



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2026,
Volumen 10, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i4

REVISIÓN: INMUNOLOGÍA DE LA HISTOPLASMOSIS

A REVIEW: IMMUNOLOGY OF HISTOPLASMOSIS

Isaías Abdallah Quirós

Laboratorio Clínico del Hospital Max Peralta, Costa Rica

Mariela Alvarado Rodríguez

Universidad de Costa Rica, Costa Rica

Natalia Rivera Echandi

Laboratorio Clínico del Hospital Max Peralta, Costa Rica

Alejandro José Navarro Solís

Hospital Calderón Guardia, Costa Rica

Marian Marcela Solís Aragonés

Hospital Calderón Guardia, Costa Rica

Revisión: Inmunología de la Histoplasmosis

Isaías Abdallah Quirós¹iabdalla@ccss.sa.cr<https://orcid.org/0009-0007-4460-258X>

Gerencia de Logística

Caja Costarricense del Seguro Social

Costa Rica

Mariela Alvarado Rodríguezmariela.alvarado_r@ucr.ac.cr

Laboratorio Clínico y Banco de Sangre

Universidad de Costa Rica

Costa Rica

Natalia Rivera Echandinriverae@ccss.sa.cr

Laboratorio Clínico del Hospital Max Peralta

Caja Costarricense del Seguro Social

Costa Rica

Alejandro José Navarro Solísajnavar@ccss.sa.cr

Laboratorio Clínico

Hospital Calderón Guardia

Caja Costarricense del Seguro Social.

Costa Rica

Marian Marcela Solís Aragonésmmsolisa@ccss.sa.cr<https://orcid.org/0009-0002-6776-0197>

Laboratorio Clínico

Hospital Calderón Guardia

Caja Costarricense del Seguro Social

Costa Rica

RESUMEN

La histoplasmosis es una micosis crónica asociada principalmente con manifestaciones pulmonares, aunque puede comprometer otros órganos, particularmente en el sistema reticuloendotelial. La patología se asocia con miembros del complejo *Histoplasma capsulatum*, hongos dimórficos presentes en suelo, comúnmente asociados con ambientes ricos en excretas de palomas y guano de murciélago. En el ambiente, el hongo forma tanto macro- conidias como micro- conidias, siendo más fácil para estas últimas alcanzar alveolos pulmonares. La vía de ingreso a la célula se realiza principalmente por las vías tradicionales de fagocitosis. Los procesos de inmunidad innata reaccionan como primera línea de defensa ante la infección. Sin embargo, el microorganismo cuenta con mecanismos de evasión que pueden dificultar el reconocimiento celular. En términos de inmunidad adaptativa, las citoquinas de la respuesta Th1 y Th17 promueven la resolución del cuadro infeccioso, en tanto que las propias de la respuesta Th2 y Treg exacerban la histoplasmosis. Pacientes inmunocomprometidos presentan una mayor afectación y diseminación, dadas las características de debilitamiento inmune. Como estrategias de defensa ante el cuadro, se exploran alternativas de vacunación y se plantean modelos teóricos como la privación de metales traza. Sin embargo, se requiere una investigación más extensiva que permita plantear metodologías adecuadas para contrarrestar la patología.

Palabras claves: histoplasmosis; inmunidad innata; inmunidad adaptativa.

¹ Autor principal

Correspondencia: isaiascr94@gmail.com

A Review: Immunology of Histoplasmosis

ABSTRACT

Histoplasmosis is a chronic fungal infection primarily associated with pulmonary manifestations, although it can affect other organs, particularly those of the reticuloendothelial system. The disease is associated with species of the *Histoplasma capsulatum* complex, dimorphic fungi found in soil, commonly associated with environments rich in pigeon droppings and bat guano. In the environment, the fungus produces both macroconidia and microconidia, with the latter being more likely to reach the pulmonary alveoli. The substance enters the cell primarily through the traditional pathways of phagocytosis. The innate immune system acts as the first line of defense against infection. However, microorganisms have evasion mechanisms that can hinder cellular recognition. In terms of adaptive immunity, cytokines associated with the Th1 and Th17 responses promote the resolution of the infection, whereas those associated with the Th2 and Treg responses exacerbate histoplasmosis. Immunocompromised patients experience more severe diseases and wider spread, given their weakened immune systems. As defense strategies against the condition, vaccination options are being explored, and theoretical models such as trace metal deprivation are being considered. However, more extensive research is needed to develop appropriate methodologies for addressing the condition.

Keywords: histoplasmosis; innate immunity; adaptive immunity

*Artículo recibido 20 junio 2026
Aceptado para publicación: 20 julio 2026*



INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una micosis crónica producida por hongos del complejo *Histoplasma capsulatum*, caracterizados por presentar dimorfismo y crecimiento intracelular. Principalmente, se observan manifestaciones pulmonares. Sin embargo, es frecuente la diseminación a otros órganos, especialmente en el sistema reticuloendotelial. En pulmón, suele cursar en forma asintomática, o bien, con una sintomatología más bien leve, aunque esto es diferente si el estado inmunológico del paciente está debilitado. La progresión a formas agudas, subagudas o crónicas de la patología depende, además del estado inmune previamente destacado, del inóculo inicial y la vía de ingreso al organismo (Arredondo-Ossa & Cardona-Castro, 2006).

El complejo *H. capsulatum* está presente en suelo, y es comúnmente asociado con ambientes ricos en excretas de palomas y guano de murciélagos. Se ha observado también en mamíferos que actúan como reservorios naturales, aunque no presentan cuadros patológicos ni un rol fundamental en el ciclo de vida del microorganismo. Se ha identificado, en condiciones in vitro, una fase sexual (*Emmonsella capsulata*), aunque esta no se ha observado en condiciones naturales, al tiempo que tampoco se ha dilucidado la magnitud de recombinación sexual en estos organismos (Sepúlveda et al., 2017).

El complejo se encuentra conformado por cuatro especies crípticas, a saber: *H. capsulatum* sensu stricto (identificado anteriormente como linaje Panamá o H18), *H. ohiense* (caracterizada por ausencia de alfa-1,3-glucano), *H. mississippiense* (mayor resistencia a antifúngicos en comparación con *H. ohiense*) e *H. suramericanum*. Tanto *H. ohiense* como *H. mississippiense* se asocian principalmente con enfermedad pulmonar crónica, en tanto que *H. suramericanum* está vinculada con cuadros agudos, de sintomatología prolongada y mayor mortalidad (Sepúlveda et al., 2017).

El presente documento se centra en describir los procesos implicados en la respuesta inmune del cuerpo humano contra los agentes causales de histoplasmosis. Se describirán tanto factores de virulencia como los que cuentan los hongos que pertenecen al complejo *H. capsulatum* como el proceso de infección que llevan a cabo, detallando además cómo reacciona el organismo ante esto.



Inmunología de la Histoplasmosis

Desarrollo inicial de la infección

H. capsulatum forma parte del grupo de hongos dimórficos. Estos organismos responden a la temperatura corporal en mamíferos y pasan de su forma micelial (presente en el medio ambiente) a su forma levaduriforme (forma parasitaria asociada con la infección). En el ambiente, el hongo puede producir tanto macroconidias como microconidias, siendo más fácil para estas últimas alcanzar alveolos pulmonares luego de ser inhaladas por hospederos (Klein & Tebbets, 2007).

Si bien *Histoplasma* se considera un patógeno intracelular facultativo, puede ser encontrado en el medio extracelular. Sin embargo, se localiza con mayor frecuencia dentro de fagocitos mononucleares como macrófagos y monocitos. En el proceso de infección, la transición de conidia a levadura puede ocurrir tanto previo a la fagocitosis como posterior a esta. Ya sean conidias o levaduras, pueden ingresar a las células mediante la vía tradicional de opsonofagocitosis, posterior a la unión con inmunoglobulinas o proteínas del complemento (López, 2006). Un mecanismo alternativo que ha sido descrito, y puede ser adaptativo para los hongos del complejo, es la unión a miembros de la familia de la $\beta 2$ integrinas o CD18 de mamíferos, que son receptores de superficie. La adhesina fúngica responsable de la unión específica es una proteína de choque térmico llamada hsp60. Los mecanismos posteriores que forman parte del proceso de internalización no han sido identificados (Guimarães et al., 2011).

Histoplasma tiene la capacidad de alcalinizar el medio en el fagolisosoma, resistiendo así las condiciones poco favorables para el desarrollo. Mantiene un pH de 6.5, el cual es esencial para neutralizar la actividad de hidrolasas lisosomales a través de la producción de proteínas catiónicas (Deepe, 2000). En seres humanos, el microorganismo se replica aproximadamente cada 18-20 horas (Arredondo-Ossa & Cardona-Castro, 2006).

Inmunidad innata en histoplasmosis

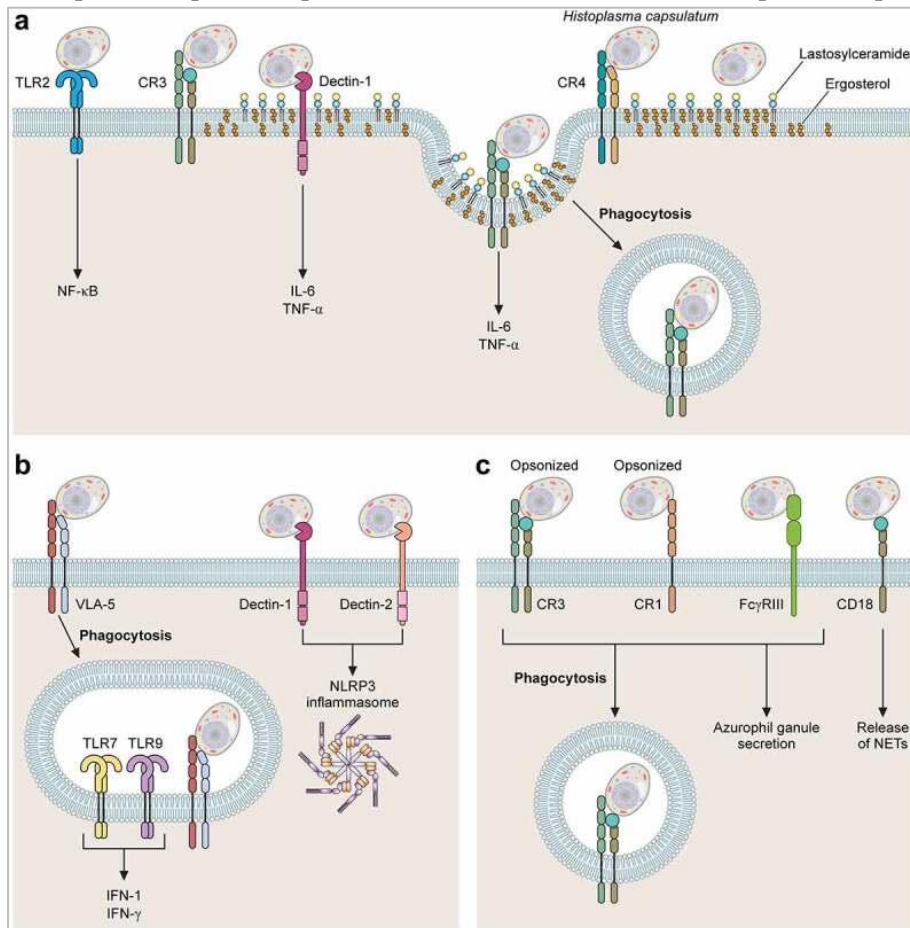
Posterior a la llegada al alveolo pulmonar, el hongo interactúa con las proteínas del factor surfactante tipo A y D, denominadas colectinas. Estas son producidas tanto por células epiteliales bronquiales como por células alveolares tipo II. Actúan como receptores de lectinas tipo C y tienen la capacidad de alterar la permeabilidad de calcio, afectando el desarrollo y proliferación de las levaduras.



Un aspecto para considerar es que los pacientes VIH+ cuentan con una carga más baja de proteínas del factor surfactante tipo A, lo que podría incidir en mayor afectación inicial. Otras colectinas conocidas son la ficolina y la pentraxina, con funciones principalmente de opsonización (Valdez et al., 2022).

Figura 1.

Principales receptores implicados en el reconocimiento de *Histoplasma capsulatum* por fagocitos



Nota: Representación gráfica de la interacción entre receptores celulares presentes en células fagocíticas y las levaduras de *Histoplasma capsulatum*. Fuente: Valdez et al. (2022)

Modelos experimentales en ratones han permitido observar una respuesta inflamatoria característica, que inicia con la llegada de gran número de neutrófilos en las primeras 24 horas, seguidos por eosinófilos y células mononucleares. El reclutamiento de estas células se da por factores quimiotácticos como selectinas y moléculas de adhesión leucocitaria de la familia de las $\beta 2$ -integrinas, importantes en la adhesión endotelial y en la interacción con microorganismos. Entre estas destaca el Mac1, que actúa como receptor para *Histoplasma* y desempeña un importante papel en la inmunidad, pues regula la inflamación al aumentar la apoptosis de los neutrófilos (Arredondo-Ossa & Cardona-Castro, 2006). Los neutrófilos sintetizan y liberan varias citoquinas, entre las que están incluidas la interleucina 12 (IL-12),

el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y el factor de necrosis tumoral alfa (Maniscalchi & Lemus, 2006). Los principales receptores de superficie contra *Histoplasma* presentes en estas células polimorfonucleares son los receptores de complemento 1 y 3 (CR1 y CR3) y FC-III (Beyhan & Sil, 2019).

Histoplasma posee mecanismos de evasión de la respuesta inmune innata. Destaca, por ejemplo, el caso del receptor de Dectina-1. Este receptor reconoce β -glucano, presente en la pared celular de los hongos. Muchas de las especies de *Histoplasma* cuentan con α -1,3-glucano, un polisacárido que es expresado en la parte externa de la pared y enmascara el reconocimiento mediado por Dectina-1. Por otro lado, en el secretoma de estos organismos ha sido posible identificar productos de relevancia, entre los que destaca Eng1, una β -1,3-glucanasa. Esta proteína procesa el β -glucano de la pared, limitando la detección por receptores en células de la respuesta innata (Rapplee et al., 2004).

Las levaduras de *Histoplasma* no inducen el estallido oxidativo (con la consecuente producción de especies reactivas de oxígeno, abreviado EROs, mediante la vía del complejo NADPH-oxidasa) en macrófagos en reposo. En su lugar, la producción de EROs es consecuencia del reconocimiento mediado por células polimorfonucleares, observándose también en casos de macrófagos infectados por las levaduras y que son estimulados por citoquinas específicas. El complejo *H. capsulatum* cuenta con moléculas como la proteína Sod3, una superóxido-dismutasa dependiente de cobre y zinc, que se encuentra en la pared externa y permite contrarrestar la producción de superóxido en polimorfonucleares y macrófagos activados (Kurita et al., 2021). Expresa además tres tipos de catalasas, capaces de neutralizar el peróxido de hidrógeno: CatA (expresada en hifas), CatB (expresada en levaduras) y CatC (expresada en ambas) (Holbrook et al., 2013).

En el proceso de infección de macrófagos, el factor Cbp1 (específico de la forma levaduriforme de *Histoplasma*) interviene en el proceso de lisis celular, necesario en la progresión de la infección. La muerte de los macrófagos infectados es independiente de procesos de necroptosis o piroptosis, pero depende parcialmente de factores pro- apoptóticos como lo son Bax y Bak. *Histoplasma* puede promover una respuesta integrada de estrés en macrófagos, que desencadena en la producción del factor de transcripción CHOP, el cual interviene en la respuesta al estrés celular (English et al., 2017).



Las células dendríticas son capaces de interiorizar y destruir las levaduras de *Histoplasma*. El reconocimiento es mediado por el receptor de fibronectina VLA-5. Al igual que los neutrófilos, producen IL-12, que estimula las células NK. Estas últimas, a su vez, producen interferón gamma (INF γ) (Valdez et al., 2022).

A propósito de esto, en modelos murinos se ha identificado una producción elevada de INF γ , que conduce a la liberación de óxido nítrico. Este, por su parte, actúa como quelante de hierro, inhibiendo así el crecimiento del hongo al privarlo de uno de sus principales nutrientes. Esto no se ha observado en seres humanos (Arredondo-Ossa & Cardona-Castro, 2006). *Histoplasma* tiene la capacidad de contrarrestar la limitación nutricional a través de diferentes vías, como lo es la producción de sideróforos de hidroxamato, proteínas de bajo peso molecular que facilitan la obtención de hierro, pues no requieren la reducción de la forma férrica a ferrosa (Beyhan & Sil, 2019).

Inmunidad adaptativa en histoplasmosis

Las células dendríticas llevan a cabo la presentación de antígenos a linfocitos CD4⁺ (que responden a antígenos de *Histoplasma*) y CD8⁺ (que se activan al reconocer antígenos de macrófagos apoptóticos). Modelos experimentales han demostrado que la proliferación de ambos linajes celulares es necesaria para contrarrestar la infección. Esto se atribuye a la ausencia de citoquinas protectoras como el INF γ y el TNF- α cuando se presentan bajas en linajes linfoides (Allen & Deepe, 2006).

A lo largo de la infección, las células T CD4⁺ se polarizan a perfiles Th1, Th2, Th17 y Treg, con un perfil de citoquinas característico (14). A continuación, se profundiza en cada caso:

1) Respuesta Th1

La IL-12 promueve la diferenciación hacia el perfil Th1, con la consecuente producción de interferón gamma. El INF- γ es necesario para el control de la infección primaria, pues actúa con eficacia sobre patógenos intracelulares (Thäle & Kiderlen, 2005).

Se ha observado también un rol importante de los mediadores lipídicos por medio de estudios en ratones. La inhibición de leucotrienos resulta en una menor producción de IL-12 e INF- γ , con una sobrevivencia menor ante la infección (Medeiros et al., 2004). Por su parte, el TNF- α (otra citoquina protectora característica de la respuesta Th1) actúa promoviendo la apoptosis de células infectadas (mediante la activación de caspasas), activando células fagocíticas, controlando el fenotipo de las células CD4⁺ y



estimulando la producción de más TNF- α . Se propone un mecanismo protector en el cual las levaduras que se replican en macrófagos “permisivos” (incapaces de contrarrestar la invasión) son liberadas mediante apoptosis, al tiempo que las células vecinas son estimuladas a través del TNF- α adicional para lidiar con el hongo. En ratones, el bloqueo del TNF- α reduce la producción de óxido nítrico. En infección secundaria, se observa una sobreproducción de IL-4 e IL-10, con efectos contraproducentes (Tsiodras et al., 2008).

Otra citoquina implicada en la respuesta Th1 es el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Este producto estimula la diferenciación y activación de células mieloides, y su neutralización lleva a la muerte por infección en modelos murinos. Promueve además la actividad fungistática en macrófagos a través del secuestro de zinc (Subramanian et al., 2013).

2) Respuesta Th17

Este tipo de respuesta se caracteriza por la producción de citoquinas como IL-17, IL-6 y GM-CSF. Si bien es importante en el control de la histoplasmosis, no es del todo esencial. En ratones, la supresión de esta respuesta conlleva a una mayor carga fúngica, pero no altera la resolución de la patología. En seres humanos, la presencia de una respuesta Th17 alterada (como en el síndrome de hiper-IgE, asociado a mutación en STAT3) se ha asociado con cuadros de histoplasmosis diseminada o gastrointestinal. Esto último sugiere un rol de las células de la respuesta Th17 en la regulación de la inmunidad en mucosas ante infección por *Histoplasma*, tal y como sucede en cuadros asociados a *Candida* (Horwath et al., 2015).

3) Respuesta Th2 y respuesta Treg

En contraste con las citoquinas de la respuesta Th1 y Th17, el perfil de citoquinas de las respuestas Th2 y Treg exacerba la histoplasmosis. En el caso de la respuesta Th2, los macrófagos se polarizan hacia un fenotipo M2. Son útiles en asistir en reparación de tejidos, pero no son eficaces al controlar patógenos intracelulares. Observaciones experimentales en animales han permitido demostrar una resolución retardada de la histoplasmosis en casos de sobreproducción de IL-4 (citoquina característica de Th2). La IL-4 estimula la producción de otra citoquina asociada con esta respuesta: la IL-33. En ratones, la neutralización de ambos productos estimula la resolución de la infección por *Histoplasma* (Verma et al., 2015).

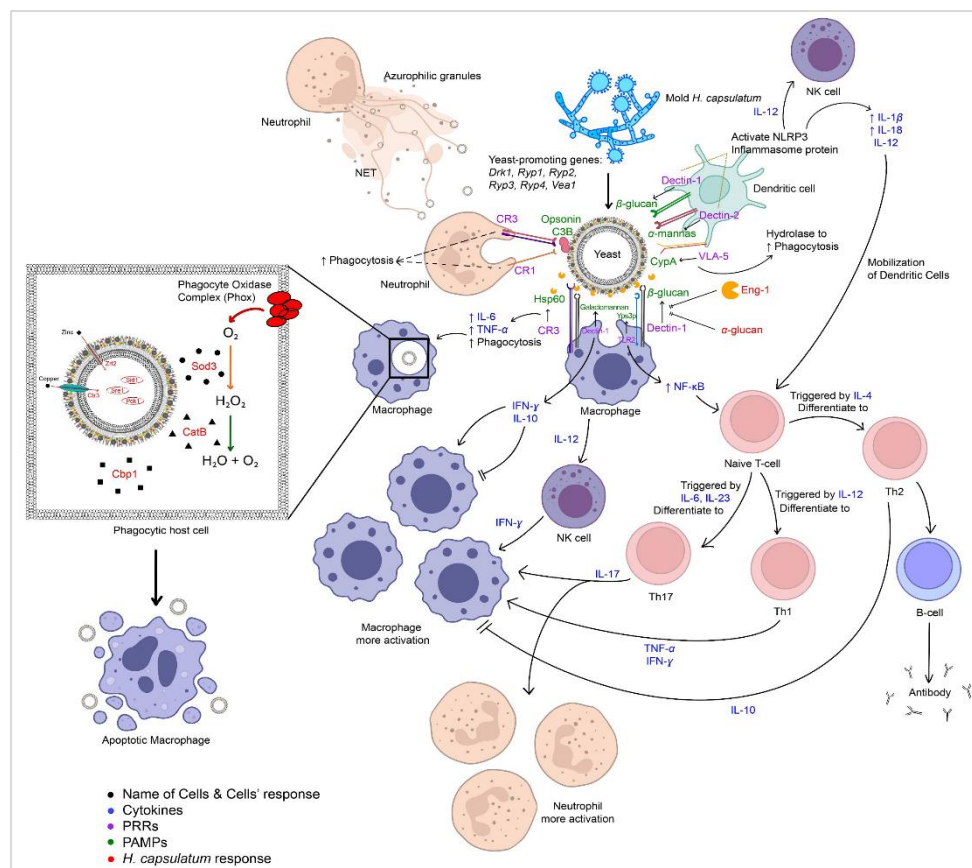


El perfil Treg, por su parte, promueve la supresión de la respuesta inmune a través de múltiples vías, como lo son algunos tipos de interacciones intracelulares y la producción de citoquinas como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Estos productos son necesarios para impedir una respuesta exacerbada, pero en el contexto de la histoplasmosis impiden la eliminación completa del patógeno (Deepe & Gibbons, 2003).

Respuesta humoral

El efecto protector asociado a anticuerpos que se desarrolla posterior a la infección se ha catalogado como escaso. En modelos murinos carentes de células B, no se aprecian cambios en la carga fúngica en infección primaria (al comparar con ratones que cuentan con linajes B). Sin embargo, en infección secundaria, se observa una mayor carga y la resolución es más lenta. Algunos autores han reportado una actividad protectora de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra ligandos de superficie de *H. capsulatum*. A pesar de esto, el tema se mantiene en discusión (Nosanchuk et al., 2012).

Figura 2. Respuesta inmunológica ante la infección por *Histoplasma capsulatum*



Nota: Resumen gráfico de la respuesta inmune ante la infección por *Histoplasma capsulatum*, de acuerdo con observaciones experimentales Fuente: Kurniawan et al. (2025)

Situación ante condiciones debilitantes en humanos

El papel de los linfocitos ha sido estudiado a través de los modelos animales previamente señalados, y estudios posteriores han permitido extrapolar esta información a seres humanos. Para 1971, se observó la ocurrencia de cuadros de histoplasmosis progresiva y diseminada en pacientes con una baja respuesta de linfocitos T y B. Un caso similar se presentó en los años 80 ante el surgimiento del VIH. Pacientes con bajos recuentos de CD4⁺ presentaban una mayor incidencia y severidad de infecciones por *Histoplasma*. Actualmente, la mayoría de los cuadros diseminados se presentan en individuos que no reciben un adecuado tratamiento antirretroviral (HAART), con conteos bajos de LT CD4⁺ (<100 células/mm³). En estos pacientes, la mortalidad puede alcanzar el 50% (Horwath et al., 2015; Adenis et al., 2014).

Pacientes con tratamientos que suprimen la actividad de CD4⁺ también se encuentran en riesgo de cuadros diseminados de histoplasmosis. Los glucocorticoides, por ejemplo, afectan un gran número de células inmunes, pero generan un daño más dramático en el número y función de las células T. Altas dosis de estos medicamentos, asociadas o no a otros inmunosupresores, se han asociado con histoplasmosis (Adenis et al., 2014). Otros agentes que pueden afectar linfocitos T son los anti-metabolitos del ácido fólico, inhibidores de la calcineurina y algunos anticuerpos monoclonales dirigidos contra linfocitos. En este tipo de pacientes, el manejo de la infección debe realizarse con especial cuidado (Nath et al., 2005).

Deprivación de metales como estrategia de defensa

La deprivación de metales traza es una estrategia inmunológica efectiva al tratar de contener infecciones. En modelos animales, la activación de macrófagos involucra mecanismos que limitan minerales esenciales como el hierro y el zinc. *Histoplasma* emplea estrategias para adquirir el hierro unido a ferritina o transferrina en el fagolisosoma. Tal es el caso de los sideróforos previamente mencionados (Beyhan & Sil, 2019), reductasas férricas y mantenimiento de un pH adecuado para permitir el funcionamiento enzimático. Por su parte, macrófagos activados a través de INF- γ y lipopolisacárido actúan para limitar la adquisición de hierro por parte de *Histoplasma*, posiblemente a través de mecanismos que incluyen el óxido nítrico.



En seres humanos no se ha reportado este mecanismo en macrófagos, y la relevancia del hierro en histoplasmosis clínica no se ha esclarecido por completo (Lane et al., 2023).

Macrófagos activados mediante GM-CSF (tanto en ratones como en seres humanos) promueven la actividad de metalotioneinas, proteínas de bajo peso molecular capaces de unirse a metales, y que reducen el zinc intracelular disponible. La reducción asociada a esta actividad enzimática estimula la producción de EROs al incrementar la actividad del canal de H⁺ en el fagosoma. De manera análoga, en un contexto de respuesta tipo Th2 la IL-4 aumenta la disponibilidad intracelular de zinc para las levaduras de *Histoplasma* (Winters et al., 2010).

Perspectivas sobre vacunación

Múltiples candidatos se han planteado para elaborar una potencial vacuna contra *Histoplasma*. Algunos de ellos son: extractos de membrana y pared celular de levaduras de *H. capsulatum*, la proteína HIS-62, el antígeno rH (antígeno H recombinante; empleado en investigación y seguimiento para discernir entre infección activa o remota), la proteína de choque térmico 60 (tanto nativa como recombinante), extractos conteniendo antígenos libres de *H. capsulatum* y extractos alcalinos de *H. capsulatum* empacados en partículas de glucano (Rossi et al., 2019).

En el caso de extractos de pared y membrana, se ha estudiado el nivel de antigenicidad e inmunogenicidad. Se ha reportado el desarrollo de una respuesta inmune mediada por células T, tanto in vivo como in vitro. Otros autores han empleado antígenos purificados como el HIS-62. En experimentos semejantes al caso anterior, se observó una respuesta protectora contra una dosis letal de levaduras, posterior a una vacunación profiláctica (Rossi et al., 2019).

Para el caso del antígeno recombinante H, se obtuvo una producción aumentada de INF- γ y GM-CSF en células esplénicas de ratones que fueron confrontadas con antígenos de las levaduras de *Histoplasma* (Deepe & Gibbons, 2001). Por su parte, en el caso de la proteína de choque térmico 60 y su fragmento 3, se obtuvo protección a través de la expansión de linajes T que expresan predominantemente la región V β 8.1/82 del receptor de células T (Rossi et al., 2019). La obtención de conclusiones favorables en los modelos animales previamente descritos es alentadora, pues se espera alcanzar resultados comparables en términos de inmunización en seres humanos.



CONCLUSIONES

El complejo *Histoplasma capsulatum* comprende una serie de especies que pueden actuar como patógenos para el ser humano. Son hongos dimórficos que se adquieren generalmente por inhalación de conidias o fragmentos de micelio.

La respuesta innata ante la histoplasmosis está definida por la acción de células polimorfonucleares, fagocitos mononucleares y células dendríticas. Las levaduras tienen estrategias para persistir en el fagolisosoma e inducir la lisis celular posterior a la multiplicación. Además, logran evadir las restricciones nutricionales que el organismo le impone como mecanismo de control. La producción de citoquinas por parte de los diferentes linajes celulares tiene como propósito limitar el crecimiento, desarrollo y multiplicación, conteniendo así la infección.

La respuesta adaptativa adquiere un perfil determinado, de acuerdo con las citoquinas que se produzcan.

La respuesta Th1 es la predilecta en términos de resolución de la infección, seguida por la respuesta Th17. Por su parte, tanto la respuesta Th2 como la Treg pueden actuar en detrimento del organismo, al impedir la eliminación del patógeno intracelular.

Enfermedades debilitantes y condiciones inmunosupresoras (naturales o asociadas a medicamentos) repercuten en la cantidad de células capaces de reaccionar ante la infección. La histoplasmosis diseminada se desarrolla sobre todo en individuos con bajas en recuentos linfoides (principalmente CD4+), pero también puede afectar considerablemente en casos de producción deficiente de citoquinas.

Se han propuesto estrategias para el desarrollo de vacunas capaces de otorgar inmunidad en seres humanos. Los modelos en animales han arrojado resultados prometedores, que se espera sea posible extrapolar a la población.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses relacionados con este artículo.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Arredondo-Ossa, M. I., & Cardona-Castro, N. M. (2006). Inmunidad en histoplasmosis. *Revista Asociación Colombiana de Dermatología & Cirugía Dermatológica*, 14(4), 357–362
- Sepúlveda, V. E., Márquez, R., Turissini, D. A., Goldman, W. E., & Matute, D. R. (2017). Genome sequences reveal cryptic speciation in the human pathogen *Histoplasma capsulatum*. *mBio*, 8(6), e01339-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01339-17>
- Klein, B. S., & Tebbets, B. (2007). Dimorphism and virulence in fungi. *Current Opinion in Microbiology*, 10(4), 314–319. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2007.04.002>
- López, C. E. (2006). Dimorfismo y patogenia de *Histoplasma capsulatum*. *Rev Argent Microbiol*, 38(4), 235–242
- Guimarães, A. J., Nakayasu, E. S., Sobreira, T. J. P., Cordero, R. J. B., Nimrichter, L., Almeida, I. C., & Nosanchuk, J. D. (2011). *Histoplasma capsulatum* heat-shock 60 orchestrates the adaptation of the fungus to temperature stress. *PloS One*, 6(2), e14660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014660>
- Deepe, GS Jr. (2000). Immune response to early and late *Histoplasma capsulatum* infections. *Current Opinion in Microbiology*, 3(4), 359–362. [https://doi.org/10.1016/s1369-5274\(00\)00104-1](https://doi.org/10.1016/s1369-5274(00)00104-1)
- Valdez, A. F., Miranda, D. Z., Guimarães, A. J., Nimrichter, L., & Nosanchuk, J. D. (2022). Pathogenicity & virulence of *Histoplasma capsulatum* - A multifaceted organism adapted to intracellular environments. *Virulence*, 13(1). <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2137987>
- Maniscalchi, M. T., & Lemus, D. (2006). Mecanismos de evasión de *Histoplasma capsulatum* en los fagocitos. *Rev. Soc. Ven. Microbiol*, 26(1), 6–13
- Beyhan, S., & Sil, A. (2019). Sensing the heat and the host: Virulence determinants of *Histoplasma capsulatum*. *Virulence*, 10(1), 793–800. <https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1663596>
- Rappleye, C. A., Engle, J. T., & Goldman, W. E. (2004). RNA interference in *Histoplasma capsulatum* demonstrates a role for α -(1,3)-glucan in virulence. *Mol Microbiol*, 53, 153–165
- Kurita, N., Brummer, E., Yoshida, S., Nishimura, K., & Miyaji, M. (2021). Antifungal activity of murine polymorphonuclear neutrophils against *Histoplasma capsulatum*. *Journal of Medical*



and Veterinary Mycology: Bi-Monthly Publication of the International Society for Human and Animal Mycology, 29(3), 133–143

Holbrook, E. D., Smolnycki, K. A., & Youseff, B. H. (2013). Redundant catalases detoxify phagocyte reactive oxygen and facilitate *Histoplasma capsulatum* pathogenesis. *Infect Immun*, 81, 2334–2346

English, B. C., Van Prooyen, N., & Ord, T. (2017). The transcription factor CHOP, an effector of the integrated stress response, is required for host sensitivity to the fungal intracellular pathogen *Histoplasma capsulatum*. *PLoS Pathog*, 13

Allen, H. L., & Deepe, G. S. (2006). B cells and CD4-CD8-T cells are key regulators of the severity of reactivation histoplasmosis. *J. Immunol*, 177(3), 1763–1771

Thäle, C., & Kiderlen, A. F. (2005). Sources of interferon-gamma (IFN-gamma) in early immune response to *Listeria monocytogenes*. *Immunobiology*, 210(9), 673–683.
<https://doi.org/10.1016/j.imbio.2005.07.003>

Medeiros, A. I., Sá-Nunes, A., Soares, E. G., Peres, C. M., Silva, C. L., & Faccioli, L. H. (2004). Blockade of endogenous leukotrienes exacerbates pulmonary histoplasmosis. *Infection and Immunity*, 72(3), 1637–1644. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.3.1637-1644.2004>

Tsiodras, S., Samonis, G., Boumpas, D. T., & Kontoyiannis, D. P. (2008). Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 83(2), 181–194. <https://doi.org/10.4065/83.2.181>

Subramanian Vignesh, K., Landero Figueroa, J. A., Porollo, A., Caruso, J. A., & Deepe, G. S., Jr. (2013). Granulocyte macrophage-colony stimulating factor induced Zn sequestration enhances macrophage superoxide and limits intracellular pathogen survival. *Immunity*, 39(4), 697–710.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.09.006>

Kurniawan, A. J., Mok, J. E., Putra, A., & Surja, S. (2025). How *Histoplasma* evades the human immune system. *Acta Medica Academica*, 54(3), 220–237. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.494>

Horwath, M. C., Fecher, R. A., & Deepe, G. S., Jr. (2015). *Histoplasma capsulatum*, lung infection and immunity. *Future Microbiology*, 10(6), 967–975. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.25>



- Verma, A., Kroetz, D. N., Tweedle, J. L., & Deepe, G. S., Jr. (2015). Type II cytokines impair host defense against an intracellular fungal pathogen by amplifying macrophage generation of IL-33. *Mucosal Immunology*, 8(2), 380–389. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.75>
- Deepe, G. S., Jr, & Gibbons, R. S. (2003). Protective and memory immunity to *Histoplasma capsulatum* in the absence of IL-10. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 171(10), 5353–5362. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.10.5353>
- Nosanchuk, J. D., Zancopé-Oliveira, R. M., Hamilton, A. J., & Guimarães, A. J. (2012). Antibody therapy for histoplasmosis. *Frontiers in Microbiology*, 3, 21. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00021>
- Adenis, A. A., Aznar, C., & Couppié, P. (2014). Histoplasmosis in HIV-infected patients: A review of new developments and remaining gaps. *Current Tropical Medicine Reports*, 1, 119–128. <https://doi.org/10.1007/s40475-014-0017-8>
- Nath, D. S., Kandaswamy, R., Gruessner, R., Sutherland, D. E. R., Dunn, D. L., & Humar, A. (2005). Fungal infections in transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplantation Proceedings*, 37(2), 934–936. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.01.054>
- Lane, T. E., Wu-Hsieh, B. A., & Howard, D. H. (2023). Gamma interferon cooperates with lipopolysaccharide to activate mouse splenic macrophages to an antihistoplasma state. *Infection and Immunity*, 61(4), 1468–1473. <https://doi.org/10.1128/iai.61.4.1468-1473.1993>
- Winters, M. S., Chan, Q., Caruso, J. A., & Deepe, G. S., Jr. (2010). Metallomic analysis of macrophages infected with *Histoplasma capsulatum* reveals a fundamental role for zinc in host defenses. *The Journal of Infectious Diseases*, 202(7), 1136–1145. <https://doi.org/10.1086/656191>
- Rossi, S. A., de Araújo, M. V., Taira, C. L., Travassos, L. R., & Taborda, C. P. (2019). Vaccine development to systemic mycoses by thermally dimorphic fungi. *Current Tropical Medicine Reports*, 6(2), 64–75. <https://doi.org/10.1007/s40475-019-00179-w>
- Deepe, G. S., Jr, & Gibbons, R. (2001). Protective efficacy of H antigen from *Histoplasma capsulatum* in a murine model of pulmonary histoplasmosis. *Infection and Immunity*, 69(5), 3128–3134. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.5.3128-3134.2001>

