

Artículo original

Micosis sistémicas en pacientes del estado Anzoátegui, Venezuela, 2009-2018

Druvic Lemus-Espinoza*, María Teresa Maniscalchi B.

Universidad de Oriente, Núcleo de Anzoátegui, Escuela de Ciencias de la Salud, Departamento de Microbiología y Parasitología, Grupo de Investigación de Microbiología Aplicada. Barcelona, Venezuela.

Recibido 6 de julio de 2021; aceptado 10 de octubre de 2021

Resumen: Este estudio retrospectivo determinó la frecuencia de micosis sistémicas en el estado Anzoátegui, Venezuela, durante diez años (2009-2018). Las muestras evaluadas provenían de pacientes hospitalizados con impresión diagnóstica de micosis sistémica, procedentes de los hospitales “Dr. Luis Razetti”, Barcelona y “Dr. César Rodríguez”, Guaraguao. La revisión incluyó muestras del tracto respiratorio, sangre, líquido cefalorraquídeo y biopsias. La prevalencia general fue 6,6%. Los hombres (n=41; 64,1%) fueron más afectados que las mujeres (n=23; 35,9%). La histoplasmosis (n=29; 45,3%) y paracoccidiodomicosis (n=25; 39,1%) fueron las micosis más frecuentes. También se diagnosticaron casos de aspergilosis (n=6; 9,4%), criptococosis y coccidiodomicosis (n=2; 3,1% c/u). La mayoría de los diagnósticos se realizaron por biopsias (n= 40; 62,5%). La serología resultó positiva en 12 casos (18,8 %) y el látex en los dos casos de criptococosis. Todos los pacientes presentaron algún factor de riesgo ocupacional relacionado con micosis sistémicas, destacándose la actividad agrícola (n=43; 67,2%), el contacto con aves de corral y palomas (n =32; 50%) así como el antecedente de visitar las Cuevas de Rolando (n=58; 90,6%). El VIH fue la comorbilidad más frecuentemente observada con las micosis sistémicas (n=20; 31,3%). El trabajo evidencia la presencia y permanencia de micosis sistémicas en el estado Anzoátegui. Se debe considerar al estado Anzoátegui como área geográfica endémica para histoplasmosis, paracoccidiodomicosis y coccidiodomicosis.

Palabras clave: hongos dimórficos; micosis sistémicas; histoplasmosis; paracoccidiodomicosis; VIH; Anzoátegui.

Systemic mycosis in patients from the Anzoategui State, Venezuela, 2009-2018

Abstract: This retrospective study determined the frequency of systemic mycosis in the Anzoategui State, Venezuela, for ten years (2009-2018). The samples evaluated came from in-patients with suspected diagnosis of systemic mycosis, from the hospitals “Dr. Luis Razetti” in Barcelona and “Dr. César Rodríguez” in Guaraguao. Specimens were from the respiratory tract, blood, cerebrospinal fluid, and biopsies. The general frequency was 6.6%. Men (n = 41; 64.1%) being more affected than women (n = 23; 35.9%). Histoplasmosis (n = 29; 45.3%) and paracoccidiodomycosis (n = 25; 39.1%) were the most frequent fungal infections found. Few cases of aspergillosis (n = 6, 9.4%), cryptococcosis, and coccidiodomycosis (n = 2; 3.1%) were also diagnosed. Most of the diagnosis were made by biopsy (n = 40; 62.5%). Serology was positive in 12 cases (18.8 %), and latex agglutination in the two cases of cryptococcosis. All patients presented some occupational risk factor related to the disease, highlighting agricultural activity (n = 43; 67.2%), contact with poultry and pigeons (n = 32; 50.0%) as well as the antecedent of visit to the Rolando Caves (n = 58; 90.6%). HIV was the most common comorbidity found with these systemic mycosis (n = 20; 31.3%). The work evidences the presence and permanence of systemic mycosis in the Anzoategui State. The Anzoategui State should be considered as an endemic geographical area for histoplasmosis, paracoccidiodomycosis and coccidiodomycosis.

Keywords: dimorphic fungi; systemic mycosis; histoplasmosis; paracoccidiodomycosis; HIV; Anzoategui.

* Correspondencia:
E-mail: lemusd@yahoo.com

Introducción

Los cambios en la epidemiología de las micosis humanas han ocupado un lugar importante durante las últimas tres décadas, especialmente en aspectos relacionados al

hospedero susceptible y a la diversidad de los patógenos involucrados [1]. Las micosis sistémicas (histoplasmosis, coccidiodomicosis, paracoccidiodomicosis) y las enfermedades fúngicas oportunistas (aspergilosis invasiva y criptococosis), son infecciones que se plantean en el

entorno del VIH / SIDA, el uso de inmunosupresores, enfermedades hematológicas, entre otros [2,3]. El alcance de estas micosis sistémicas es amplio en Venezuela. Según algunos autores, esta ocurrencia es propia de la geografía venezolana, donde operan naturalmente factores biológicos, conductuales, eco-epidemiológicos y sanitarios, que condicionan la aparición de estas infecciones [2,4,5].

Los Grupos de Trabajo de Micología en Venezuela detallan las zonas consideradas endémicas para estas micosis, diagnosticadas en regiones densamente pobladas como son la región Centro-Occidental, eje Centro-Norte-Costero, región Sur-Oriental, y parte del Oriente del país [4]. Sin embargo, existe carencia de información sobre la situación específica de estas patologías en el estado Anzoátegui. El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de las micosis sistémicas en pacientes del estado Anzoátegui en un período de 10 años (2009-2018).

Materiales y métodos

Población y muestra: Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de los registros de muestras de pacientes hospitalizados en dos instituciones públicas (Hospital “Dr. Luis Razetti”, Barcelona, y el Hospital “Dr. César Rodríguez” IVSS, Guaraguao) que fueron procesadas en el Laboratorio del Grupo de Investigación de Microbiología Aplicada de la Escuela de Ciencias de la Salud, Núcleo de Anzoátegui, Universidad de Oriente, entre enero 2009 y diciembre de 2018, con impresión diagnóstica de micosis sistémica. La revisión incluyó muestras del tracto respiratorio, sangre, líquido cefalorraquídeo y biopsias. Adicionalmente, se consideraron en esta investigación datos epidemiológicos como edad, sexo, procedencia y comorbilidades, entre otros antecedentes.

Diagnóstico micológico: Los métodos diagnósticos utilizados fueron:

- Examen directo con hidróxido de potasio al 10% más tinta Parker® y tinción con Giemsa, según ameritase el caso.
- Inmunodifusión doble en gel de agarosa para la detección de anticuerpos circulantes contra *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides* spp., *Coccidioides* spp. y *Aspergillus* spp. con el kit diagnóstico ID Fungal Antibody System (IMMY®).
- Tinta china y determinación del antígeno capsular mediante la aglutinación con partículas de látex para *Cryptococcus* spp. (Meridian Diagnostics®).

Análisis estadístico: Los resultados se analizaron y expresaron como frecuencias relativas en porcentajes. Se utilizó el programa SPSS 20.0 para Windows.

Resultados

La prevalencia general de las micosis fue 6,6% (64/976). Según el género, el porcentaje de hombres (n=41; 64,1%)

fue significativamente más afectado que las mujeres (n=23; 35,9%). La edad de los hombres se ubicó entre 15-60 años, con una edad promedio (media) de 49,2 años, y para las mujeres 25-89 años, con una edad promedio de 48,6 años.

En general, la mayor cantidad de pacientes (n=61; 95,3%) estaban hospitalizados en el hospital “Dr. Luis Razetti” de Barcelona, y un número menor (n=3; 4,7%) se encontraban en el Hospital “Dr. César Rodríguez”, Guaraguao, estado Anzoátegui.

En la tabla 1 se presenta la frecuencia de los diagnósticos para el periodo de estudio. La histoplasmosis y la paracoccidioidomicosis fueron las micosis más frecuentes. En menor frecuencia se presentaron aspergilosis, criptococosis y coccidioidomicosis.

Tabla 1. Frecuencia de micosis sistémicas en el estado Anzoátegui, Venezuela (2009-2018).

Micosis	n	%
Histoplasmosis	29	45,3
Paracoccidioidomicosis	25	39,1
Aspergilosis	6	9,4
Criptococosis	2	3,1
Coccidioidomicosis	2	3,1
Total	64	100

La mayoría de los diagnósticos se realizaron por microscopía mediante biopsias. A través de la coloración de Giemsa fueron diagnosticadas 40 muestras (62,5%), distribuyéndose los casos de la siguiente manera: histoplasmosis en 22 muestras (75,9%) y paracoccidioidomicosis en 18 (72,0%). Mediante el examen directo con hidróxido de potasio más tinta Parker®, resultaron positivas 10 muestras (15,6 %) del tracto respiratorio inferior, diagnosticándose 5 casos de histoplasmosis (17,2%) y 5 (20%) de paracoccidioidomicosis.

Por serología se diagnosticaron 12 casos (18,8 %) en total, detectándose histoplasmosis (n=2; 6,9%), paracoccidioidomicosis (n=2; 8%), aspergilosis (n=6; 100%) y coccidioidomicosis (n= 2; 100%). En líquido cefalorraquídeo por aglutinación en látex se diagnosticaron dos casos de criptococosis (n= 2; 100%).

Con respecto a los datos biodemográficos, en todos los pacientes se observó algún factor de riesgo ocupacional para las micosis sistémicas, destacando la actividad agrícola (n=43; 67,2%), el contacto con aves de corral y palomas (n =32; 50,0%), visitas a cavernas en más de una ocasión (n =58; 90,6%) y tener contacto con murciélagos (n =37; 57,8%).

La comorbilidad más asociada a las micosis sistémicas fue el VIH (n=20; 31,3%), seguida de desnutrición, y se registraron pocos casos con diabetes mellitus. Más de la mitad de los pacientes (60,9%) provenían de la región rural del estado Anzoátegui (Tabla 2).

Tabla 2. Características epidemiológicas y hábitos psicobiológicos de pacientes con micosis sistémicas en el estado Anzoátegui, Venezuela (2009-2018).

Antecedentes	n	%
Avicultor	32	50,0
Agricultor	43	67,2
Contacto excretas quirópteros	37	57,8
Visita a cavernas de Rolando	58	90,6
Visita a otras cavernas	25	39,1
Comorbilidad		
VIH+	20	31,3
Diabetes mellitus	1	1,6
Desnutrición	1	1,6
Procedencia		
Rural	39	60,9
Urbana	25	39,1
Otros		
Hábito alcohólico	25	39,1
Hábito tabáquico	20	31,3

Discusión

En este trabajo retrospectivo de 10 años se encontraron 64 casos de micosis sistémicas. Los pacientes con histoplasmosis y paracoccidioidomicosis representaron más del 50% de los casos. En el país, los Grupos de Trabajo de Micología, en su último boletín (2011-2014), reportaron 479 casos de estas enfermedades fúngicas sistémicas y oportunistas, demostrando que la histoplasmosis y la paracoccidioidomicosis superan en número de casos a la criptococosis, la aspergilosis y la coccidioidomicosis. En el oriente de Venezuela, particularmente en los estados Bolívar y Sucre, que son próximos al estado Anzoátegui, para este mismo periodo también se describieron casos de paracoccidioidomicosis, histoplasmosis y criptococosis [6].

En Venezuela, la cifra de mortalidad por micosis sistémicas es superior cuando está asociada al VIH [2]; las enfermedades con mayor notificación de mortalidad son criptococosis (12,2 %), paracoccidioidomicosis (8,8 %) y aspergilosis (4,7%) [2,3].

El último anuario de mortalidad de Venezuela, del año 2014 (Anuarios de Epidemiología y Estadística Vital) del Ministerio del Poder Popular para la Salud [7], publicado en agosto del 2018, notificó 39 muertes por enfermedades fúngicas, en orden de frecuencia: histoplasmosis (17), criptococosis (13), paracoccidioidomicosis (6), coccidioidomicosis (2) y aspergilosis (1). Al comparar estos registros respecto a años anteriores, se observó un incremento en los casos particulares de histoplasmosis y criptococosis, superando el número de casos registrados

para esas micosis después de 18 años [3].

La histoplasmosis se presentó como la micosis sistémica con mayor registro de morbilidad en el territorio venezolano, hasta el año 2014 [4,6,8]. Los resultados del presente trabajo se correlacionan con esta tendencia nacional. En la actualidad pudiera observarse un incremento de histoplasmosis en el estado Anzoátegui y a nivel de territorio nacional, pero por la falta de registro y cifras oficiales en cada cierre de año, se desorienta y encubre la verdadera situación de salud pública para esta micosis en el país [2].

En el presente estudio el padecimiento de las infecciones fúngicas encontradas afectó más a hombres que a mujeres, resultados que concuerdan con los de Reviakina *et al.* y Cermeño *et al.*, donde los pacientes masculinos fueron los más afectados. El rango de edad de los pacientes resulto amplio, entre 15-89 años; la mayoría de casos se ubicaron cerca de los 50 años [10], criterios similares a estos, respecto a edad y género, fueron descritos por el Fondo de Acción Mundial para las Infecciones Fúngicas, resaltando que en la actualidad estas enfermedades pueden afectar a todas las edades [11].

A nivel general, en el presente estudio se observó que los pacientes tenían actividades laborales y características comunes con otros estudios epidemiológicos realizados en Venezuela y en América Latina sobre las micosis sistémicas [11-16]. Ser agricultor, tener contacto frecuente con aves, especialmente palomas (*Columba livia*) [11-14] y hábitats aviarios (gallineros), así como el contacto con tierra y visitas a cuevas, son actividades que están asociadas a la aparición de enfermedades fúngicas sistémicas y oportunistas [16-20].

Las micosis sistémicas invasoras como aspergilosis y criptococosis presentaron baja incidencia en este trabajo, en comparación con otros estudios nacionales e internacionales [6,8,10-12], sin embargo, se observa que la epidemiología de las enfermedades fúngicas en las últimas décadas ha ido cambiando por el incremento de agentes fúngicos como *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., Mucorales y *P. jirovecii*, así como también hongos dimórficos endémicos como *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides* spp. [12,15,17-19], siendo estos dos últimos responsables de infecciones fúngicas graves en la presente investigación.

En este estudio, los exámenes microscópicos (directos y/o histopatológicos), a pesar de ser técnicas convencionales, resultaron de buen valor diagnóstico, así como también las pruebas serológicas y la aglutinación con látex, las cuales fueron muy útiles, por ejemplo, en casos donde la muestra para el estudio micológico no fue de fácil acceso, en comparación con la facilidad de obtener muestras de suero del paciente. El uso de estas pruebas sigue siendo, indudablemente, de alto valor para el seguimiento de las micosis sistémicas, por su alta sensibilidad, especificidad y fácil realización [8,21], y pueden ser una excelente opción que suple la falta de recursos para implementar las costosas técnicas moleculares.

En el estado Anzoátegui se han realizado varios estudios donde se ha demostrado la presencia de micosis sistémicas

por hongos dimórficos (histoplasmosis, paracoccidioidomycosis y coccidioidomycosis) en pacientes provenientes de diferentes localidades del estado, que incluyen estudios de intradermorreacción con resultados de histoplasmina positiva, en el caserío Las Maracas [22], y evaluación epidemiológica con cultivos positivos para histoplasmosis, paracoccidioidomycosis y coccidioidomycosis en la comunidad de Moropocual [23], ambas en el municipio Guanta.

Adicionalmente, también existen varios reportes de casos de estas enfermedades en pacientes provenientes de la región metropolitana del estado, en Puerto La Cruz (municipio Sotillo) y Barcelona, (municipio Simón Bolívar) [24], e inclusive un reporte de histoplasmosis mamaria de una paciente residente en Puerto La Cruz [25]. Asimismo, se han publicado algunos reportes de casos de histoplasmosis y paracoccidioidomycosis en El Tigre (municipio Simón Rodríguez), al Sur del estado Anzoátegui [26]. Además, en San José de Guaribe (estado Guárico, zona limítrofe con Anzoátegui) se han descrito varios casos de histoplasmosis [19]. También fue reportado recientemente un caso de histoplasmosis en un paciente pediátrico con un desenlace fatal, al sur del municipio Zuata, estado Monagas [27].

En este trabajo solo se encontraron 2 casos de coccidioidomycosis (3,1%), ambos procedentes del área rural. Esta micosis ha sido diagnosticada con anterioridad en pacientes del caserío Moropocual (municipio Guanta), estado Anzoátegui por Anato *et al.*, en el año 1999. Especies de *Coccidioides* spp. sobreviven en suelos a altas temperaturas, creciendo en forma de micelio que se fragmenta con facilidad, dispersándose los arthroconidios a varios kilómetros de distancia como consecuencia de los vientos o del movimiento de la tierra por acción mecánica del hombre [28].

Existe la posibilidad de que en el municipio Guanta se encuentren condiciones geológicas que favorezcan la aparición de casos de coccidioidomycosis, ya que en Pertigalete, región próxima a los sitios de reporte de esta micosis, se halla en funcionamiento la empresa cementera Vencemos Venezuela, cuyas canteras explotan el Clinker, el cual contiene un componente natural como es el yeso (sulfato cálcico) [29], que podría dispersarse fácilmente con altas concentraciones de sales en las corrientes de aire, durante los continuos movimientos de tierra que se generan por las actividades de remoción y transporte.

Es conocido que suelos arenosos como estos, con elevadas concentraciones de sales (boro y sulfato de calcio) y un pH alcalino son favorables para el crecimiento de *Coccidioides* spp. [28], lo cual se presenta como un factor de riesgo para las personas que residen, trabajan o visitan esas zonas áridas y tienen contacto con tierra seca, aerolizable, de fácil desplazamiento por aire [30].

Respecto a la comorbilidad con el VIH, en la presente investigación un número importante de pacientes presentaron infecciones fúngicas asociadas. Otros pacientes sin el VIH cursaron con diabetes y desnutrición.

El hábito tabáquico y consumo de alcohol fueron referidos por igual en casi la mitad de los pacientes

estudiados. Actualmente, en el contexto de la pandemia por Coronavirus y la COVID-19, en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 se conoce que el síndrome respiratorio relacionado con esta enfermedad viral aumenta el riesgo de adquirir o exacerbar las infecciones fúngicas invasivas. Este evento se acentúa en pacientes que padecen micosis endémicas, y en consecuencia, puede haber vulnerabilidad y un mal pronóstico, principalmente cuando se presentan enfermedades subyacentes, tales como el VIH, diabetes o desnutrición [31-34], las cuales fueron observadas en este estudio.

Los síntomas de algunas de estas enfermedades causadas por hongos pueden ser similares a los observados en la COVID-19; en este sentido, es necesario realizar estudios microbiológicos, serológicos y moleculares para determinar si una persona tiene una infección por hongos asociada a la COVID-19, ya que las coinfecciones fúngicas se están notificando cada vez más [31,32].

En conclusión, este trabajo evidenció la presencia y permanencia de micosis sistémicas en el estado Anzoátegui. Se recomienda realizar estudios epidemiológicos en las áreas donde se describen pacientes positivos para estas micosis, así como el replanteamiento subyacente de considerar a este estado como zona endémica para histoplasmosis, paracoccidioidomycosis y coccidioidomycosis en Venezuela.

Referencias

- Rodriguez M, Albuquerque P. Searching for a change: The need for increased support for public health and research on fungal diseases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(6):e0006479. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006479>
- Lemus-Espinoza, D Maniscalchi MT, Wahab F, Sigona I. Mortalidad por micosis sistémicas asociadas a la infección por VIH en Venezuela. Período 1996-2013. *Invest Clin.* 2019; 60:171-81. Doi: <https://doi.org/10.22209/IC.v60n2a06>.
- Lemus-Espinoza, D Maniscalchi MT, Wahab F, Sigona I. Mortalidad por micosis sistémicas no asociadas a VIH, en Venezuela. Período 1995-2013. *Invest Clin.* 2018; 59:107-117. Doi: <https://doi.org/10.22209/IC.v59n2a01>
- Martínez D, Hernández R, Alvarado P, Mendoza M. Las micosis en Venezuela: casuística de los Grupos de Trabajo en Micología (1984-2010). *Rev Iberoam Micol.* 2013; 30:39-46. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2012.10.001>
- Ashraf N, Kubat C, Poplin V, Adenis A, David W, Denning D, *et al.* Re-drawing the maps for endemic mycoses. *Mycopathologia.* 2020; 185:843-65. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00431-2>.
- Grupos de Trabajo en Micología (GTM). Casuística de las micosis profundas, 2011-2014. *Boletín Informativo de las Micosis en Venezuela.* 2015; 45:9-10.
- Anuarios de Epidemiología y Estadística Vital. MPPS. Ministerio del Poder Popular para la Salud. 2014.

- Disponible en: <https://www.ovsalud.org/descargas/publicaciones/documentos-oficiales/Anuario-Mortalidad-2011.pdf>. Acceso 23 de noviembre 2020.
8. Reviákina V, Panizo M, Dolande M, Maldonado B. Micosis profundas sistémicas: Casuística del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” durante 5 años (1997-2001). *Rev Soc Ven Microbiol.* 2002; 22:164-8. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1315-25562002000200014&script=sci_arttext. Acceso 12 de abril 2021.
 9. Cermeño J, Hernández I, Godoy G, Cabello I, Cermeño JJ, Orellán Y, *et al.* Casuística de las micosis en el Hospital Universitario “Ruiz y Páez”. Ciudad Bolívar, Venezuela. *Invest Clin.* 2005; 46:37-42. Disponible en: <https://docs.google.com/r?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbmxyZXZpc3RhYW5vczIwMDFhMjAwNXxneDoxMjAzMjdiNGUxMDA3YTdm>. Acceso 12 de marzo 2021.
 10. Rodríguez ML, Nosanchuk JD. Fungal diseases as neglected pathogens: A wakeup call to public health officials. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14:e0007964. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007964>.
 11. Global Fund for Fungal Infections (GAFFI). 2018. Disponible en: <https://www.gaffi.org>. Acceso 12 de abril 2021.
 12. Quindós G. Epidemiología de las micosis invasoras: un paisaje en continuo cambio *Rev Iberoam Micol.* 2018; 35:171-8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.07.002>.
 13. Mota J, Pavillard A, Pérez R, Pérez-Ybarra L, León J. Prevalencia de la infección por *Paracoccidioides brasiliensis* e *Histoplasma capsulatum* en agricultores del “Caserío La Entrada”. Estado Aragua, Venezuela. *Salud Trab.* 2009; 17:33-47. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1315-01382009000100004&script=sci_arttext. Acceso 23 de febrero 2021.
 14. Cermeño JR, Hernández I, Cabello I, Orellán Y, Cermeño JJ, Albornoz R, *et al.* *Cryptococcus neoformans* and *Histoplasma capsulatum* in dove’s (*Columbia livia*) excreta in Bolívar state, Venezuela. *Rev Latinoam Microbiol.* 2006; 48:6-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/lamicro/mi-2006/mi061b.pdf>. Acceso 5 de marzo 2021.
 15. Rosario I, Acosta B, Colom F. La paloma y otras aves como reservorio de *Cryptococcus* spp. *Rev Iberoam Micol.* 2008; 25:13-8. Disponible en: <http://reviberoammicol.com/2008-25/S13S18.pdf>. Acceso 5 de marzo 2021.
 16. Teixeira M, Cattana M, Matute D, Muñoz J, Arechavala A. Genomic diversity of the human pathogen *Paracoccidioides* across the South American continent. *Fungal Genet Biol.* 2020; 140:103395. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2020.103395>.
 17. Gassiot C, Pino P, Rodríguez J, Ramos M, Páez I, Gudían J. Aspergilosis pulmonar: un nuevo enfoque en la reemergencia. *Acta Med Hosp Clin Quir.* 2000; 9:67-72.
 18. Ajello L. Relación del *Histoplasma capsulatum* con las gallinas y otras aves. *Rev Inst Salubr.* 1964; 20:232-5. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/14461/v56n3p232.pdf?sequence=1>. Acceso 5 de febrero 2021.
 19. Mata-Essayag S, Landaeta M, Merino R, Garrido L, Mota D, Pineda J, *et al.* Histoplasmosis en Venezuela: un enemigo no sospechado. *Tribuna del Investigador.* 2018; 19:85-96. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ti/article/view/17795. Acceso 12 de diciembre 2020.
 20. Panizo M, Dolande M, Reviákina V, Maldonado B. Histoplasmosis pulmonar asociada con visita a cuevas. Descripción de un brote epidémico y revisión de la literatura. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2001; 21:30-5. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562001000100005. Acceso 5 de febrero 2021.
 21. Reviákina V, Panizo, M Dolande, M, Selgrad, S. Diagnóstico inmunológico de las micosis sistémicas durante cinco años 2002-2006. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2007; 27:112-9. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1315-25562007000200011&script=sci_arttext&tlng=en. Acceso 5 de febrero 2021.
 22. Córdova A, Cortesía R, Hernández K, Maniscalchi M. Morbilidad de histoplasmosis según inmunodiagnóstico en los habitantes del caserío Las Maracas, Municipio Guanta, estado Anzoátegui. Trabajo Especial de Grado. Universidad de Oriente; 2002.
 23. Anato R, López L, Maldonado Z, Kiriakos D. Estudio epidemiológico de los microorganismos causales de micosis profundas, Caserío Moropocual, municipio Guanta, estado Anzoátegui. Trabajo Especial de Grado. Universidad de Oriente; 1999.
 24. Rodríguez O, Kiriakos D. Micosis profundas en el Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti” Barcelona. Trabajo Especial de Grado. Universidad de Oriente; 2001.
 25. Mata-Essayag S, Landaeta M, Colella M, Pineda V, Dawaher J, Pardi G, *et al.* Histoplasmosis mamaria. Estudio de una serie de casos. *Infor Med.* 2014; 16:71-4. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_im/article/view/7136. Acceso 7 de mayo 2021.
 26. Cermeño JJ, Cermeño JR, Cova N, Pérez G. Función adrenocortical en pacientes con micosis sistémica. *Invest Clin.* 2007; 48:341-8. Disponible en: <https://sites.google.com/site/revistaano2006a12010/home/ano-2007/invest-clin-48-3-2007/clinica-7.pdf?attredirects=0>. Acceso 7 de mayo 2021.
 27. Varela N. Murió niña de 7 años que contrajo Histoplasmosis en Zuata. 2016. Disponible en: <https://diarioelvistazo.com/zuata-permanece-trancada-por-muerte-de-nina-infectada-con-heces-de-paloma/>. Acceso 7 mayo de 2021.

28. Martínez-Méndez D, Semprún-Hernández N, Hernández-Valles R. Coccidioidomycosis: estado actual de la epidemia en Venezuela. *Invest Clin.* 2015; 56:411-20. Disponible en: <https://sites.google.com/site/revistaa-no2011al2020/home/invest-clin-56-4-2015/art%207.pdf?attredirects=0&d=1>. Acceso 7 de mayo 2021.
29. Mistaje O, Silva K. Evaluación de la calidad química de las Pilas de Alto Carbonato, entregadas a la Planta II de la Empresa CSC Venezolanas de Cemento S.A.C.A del estado Anzoátegui “Pertigalete”, conformadas durante el Plan de Explotación del 2017. Trabajo de Grado. Escuela de Geología, Minas y Geofísica. Universidad Central de Venezuela; 2018. pp 38.
30. Perio M, Materna B, Sondermeyer G, Cooksey D, Chia-Ping S, Luckhaupt S, *et al.* Occupational coccidioidomycosis surveillance and recent outbreaks in California. *Med Mycol.* 2019; 57:41–5. Doi: [https://doi:10.1093/mmy/myy031](https://doi.org/10.1093/mmy/myy031)
31. Marques P, D’Ávila A, Prudente T, Bernardes-Engemann A, Abreu M, Almeida-Silva F, *et al.* Acute pulmonary histoplasmosis following COVID-19: Novel laboratorial methods aiding diagnosis. *J Fungi Basel.* 2021; 7:346. Doi: <https://doi.org/10.3390/jof7050346>
32. Segrelles-Calvo G, De S Araujo G, Frases S. Systemic mycoses: a potential alert for complications in COVID-19 patients. *Future Microbiol.* 2020; 15:1405-13. Doi: <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0156>.
33. Nargesi S, Bongomin F, Hedayat M. The impact of COVID-19 pandemic on AIDS related mycoses and fungal neglected tropical diseases: Why should we worry? *PLoS Negl Trop Dis.* 2021; 15(2):e0009092. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009092>
34. Messina F, Marin E, Caceres D, Romero M, Depardo R, Priarone M, *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient with disseminated histoplasmosis and HIV. A case report from Argentina and literature review. *J Fungi Basel.* 2020; 6:275. Doi: <https://doi.org/10.3390/jof6040275>