaria por vía endovenosa de un miligramo por kilogramo de peso, por períodos no menores a 16 semanas, de modo de dar una dosis total de 2 a 3.5 g. a los adultos;³⁶ no obstante, la dosis individual diaria y la total, dependerá esencialmente de la tolerancia del enfermo a la medicación y de la respuesta clínica, radiológica, inmunológica y de la desaparición del histoplasma de las secreciones y los tejidos infectados.

BIBLIOGRAFIA

1. Sweany, H. C. et al.: *Histoplasmosis*. Editores Ch. C. Thomas, Springfield, Ill., p. 384, 1960.
2. Stenberg, Thomas H. et al.: *Current status of griseofulvin and amphotericin B*. The Med. Clinics of N. A., Vol. 45, No. 4, p. 795, Julio, 1961.
3. Blank, H. et al.: *Clinical mycology*. En prensa, 1963.
4. Editorial, 1961: *Increasing Recognition of the Severity of Certain Types of Histoplasmosis*. J. Am. Assoc. 177: 225.
- 4^a Yates, J. L. et al., 1961: *Course and prognosis of untreated histoplasmosis. United States Public Health Service Cooperation Mycoses Study*. JAMA. 177: 292.
5. González Ochoa, A.: *Mesa redonda sobre micosis pulmonares*. Unidad de Neumología del I.M.S.S. México, D. F. Junio 6, 1963.
- 5^a Rubin, H., Leban, P. H. y Furcolow, M. L., 1957: *Severe Nonfatal Histoplasmosis*. N. Eng. J. Med. 257: 599-602.
6. Rubin, H., Furcolow, M. L., Yates, J. L. y Brasher, C. A., 1959: *The course and prognosis of histoplasmosis*. Am. J. Med. 27: 278.
7. Salvin, S. B., Furcolow, M. L., 1954: *Precipitins in Human Histoplasmosis*. J. Lab. Clin. Med. 43: 259.
8. Salvin, S. B., 1959: *Current Concepts of Diagnostic Serology and Skin Hypersensitivity in the Mycoses*. Am. J. Med. 27: 97-114.
9. Schubert, J. H., Lynch, H. J. y Ajello, L., 1961: *Evaluation of the Agar-Plate Precipitin Test for Histoplasmosis*. Am. Rev. Resp. Dis. 84: 845.
10. Saslaw, S., Carlisle, W. N. y Sparks, J., 1960: *Experimental Histoplasmosis in Monkeys*. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 103: 342-344.
11. Campbell, C., 1960: *The Accuracy of Serologic Methods in Diagnosis, Second Conference on Medical Mycology*. Ann. N. Y. Acad. Sciences. 89: 163-177.
- 11^a Hill, G. B. y Campbell, C. C., 1956: *A Further Evaluation of Histoplasmin and Yeast Phas. Antigen of Histoplasma Capsulatum in the Complement Fixation Test*. J. Lab. Clin. Med. 48: 255.
12. Elson, W. O.: *The antibacterial and fungistatic properties of propamidine*. J. Infect. Dis. 76: 193, 1945.
13. Christie, A., Middleton, T. G., Peterson, T. C. y McVickar, D. L., 1951: *Treatment of Disseminated Histoplasmosis with Ethyl Vanillate and Propamidine*. Pediatrics. 7: 7.
- 13^a Ellis, F. F., Scott, R. T. y Miller, J. M., 1952: *Treatment of Progressive Histoplasmosis with Ethyl Vanillate and Propamidine*. Antibiotics. 2: 347.
14. Ludwig, K. A., Murray, F. J., Smith, T. K., Thompson, C. R. y Werner, M. W., 1954: *Laboratory Studies on Beta-Diethyl-aminoethyl Fencolate*. Antibiotics. 4: 36.
15. Sutliff, W. D., 1957: *Experience with the Course and Chemotherapy of Chronic Pulmonary Histoplasmosis*. Am. Rev. Tuber. 75: 912.
16. Lehan, F. M., Yates, J. L., Brasher, C. A., Larch, E. W. y Furcolow, M. L., 1957: *Experience with the Therapy of Sixty Cases of Deep Mycotic Infections*. Dis. Chest. 32: 597.
17. Harrell, E. R. y Bocobo, F. C., 1960: *Modern Treatment of the Systemic Fungus Diseases*. Clin. Pharmacol. Therap. 1: 104.
18. Mayer, E. L., Konopka, E., Geftic, S. y Tanzola, J., 1956: *Sulfonamides and Experimental Histoplasmosis*. Antibiotics. 6: 215, 1956. pp. 292-301.
19. Louria, D. B. y Fedor, N., 1957: *Sulfonamides in Experimental Histoplasmosis*. Antibiotics. 7: 471.
20. Baum, G. L., Rubel, H. y Schwarz, J., 1957: *Treatment of Experimental Histoplasmosis*. Antibiot. Chemoth. 7: 477.

21. Christie, A., 1958: *The Disease Spectrum of Human Histoplasmosis*. Ann. Int. Med. 49: 544-555.
22. Utz, J. P., Andricle, V. T. y Brown, C. F., 1961: *Chemotherapeutic Activity of X-5079C in Systemic Mycoses of Man*. Am. Rev. Resp. Dis. 84: 514.
23. Lehan, F. M. y Furcolow, M. L., 1957: *Epidemic Histoplasmosis*. J. Chrom. Dis. 5: 489.
24. Baum, G. L., Adriano, S. M. y Schwarz, J., 1954: *Effect of Cortisone on Experimental Histoplasmosis in Mice*. Amer. J. Clin. Path. 24: 503.
25. Vogel, R. A., Michael, N. y Timpa, A., 1953: *Cortisone in Experimental Histoplasmosis*. Am. J. Path. 31: 535.
26. Tegiris, A. D. y Smith, D. T., 1958: *Acute Disseminated Pulmonary Histoplasmosis Treated with Cortisone and MRD-112*. Ann. Int. Med. 48: 1414.
27. Vandeputte, J. et al.: *Amphotericins A & B*. Antibiotics Ann. 1955-1956, N. Y., Med. Ency. Inc., 1956, p. 587-591.
28. Greendyke, R. M. y Kaltreider, N. L., 1959: *Chronic Histoplasmosis. Report of a Patient Successfully Treated with Amphotericin B*. Am. J. Med. 26: 135.
29. Vogel, R. A. y Crutcher, J. C., 1956: *Studies on the Bioassay and Excretion of Amphotericin B in Patients with Systemic Mycoses*. Ant. Med. Clin. Ther. 8: 501-504.
30. Miller, J. M., Ginsberg, M., Johnson, H. R. y Legosian, A., 1958: *The Treatment of Histoplasmosis with Amphotericin B (Fungizone)*. Ant. Med. Clin. Ther. J.5: 593.
31. Seabury, J. N. y Bascomb, H. E., 1960: *Experience with Amphotericin B*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 89: 203.
32. Utz, J. P., Treger, A., McGullough, N. B. y Gruens, C. W., 1959: *Amphotericin B: Intravenous use in 21 Patients with Systemic Fungal Diseases*. Antibiotics Annual, 1958-1959. Med. Ency. Inc., N. Y., p. 628.
33. Nelson, J. D., Bates, E. y Pitchford, A., 1961: *Histoplasma Meningitis Treated with Amphotericin*. Am. J. Dis. Child. 107: 218-224.
34. Snyder, C. N., y White, R. S., 1961: *Successful Treatment of Histoplasma Meningitis with Amphotericin B*. J. Ped. 58: 554.
35. Gellert, A., 1960: *A Case of Histoplasmosis Successfully Treated with Amphotericin B*. E. African Med. J. 37: 501.
36. Lynch, M. J., Jr., Furcolow, M. L. y Doto, I. L., 1962: *Therapy of Histoplasmosis in Gungi and Fungous Diseases*. Balldorf, C. C. Thomas, Springfield, Ill. p. 316.
37. Moffet, G. L., Najjar, S. y Cramblett, N. G., 1959: *Successful Therapy of Disseminated Histoplasmosis Through the Use of Amphotericin B*. J. Iowa Med. Soc. 49: 625.
38. Timmerman, R. J. y Stevens, D. M., 1960: *Acute Disseminated Histoplasmosis: Report of a Case with Observations on the Use of Amphotericin B*. J. Kentucky Med. Ass. 58: 598.
39. Andriole, V. T. y Kravetz, H. M.: *The Use of Amphotericin B in Man*. JAMA, Vol. 180, No. 4, p. 269-272. Abril, 1962.
40. Bartner, E. et al.: *Studies on a new solubilized preparation of amphotericin B*. Ant. Annual 1957-1958. Med. Ency. Inc., N. Y. p. 53-58.
41. Carneccchia, B. M. y Kurtzke, J. F.: *Fatal Toxic Reactions to Amphotericin B in Cryptococcal Meningo-Encephalitis*. Annals of Int. Med., I, 53: 1027, 1960.
42. Gargus, J. L.: *Cardiac Effects Induced by Some Polyene Antibiotics in Chick Heart Fragments in Tissue Culture*. Ant. Annual 1956-1957. Med. Ency. Inc., N. Y., p. 923, 1926.