

# Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis en personas adultas que viven con el VIH – versión completa

Jorge Alberto Cortés<sup>1,\*</sup>, Martha Carolina Valderrama-Rios<sup>2</sup>, Angela María Tobón<sup>3</sup>, Beatriz L. Gómez<sup>4</sup>, Diego Caceres<sup>5</sup>, Laura Cristina Nocua-Báez<sup>6</sup>, Diego Andrés Arévalo-Barreto<sup>7</sup>, Cándida Díaz-Brochero<sup>8</sup>, Indira Berrio<sup>9</sup>, Andrés Felipe Arias<sup>10</sup>, María Paulina Posada-Vergara<sup>11</sup>, Jairo Enrique Pérez<sup>12</sup>, Ángel González<sup>13</sup>, Karen Melissa Ordóñez<sup>14</sup>, Edgar Sánchez<sup>15</sup>, Carlos Arturo Álvarez-Moreno<sup>16</sup>.

## Resumen

La histoplasmosis es la infección fúngica ocasionada, en humanos, por el hongo dimórfico *Histoplasma* spp. que afecta con mayor frecuencia a personas con compromiso del sistema inmune. En las personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y se encuentran en un estadio avanzado de la enfermedad, la histoplasmosis es una infección oportunista de gran importancia, debido a su frecuencia de presentación, y consecuente impacto en morbilidad, mortalidad y altos costos. La problemática global de resistencia a los antimicrobianos, a la que contribuye el uso inapropiado o indiscriminado de antifúngicos, ha puesto en la mira a *Histoplasma* spp., por lo que resulta de importancia generar directrices que permitan orientar el uso adecuado de antifúngicos en el manejo de la histoplasmosis, con el objetivo de obtener mejores desenlaces clínicos y propender por un uso racional de antifúngicos. La presente guía contiene recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis en personas adultas que viven con el VIH, basadas en la evidencia, realizadas mediante el proceso de adaptación de guías de práctica clínica internacionales para el contexto colombiano.

**Palabras clave:** Guías de Práctica Clínica como Asunto; Histoplasmosis; VIH; Antifúngicos; Colombia.

## Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Histoplasmosis among Adults Living with HIV – Full text version

### Abstract

Histoplasmosis is the fungal infection caused, in humans, by the dimorphic fungus *Histoplasma* spp., which most frequently affects people with compromised immune system. In people living with the human immunodeficiency virus (HIV) and are in an advanced stage of the disease, histoplasmosis is an opportunistic infection of great importance, due to its frequency of presentation, and consequent impact on morbidity, mortality and high costs. The global problem of antimicrobial resistance, to which the inappropriate or indiscriminate use of antifungals contributes, has put *Histoplasma* spp. in the spotlight. It is important to generate guidelines that guide the appropriate use of antifungals in the management of histoplasmosis, with the aim of obtaining better clinical outcomes and promoting rational use of antifungals. This guide contains recommendations for the diagnosis and treatment of histoplasmosis in adults living with HIV, based on evidence, obtained through the process of adapting international clinical practice guidelines to the Colombian context.

**Keywords:** Clinical guidelines as Topic; Histoplasmosis; HIV; Antifungal Agents; Colombia

- 1 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Unidad de Infectología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-0882-9652>
- 2 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Unidad de Infectología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-4971-9692>
- 3 Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Universidad CES, Medellín, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-8305-7755>
- 4 Grupo de Estudios en Microbiología Translacional y Enfermedades Emergentes (MICROS), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-6641-1924>
- 5 Grupo de Estudios en Microbiología Translacional y Enfermedades Emergentes (MICROS), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Center of Expertise in Mycology Radboudumc/CWZ, Nijmegen, The Netherlands. IMMY. Norman, OK, United States of America. <https://orcid.org/0000-0001-8749-9809>
- 6 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-2869-2339>

- 7 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0009-0002-2323-0346>
- 8 Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-2176-7388>
- 9 Servicio de infectología, Hospital General de Medellín Luz Castro de Gutiérrez E.S.E., Medellín, Colombia. Asociación Colombiana de Infectología, Comité Micosis. <https://orcid.org/0000-0001-8234-607X>
- 10 Asociación Colombiana de Infectología, Comité Micosis. Departamento de Infectología, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-8176-7267>
- 11 Servicio de infectología, Programa Especial VIH, Hospital La María E.S.E., Medellín, Colombia. Asociación Colombiana de Infectología, Comité VIH. <https://orcid.org/0000-0002-1516-1662>
- 12 Servicio de infectología, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia. Asociación Colombiana de Infectología, Comité Micobacterias. <https://orcid.org/0000-0001-6009-4019>
- 13 Grupo de Investigación en Microbiología Básica y Aplicada (MICROBA), Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-7052-7938>

- 14 Hospital Universitario San Jorge de Pereira, Pereira, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-3879-3291>
- 15 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Unidad de Infectología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Unidad de Neumología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-5518-8149>
- 16 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Unidad de Infectología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Clínica Universitaria Colombia, Clínica Colsanitas Grupo Keralty, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-5419-4494>

\* Autor para correspondencia:  
Correo electrónico: jacortesl@unal.edu.co

Recibido: 18/12/2023; Aceptado: 13/04/2024

Cómo citar este artículo: J.A. Cortés, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis en personas adultas que viven con el VIH – versión completa. *Infectio* 2024; 28(2) Material Suplementario: 1-21

## Introducción

La histoplasmosis es la infección fúngica, ocasionada por el hongo dimórfico *Histoplasma* spp., en humanos principalmente, por especies del género *Histoplasma*<sup>1,2</sup>. Infección que se adquiere por la inhalación de propágulos infectantes que se encuentran en el ambiente, especialmente en entornos contaminados con guano de murciélago o excretas de aves, los cuales se depositan en los alvéolos pulmonares, donde se transforman en levaduras, se multiplican y pueden establecer una enfermedad granulomatosa<sup>1,3</sup>. En general, la infección es autolimitada por el sistema inmunológico del hospedero, mediante las cascadas de señalización intracelular que son originadas por los macrófagos alveolares, las células dendríticas y los neutrófilos, con un rol fundamental de los linfocitos T CD4+, específicamente por la subpoblación de linfocitos T colaboradores tipo 1 (Th1)<sup>1,4</sup>. Cuando esta respuesta no es efectiva y la levadura logra evadir la inmunidad del hospedero, *Histoplasma* spp. puede generar diversas manifestaciones clínicas, que de acuerdo con su presentación permite clasificar la infección fúngica en histoplasmosis pulmonar aguda, histoplasmosis pulmonar crónica, e histoplasmosis progresiva diseminada, observándose esta última forma de presentación con mayor frecuencia en pacientes con importante compromiso del sistema inmunológico<sup>1,5</sup>.

Debido a la caída significativa en el número de linfocitos T CD4 y el compromiso de la función de los macrófagos infectados que produce la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>6</sup>, en las personas que viven con el VIH, la histoplasmosis se ha convertido en una infección oportunista de gran importancia a nivel mundial<sup>7</sup>. Estudios realizados en diferentes países de América Latina han permitido estimar la incidencia anual de histoplasmosis en personas que viven con el VIH, en 1.48 casos por 100 personas<sup>8</sup>. El costo total de la hospitalización en personas con el VIH con diagnóstico de histoplasmosis en América Latina y el Caribe se ha estimado en \$1.921 dólares estadounidenses para el año 2022, suponiendo una estancia hospitalaria de 21 días, tratamiento con anfotericina B durante 14 días, e incluyendo las pruebas de laboratorio necesarias para el monitoreo durante la administración de anfotericina B y los suministros hospitalarios (i.e., líquidos intravenosos, suplementos de potasio y magnesio, una radiografía de tórax y personal de salud)<sup>9</sup>. Tasas de mortalidad de 30.2%, 37%, 41%, y hasta 43.6% han sido reportadas en estudios realizados en personas que viven con el VIH con diagnóstico de histoplasmosis en Brasil, Estados Unidos, Guayana Francesa y Guatemala, respectivamente<sup>10-13</sup>.

En Colombia, de acuerdo con los datos presentados en el último informe sobre la situación del VIH en Colombia publicado por la Cuenta de Alto Costo (CAC), entre el primero de febrero de 2021 y el 31 de enero de 2022 se diagnosticaron 12.919 nuevos casos de VIH en el país, con una prevalencia de 141.787 personas infectadas, con el 53.75% de estos casos prevalentes en estadio de SIDA<sup>14</sup>. Hoyos Pulgarín y colaboradores, en el estudio transversal retrospectivo realizado en dos instituciones prestadoras de servicios de salud en Pereira, Colombia con datos de los años 2014 a 2019, reportaron 29% de prevalencia de histoplasmosis en personas adultas que viven con el VIH y que estaban hospitalizadas<sup>15</sup>.

Dado el uso de agentes antifúngicos como parte del tratamiento de la histoplasmosis, su adecuado diagnóstico y tratamiento también tiene un impacto en el desarrollo de resistencia a los antifúngicos, situación que se reporta cada vez con mayor frecuencia a nivel mundial<sup>16</sup>. Reflejo de esta problemática, es que en 2022 la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó a *Histoplasma* spp. en el grupo de patógenos fúngicos de alta prioridad para guiar la investigación, el desarrollo y las acciones de salud pública<sup>17</sup>.

Por lo anterior resulta necesario generar recomendaciones que permitan orientar el diagnóstico y tratamiento de este grupo de pacientes en la práctica clínica diaria, con el objetivo de brindar una atención en salud de calidad, obtener mejores desenlaces clínicos y propender por un uso prudente de antifúngicos.

### Alcance de la guía de práctica clínica

Esta guía de práctica clínica (GPC) está dirigida al personal de la salud involucrado en la atención de personas adultas (edad igual o mayor a 18 años de edad) que viven con el VIH en Colombia, y a los tomadores de decisiones o entes involucrados en la generación de políticas en salud. Esta GPC aborda los temas de diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis en este grupo poblacional.

### Objetivos de la guía de práctica clínica

Desarrollar, de manera sistemática y por medio de un proceso participativo, recomendaciones clínicas informadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis en personas adultas que viven con VIH, con el fin de optimizar la calidad de la atención, obtener mejores desenlaces clínicos, y promover el uso adecuado de los recursos disponibles.

### **Pacientes considerados y aspectos clínicos abordados en la guía de práctica clínica**

Las recomendaciones contenidas en esta GPC van dirigidas a los siguientes grupos poblacionales:

- Personas adultas (edad igual o mayor a 18 años), que viven con el VIH asintomáticas, con sospecha clínica, o con diagnóstico confirmado de histoplasmosis.

La guía aborda las intervenciones para el diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis pulmonar e histoplasmosis progresiva diseminada.

### **Pacientes no considerados y aspectos clínicos no abordados en la guía de práctica clínica**

Las recomendaciones contenidas en esta GPC no se dirigen a los siguientes grupos de pacientes:

- Niños o adolescentes (menores a 18 años de edad).
- Gestantes.
- Pacientes receptores de trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos.
- Pacientes con otras afecciones asociadas con inmunosupresión o que reciben medicamentos inmunosupresores.

La guía no aborda las intervenciones para la profilaxis de la histoplasmosis en personas adultas que viven con el VIH.

### **Usuarios a quienes se dirige la guía de práctica clínica y ámbito asistencial**

Las recomendaciones que se generen en la presente guía están dirigidas a los profesionales de la salud que hacen parte del proceso de atención de personas adultas que viven con el VIH en los entornos hospitalario, urgencias, ambulatorio y domiciliario del Sistema General de Salud y Seguridad Social de Colombia (SGSSS), entre los que se encuentran médicos generales, expertos en VIH, especialistas con formación en medicina de urgencias, medicina familiar, medicina interna, medicina crítica y cuidado intensivo, infectología, neumología, profesionales en enfermería, química farmacéutica y demás personal involucrado en el proceso de atención de personas adultas que viven con el VIH.

### **Metodología**

Para el desarrollo de la presente guía se siguieron los lineamientos presentados en la Guía metodológica para la adopción - adaptación de guías de práctica clínica basadas en evidencia, del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia<sup>18</sup>, como se describe a continuación:

#### **Conformación del grupo desarrollador de la guía**

El grupo desarrollador de la guía (GDG) se conformó por siete miembros entre expertos temáticos y metodológicos: un especialista con formación en enfermedades infecciosas de adultos (JAC); una especialista en medicina interna, investigadora del Instituto Colombiano de Medicina Tropical, con amplia experiencia en *Histoplasma* spp. (AMT); una bacterióloga y laboratorista clínica, PhD en Micología Médica (BLG),

un bacteriólogo y laboratorista clínico, MSc en epidemiología, con amplia experiencia en *Histoplasma* spp. (DC); una especialista en medicina interna, master en VIH (CDB); una especialista en medicina interna, estudiante de segundo año de la subespecialidad en enfermedades infecciosas (LCN), y dos MSc en epidemiología clínica con experiencia en el desarrollo de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de la literatura, síntesis y calificación de la evidencia y procesos participativos (JAC, MCV).

Cada uno de los miembros del GDG previo al inicio de actividades, realizó la declaración de conflictos de interés mediante el diligenciamiento del formulario diseñado para tal fin. En los casos en que se declaró algún conflicto, se realizó el respectivo análisis a fin de definir su implicación en la participación.

A través de reuniones de consenso informal, en las cuales participaron todos los miembros del grupo desarrollador se definieron el alcance, objetivos, pacientes considerados y aspectos clínicos a ser abordados en la GPC.

#### **Búsqueda de guías de práctica clínica**

A continuación, se realizó la búsqueda sistemática de GPC orientada a identificar guías relacionadas con el alcance de la presente guía, publicadas entre el 2018 y el 2023, sin restricción por idioma.

La búsqueda se realizó en los sitios web de los siguientes organismos compiladores y desarrolladores de GPC: Guidelines International Network, Agency for Healthcare Research and Quality/ National Guidelines Clearinghouse, CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines, Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud, National Institute for Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network y Organización Mundial de la Salud (OMS). También se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline y Embase mediante estrategias de búsqueda adaptadas para cada motor de búsqueda utilizando operadores booleanos, de truncamiento y de proximidad, términos en texto libre y vocabulario controlado, empleando términos clave como "Histoplasmosis", "Histoplasma", "capsulatum", "disseminated histoplasmosis", "pulmonary histoplasmosis", "human immunodeficiency virus" y "HIV".

#### **Tamización, evaluación de calidad y selección de las guías de práctica clínica a utilizar**

Una vez obtenidos los resultados de la búsqueda, dos revisores (CDB, LCN) de forma independiente realizaron la tamización y selección primaria de referencias por título y resumen, seleccionando las referencias correspondientes a GPC o recomendaciones basadas en evidencia, que abordaran los aspectos definidos en el alcance y objetivo de la presente guía. Posteriormente, dos revisores (CDB, LCN) de forma independiente, realizaron la tamización y selección secundaria en texto completo de las referencias seleccionadas en el paso anterior, empleando la herramienta 7 modificada, que se propone en la Guía metodológica para la adopción - adaptación

de guías de práctica clínica basadas en evidencia, del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia<sup>18</sup>, resolviendo los desacuerdos por consenso, o con ayuda de un tercer revisor en los casos en los que no se logró acuerdo entre los dos revisores. No se restringió la búsqueda por idioma.

Las GPC seleccionadas luego de la tamización descrita se presentaron al grupo desarrollador con el fin de realizar la evaluación de calidad con la herramienta AGREE II<sup>19</sup>. Cada una de las guías se evaluó por tres revisores de forma independiente, siempre con la participación de un experto clínico y un experto metodológico, y en los casos en los que se identificó información necesaria para la evaluación de la GPC, se realizó por correo electrónico la solicitud de información complementaria a los grupos desarrolladores.

Como resultado del proceso de evaluación de calidad, se identificaron las GPC con un cumplimiento mayor o igual al 60 % en los dominios de rigor metodológico y de independencia editorial. Finalmente, con el objetivo de seleccionar las GPC a utilizar en el proceso de adaptación, y de acuerdo con las recomendaciones de la Guía metodológica para la adopción - adaptación de guías de práctica clínica basadas en evidencia, del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia<sup>18</sup>, el GDG analizó las guías seleccionadas teniendo en cuenta: los temas abordados en la guía, el uso de la metodología del grupo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), el año de publicación y la fecha de la última búsqueda.

Con la metodología descrita se seleccionó para el proceso de adaptación la guía de práctica clínica desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS): "Guidelines for diagnosing and Managing Disseminated Histoplasmosis among People Living with HIV", publicada en el año 2020.

#### **Adaptación de las recomendaciones**

El grupo desarrollador realizó el proceso de adaptación a través de la metodología GRADE, y los marcos GRADE de la evidencia a la recomendación (EtD, por sus siglas en inglés, Evidence to Decision)<sup>20,21</sup> con base en la información proporcionada por la GPC seleccionada, incluyendo los perfiles

de evidencia GRADE con la evaluación de la certeza de la evidencia realizada mediante el análisis de cada uno de los dominios: número y diseño de los estudios, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y otras consideraciones; y teniendo en cuenta las condiciones específicas del contexto colombiano, los beneficios y daños de las diferentes opciones, el uso de recursos, el impacto en equidad y la factibilidad de implementación.

#### **Consenso de expertos**

Finalmente, las recomendaciones adaptadas se llevaron a un consenso de expertos en el cual participaron representantes de diferentes disciplinas del área de la salud, instituciones y sociedades científicas: Asociación Colombiana de Infectología (KMO, CAA, comité Micosis [IB, AFA], comité VIH adultos [MPP], comité Micobacterias [JEP]), Asociación Colombiana de Neumología (ES), Grupo de Investigación en Microbiología Básica y Aplicada de la Universidad de Antioquia (AG), así como representantes de los pacientes (asociación de usuarios del Hospital Universitario Nacional de Colombia [DCG]), incluyéndose de esta manera la perspectiva de las diferentes partes interesadas.

Cada uno de los participantes al consenso realizó la declaración de conflictos de interés mediante el diligenciamiento del formulario diseñado para tal fin. En los casos en que se declaró algún conflicto, se realizó el respectivo análisis a fin de definir su implicación en la participación.

En el consenso teniendo en cuenta la información y evidencia proporcionada por la GPC seleccionada y las consideraciones específicas del contexto colombiano aportadas por los asistentes, mediante un proceso participativo con metodología Delphi en tiempo real, se formularon las recomendaciones y graduación de las mismas de acuerdo con la metodología GRADE (Tabla 1)<sup>22</sup>.

La votación durante el consenso fue de forma anónima, por medio electrónico. Se definió acuerdo como una votación mayor al 50 %, en los casos en los cuales no hubo acuerdo en la primera ronda, se realizó una sesión de discusión y una nueva ronda de votación, con un número máximo permitido de tres de rondas.

**Tabla 1.** Calificación global de la evidencia utilizando el sistema GRADE

<b>Niveles de certeza de la evidencia<sup>23</sup></b>	
<b>Alta</b>	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca de la estimación del efecto.
<b>Moderada</b>	La confianza en la estimación del efecto es moderada. Es probable que el verdadero efecto se encuentre cerca de la estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente
<b>Baja</b>	La confianza en la estimación del efecto es limitada. El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente a la estimación del efecto
<b>Muy baja</b>	La confianza en la estimación del efecto es muy baja. Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente a la estimación del efecto
<b>Significado de la fuerza y dirección de las recomendaciones<sup>23</sup></b>	
<b>Fuerte a favor</b>	Los beneficios de la intervención superan claramente los efectos indeseables
<b>Condicionales a favor</b>	Los beneficios de la intervención probablemente superan los efectos indeseables
<b>Fuerte en contra</b>	Los efectos indeseables de la intervención superan claramente los beneficios.
<b>Condicionales en contra</b>	Los efectos indeseables de la intervención probablemente superan los beneficios.
<b>Implicaciones de la fuerza de la recomendación<sup>24</sup></b>	
<b>Las implicaciones de una recomendación fuerte son</b>	
<b>Para los pacientes</b>	La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo haría
<b>Para los clínicos</b>	La mayoría de los pacientes deben recibir el curso de acción recomendado
<b>Para los responsables de la formulación de políticas</b>	La recomendación se puede adoptar como política en la mayoría de las situaciones.
<b>Las implicaciones de una recomendación condicional son</b>	
<b>Para los pacientes</b>	La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción recomendado, pero muchas no
<b>Para los clínicos</b>	Debe reconocer que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de manejo coherente con sus valores y preferencias
<b>Para los responsables de la formulación de políticas</b>	La formulación de políticas requerirá un debate sustancial y la participación de muchas partes interesadas

Preguntas clínicas abordadas en la guía y resumen de las recomendaciones

<p><b>1. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la mejor estrategia para el diagnóstico de la histoplasmosis?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En personas que viven con el VIH, la histoplasmosis diseminada debe diagnosticarse mediante la detección de antígenos circulantes de <i>Histoplasma</i> spp., o mediante el uso de pruebas moleculares según disponibilidad (Recomendación condicional; certeza de la evidencia baja).</li> <li>* El tipo de muestra para cultivo, análisis histopatológicos, y pruebas moleculares, debe considerarse con base en el compromiso clínico observable y las alteraciones identificadas en las pruebas de laboratorio.</li> <li>* Para las pruebas de detección de antígeno y pruebas moleculares, se recomienda el uso de pruebas de laboratorio previamente validadas e implementadas.</li> </ul>
<p><b>2a. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la mejor terapia de inducción para el tratamiento de la histoplasmosis?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento de la histoplasmosis grave o moderadamente grave: Se recomienda utilizar anfotericina B liposomal (3.0 mg/kg/día) durante dos semanas. (Recomendación condicional; certeza de la evidencia muy baja).</li> </ul> <p><b>Puntos de buena practica</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>En caso de no tener disponibilidad de anfotericina B liposomal considerar el uso de anfotericina B complejo lipídico (5 mg/kg/día) durante dos semanas.</li> <li>En caso de no tener disponibilidad de anfotericina B liposomal, ni anfotericina B complejo lipídico, considerar el uso de anfotericina B deoxicolato (0.7 a 1.0 mg/kg/día) durante dos semanas.</li> <li>Evitar el uso de anfotericina B deoxicolato en personas con insuficiencia renal, o con alto riesgo de lesión renal.</li> <li>En caso de tener que usar anfotericina B deoxicolato se deben implementar las medidas para prevenir, monitorizar o tratar la toxicidad renal.</li> <li>Si la evolución clínica y de laboratorio al tratamiento es favorable con el tratamiento con anfotericina B deoxicolato, es posible considerar una duración menor de dos semanas con este medicamento, y pasar a la fase de mantenimiento.</li> <li>La afectación del sistema nervioso central requiere ampliar el tiempo de la terapia de inducción a 4 semanas y el aumento de la dosis de anfotericina B liposomal a 5mg/kg/día.</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento de la histoplasmosis de leve a moderada: Se recomienda utilizar itraconazol 200 mg tres veces al día durante tres días y luego 200 mg dos veces al día por un año (Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja).</li> </ul> <p><b>Punto de buena práctica:</b> Si se tiene disponibilidad de la presentación de itraconazol en suspensión, ésta se prefiere por su mejor biodisponibilidad y absorción.</p>

<p><b>2b. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la duración apropiada de la terapia de mantenimiento para el tratamiento de la histoplasmosis?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomienda utilizar itraconazol 200 mg tres veces al día durante tres días y luego dos veces al día durante 12 meses (Recomendación condicional; certeza de la evidencia muy baja).</li> <li>* Se puede considerar menos de 12 meses de terapia cuando la persona está clínicamente estable, recibe terapia antirretroviral altamente efectiva, tiene cargas virales suprimidas y el estado inmune ha mejorado en forma sostenida, dado por conteo de células CD4 <math>\geq</math> 150 células/mm<sup>3</sup> por al menos tres meses consecutivos (Recomendación condicional; certeza de la evidencia muy baja).</li> </ul> <p><b>Punto de buena práctica:</b> El tiempo mínimo de tratamiento con la terapia de mantenimiento para la histoplasmosis debe ser de 3 meses.</p>
<p><b>2c. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es el momento óptimo para iniciar la terapia antirretroviral en el tratamiento de la histoplasmosis?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En personas con histoplasmosis diseminada en las cuales no se sospeche ni se compruebe la afectación del sistema nervioso central, la terapia antirretroviral debe iniciarse lo antes posible (Recomendación condicional; certeza de la evidencia muy baja)</li> </ul>
<p><b>3. Tratamiento de la coinfección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e <i>Histoplasma</i> spp. en personas adultas que viven con el VIH</b></p> <p><b>Puntos de buena práctica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Las personas que viven con el VIH y presenten coinfección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e <i>Histoplasma</i> spp. deben recibir tratamiento contra la tuberculosis de acuerdo con las pautas de tratamiento de la OMS.</li> <li>Debido a la interacción medicamentosa rifampicina - itraconazol y con el fin de evitar el fracaso terapéutico, se sugiere considerar los siguientes ajustes al tratamiento para la coinfección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e <i>Histoplasma</i> spp.:       <ol style="list-style-type: none"> <li>Emplear anfotericina B independiente de la severidad, como terapia de inducción para el tratamiento de la histoplasmosis.</li> <li>La duración de la terapia de inducción debe individualizarse de acuerdo con las condiciones del paciente y de la institución, considerando una de las siguientes alternativas:           <ol style="list-style-type: none"> <li>Extender a 4 semanas la duración de la terapia de inducción con anfotericina B para el tratamiento de la histoplasmosis (dosis diaria las primeras 2 semanas, y dosis semanal durante las siguientes 2 semanas) con el tratamiento convencional para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol.</li> <li>Realizar la transición a terapia de mantenimiento con itraconazol al completar 2 semanas de anfotericina B, asegurando el reemplazo de rifampicina por moxifloxacina o levofloxacina, en el tratamiento para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> con isoniazida, pirazinamida y etambutol.</li> </ol> </li> <li>Reemplazar el uso de rifampicina por una fluoroquinolona (moxifloxacina o levofloxacina) como tratamiento para <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, durante la fase de mantenimiento para el tratamiento de la histoplasmosis con itraconazol.</li> <li>Extender al menos a 9 meses la duración total del tratamiento para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> con isoniazida, etambutol, pirazinamida y una fluoroquinolona (moxifloxacina o levofloxacina).</li> <li>No emplear fluconazol para el tratamiento de la histoplasmosis en ningún contexto.</li> </ol> </li> </ul>
<p><b>4. Prevención, monitorización, y manejo de la toxicidad farmacológica, en personas adultas que viven con el VIH que reciben tratamiento para la histoplasmosis</b></p> <p><b>Puntos de buena práctica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La toxicidad e interacciones medicamentosas asociadas con el uso de itraconazol y anfotericina B son barreras importantes para el tratamiento exitoso de las personas que viven con el VIH y tienen histoplasmosis.</li> <li>La administración segura de anfotericina B debe ser una prioridad:       <ol style="list-style-type: none"> <li>La administración de anfotericina B debe realizarse de forma intrahospitalaria.</li> <li>Para la administración de más de una dosis de anfotericina B utilizar preferiblemente un acceso venoso central.</li> <li>No diferir la administración de más de una dosis de anfotericina B por la colocación de un acceso venoso central.           <ol style="list-style-type: none"> <li>La anfotericina B liposomal y la anfotericina B de complejo lipídico se puede administrar por vía intravenosa periférica</li> </ol> </li> <li>Cuando se utilice anfotericina B deoxicolato, considere el uso de infusiones de al menos 4 horas, que se podrían extender hasta 24 horas.</li> <li>Cuando se utilicen regímenes basados en anfotericina B debe proporcionarse el paquete recomendado de prevención, monitorización y manejo de la toxicidad, especialmente hipopotasemia, nefrotoxicidad y anemia (Tabla 5).</li> <li>La administración de anfotericina B puede requerir la derivación a una institución con acceso al paquete recomendado de prevención, monitorización y manejo de la toxicidad.</li> <li>El uso de anfotericina B liposomal no es equivalente al uso de anfotericina B de complejo lipídico.</li> <li>La anfotericina B liposomal presenta menos riesgos de toxicidad farmacológica que la anfotericina B deoxicolato y requiere un paquete menos intensivo de prevención, monitorización y manejo de la toxicidad.</li> <li>Utilizar un protocolo simplificado de pre-hidratación y reposición de electrolitos antes de cada infusión de anfotericina B, junto con un protocolo de control de creatinina, potasio, y magnesio (si está disponible), así como un control semanal de la hemoglobina.</li> <li>En pacientes con insuficiencia renal realizar el ajuste de dosis correspondiente.</li> </ol> </li> </ul>

5. Seguimiento de la respuesta al tratamiento, en personas adultas que viven con el VIH que reciben tratamiento para la histoplasmosis
<p><b>Puntos de buena práctica:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La respuesta clínica, incluida la resolución de la fiebre, la fatiga y los cambios de peso y otros síntomas asociados con la gravedad de la enfermedad (hipotensión e hipoxia), debe evaluarse diariamente durante el período inicial de la terapia de inducción.</li> <li>2. Los niveles de itraconazol en sangre deben controlarse una vez completadas 2 semanas (14 días) de tratamiento y a criterio médico ante sospecha de interacción o falta de respuesta. Los niveles séricos de itraconazol entre 1 µg/mL y 2 µg/mL han sido reconocidos como efectivos, y concentraciones superiores a 15 µg/mL se han relacionado con el desarrollo de toxicidad. La falta de capacidad para el control de las concentraciones séricas de los fármacos no debería ser un obstáculo para el tratamiento con itraconazol.</li> <li>3. La cuantificación de antígeno de <i>Histoplasma</i> spp., cuando esté disponible, debe realizarse una vez completadas 4 semanas de tratamiento, en caso de coinfección o sospecha de no respuesta al tratamiento, empleando el mismo tipo de muestra y metodología utilizada al momento del diagnóstico. Si a las 4 semanas el antígeno no ha disminuido al menos un 50% se indica repetir a las 12 semanas.</li> <li>4. La concurrencia de otras infecciones oportunistas debe evaluarse mediante valoración clínica y utilizando pruebas de laboratorio correspondientes.</li> </ol>
6. Abordaje diagnóstico de los síntomas persistentes o recurrentes, en personas adultas que viven con VIH que reciben tratamiento para la histoplasmosis
<p><b>Puntos de buena práctica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los síntomas persistentes pueden ser causados por el fracaso de la terapia de inducción o mantenimiento (debido a dosis o duración inadecuada) o por una infección concomitante, como la coinfección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</li> <li>• Los síntomas recurrentes, pueden deberse a niveles subóptimos de la terapia de mantenimiento (causados por dosis inadecuadas del fármaco o interacciones farmacológicas), falta de adherencia al tratamiento, otras enfermedades concomitantes o desarrollo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.</li> <li>• Es importante revisar la historia de prescripción del tratamiento para determinar si el régimen farmacológico, la dosificación o la duración de la terapia han contribuido al fracaso del tratamiento. Así mismo, se debe revisar la adherencia al tratamiento, los niveles de itraconazol y las posibles interacciones farmacológicas:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Revisar la adecuada toma del medicamento y la adherencia al tratamiento.</li> <li>2. Realizar los estudios diagnósticos pertinentes para otras enfermedades concomitantes como la infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, especialmente entre personas con recuento de células CD4 &lt; 200 células/mm<sup>3</sup>.</li> <li>3. Considerar el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS) paradójico entre las personas que han comenzado la terapia antirretroviral.</li> <li>4. Supervisar el progreso mediante el uso de pruebas de antígeno de <i>Histoplasma</i> spp. al inicio del tratamiento, una vez completadas 4 semanas de tratamiento, a los 3, 6, 9 y 12 meses, siempre empleando el mismo tipo de muestra y método. Las pruebas de antígeno deben repetirse si se considera falla a la terapia antirretroviral, o los hallazgos clínicos sugieren una recurrencia.</li> <li>5. Asegurar los niveles de fármaco apropiados, según sea necesario.</li> </ol> </li> </ul>
7. Manejo del fracaso terapéutico o recaída microbiológica, en personas adultas que viven con el VIH que reciben tratamiento para la histoplasmosis
<p><b>Puntos de buena práctica:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Realizar cuantificación de antígeno de <i>Histoplasma</i> spp. y realizar otras pruebas de laboratorio complementarias, como cultivo.</li> <li>2. Reiniciar la terapia de inducción con el mismo fármaco y esquema de tratamiento inicial.</li> <li>3. Asegurar los niveles de fármacos apropiados, según sea necesario.</li> <li>4. Prevenir, manejar y monitorear la toxicidad de medicamentos.</li> </ol>

## 1. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la mejor estrategia para el diagnóstico de la histoplasmosis?

### Recomendación

- En personas que viven con el VIH, la histoplasmosis diseminada debe diagnosticarse mediante la detección de antígenos circulantes de *Histoplasma* spp., o mediante el uso de pruebas moleculares según disponibilidad (Recomendación condicional; certeza de la evidencia baja).
- \* El tipo de muestra para cultivo, análisis histopatológicos y pruebas moleculares, debe considerarse con base en el compromiso clínico observable y las alteraciones identificadas en las pruebas de laboratorio.
- \* Para las pruebas de detección de antígeno y pruebas moleculares, se recomienda el uso de pruebas de laboratorio previamente validadas e implementadas.

### Antecedentes

La histoplasmosis es una infección fúngica que, en pacientes que viven con VIH, puede presentarse como oportunista, y que necesita una identificación temprana con el fin de mitigar su impacto en la morbilidad y mortalidad, la cual se ha estimado que puede llegar a ser mayor del 30% en este grupo de pacientes<sup>11,25</sup>. Series de caso en pacientes con VIH muestran que se debe considerar la presencia de formas diseminadas de histoplasmosis en pacientes con puntajes más bajos en la escala de Karnofsky, aquellos con compromiso hepático o esplénico y elevación de transaminasas<sup>26</sup>. Existen importantes dificultades en el acceso a las pruebas diagnósticas consideradas el estándar de oro, como el cultivo, la patología y las tinciones especiales, debido a que para su ejecución se necesitan laboratorios con nivel de bioseguridad 3, personal capacitado y entrenado, y una espera de tiempo considerable para obtener los resultados<sup>27,28</sup>. Debido a ello se necesita disponer de pruebas diagnósticas de buen rendimiento, rápidas,

de bajo costo y con disponibilidad en las diferentes regiones en el mundo, especialmente en las que tienen bajos y medianos recursos, donde se presentan la mayoría de los pacientes. Existen varias pruebas para hacer el diagnóstico de histoplasmosis, el cultivo se considera el estándar de oro, para el cual se ha descrito una sensibilidad general que varía entre de 50 y 85%<sup>29</sup>, y en éste escenario tal vez la muestra de mejor rendimiento es la de médula ósea, donde la sensibilidad es cercana a 75%<sup>30</sup>; otra prueba diagnóstica es el estudio histopatológico que tiene un rendimiento variable con una sensibilidad de 9 a 50% según el tejido y el tipo de presentación clínica de la enfermedad, con falta de información sobre cada escenario en el paciente inmunocomprometido<sup>31</sup>. Están disponibles también varias pruebas para la detección de anticuerpos con mejor sensibilidad especialmente para la histoplasmosis pulmonar subaguda y la pulmonar crónica, pero para los escenarios de enfermedad temprana, en general tienen bajo rendimiento porque se necesita un tiempo considerable para la producción de anticuerpos, y en pacientes inmunocomprometidos también pierde sensibilidad por la alteración del sistema inmune<sup>32,33</sup>. Otras pruebas diagnósticas son las basadas en la detección de antígenos circulantes, que tienen un menor rendimiento en pacientes con histoplasmosis pulmonar crónica por la depuración de los antígenos y su bajo nivel en el suero. Estas técnicas basadas en la detección de antígenos tienen una gran utilidad en los casos de enfermedad aguda y subaguda<sup>27</sup>, en las que la fungemia y la diseminación son frecuentes debido a la inmunosupresión celular de este grupo de pacientes. Finalmente, las pruebas moleculares tienen alta sensibilidad, pero desafortunadamente son todavía pruebas caseras ("in house"), para las cuales falta aún consenso en los protocolos, los genes blanco y una debida estandarización de las directrices para realizarlas<sup>34,35</sup>.

## Resumen de la evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta se tuvo en cuenta la evidencia aportada por la revisión sistemática con metaanálisis llevada a cabo por Cáceres D. y colaboradores, que incluyó un total de 30 referencias que evaluaron el rendimiento de diferentes pruebas diagnósticas en pacientes que viven con el VIH, siete sobre la metodología de cultivo, cinco sobre las pruebas para la detección de anticuerpos, 13 sobre las pruebas para la detección de antígeno circulante y 5 sobre las pruebas moleculares<sup>36</sup>. A continuación, se presenta el resumen de la evidencia del rendimiento diagnóstico para cada una de estas técnicas:

### Cultivo microbiológico:

En total se incluyeron 7 estudios que estimaron el rendimiento analítico del cultivo<sup>37-43</sup>, que consideraron diferentes tipos de muestras como hemocultivo, secreciones respiratorias y médula ósea, entre otras, aunque con solo dos estudios que reportaron la información suficiente para permitir calcular el rendimiento analítico según el tipo de muestra<sup>42,43</sup>. En los estudios que evaluaron hemocultivos procesados mediante la metodología de lisis-centrifugación y los que utilizaron como tipo de muestra médula ósea se encontró el mejor rendimiento

diagnóstico con una sensibilidad en el rango de 60% a 90%<sup>37-39</sup>; mientras que las muestras respiratorias presentaron la menor sensibilidad, en el rango de 0% a 60%. Se identificó una sensibilidad agrupada para el diagnóstico de histoplasmosis con la técnica de cultivo microbiológico de 76.71% (IC 95 % 72.46% a 80.97%); teniendo en cuenta que en ninguno de los estudios incluidos se empleó un grupo de control (sin histoplasmosis), no fue posible la estimación de especificidad.

### Detección de anticuerpos:

Se identificaron en total cinco estudios, en los cuales se emplearon muestras de sangre y orina, y se usaron diferentes técnicas de laboratorio, incluyendo el Western blot (WB), la inmunodifusión (ID), la fijación del complemento (CF), el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y la contra-inmunolectroforesis (CIEF)<sup>44-48</sup>. Se encontró la mayor sensibilidad reportada en los estudios que emplearon WB (90%) y ELISA (86%)<sup>44,48</sup>, con una sensibilidad agrupada para el diagnóstico de histoplasmosis con el uso de pruebas de detección de anticuerpos de 57.5% (IC 95 % 52.6% a 62.2%), y una especificidad agrupada del 100% (IC 95 % 99% a 100%), siendo la prueba diagnóstica con el menor rendimiento (Tabla 2).

### Detección de antígenos:

En total se incluyeron 13 estudios, en los cuales se emplearon muestras de sangre y orina, 11 estudios emplearon ELISA como técnica de procesamiento, un estudio describió la validación de una prueba en el punto de atención empleando la técnica de flujo lateral, y un estudio que empleó radioinmunoensayo<sup>31,45,46,49-58</sup>. Se encontró una sensibilidad agrupada para las pruebas de detección de antígenos circulantes de *Histoplasma* spp. de 95% (IC 95 % 94% a 97%) y una especificidad agrupada de 97% (IC 95 % 97% a 98%), siendo la prueba con mejor rendimiento para el diagnóstico de histoplasmosis en pacientes que viven con el VIH (Tabla 2).

### Pruebas moleculares:

Para el análisis del rendimiento de las pruebas moleculares se identificaron 5 estudios, los cuales utilizaron muestras respiratorias, biopsia de tejido, sangre y médula ósea (59-63). En los estudios incluidos no se encontró un consenso sobre los protocolos utilizados para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), ni sobre los genes blanco y los cebadores que amplifican el DNA, específicamente las regiones espaciadoras de transcritos internos [ITS] y del gen que codifica para una proteína específica 100 kDa. Se encontró una sensibilidad agrupada para las pruebas basadas en la detección de ADN de *Histoplasma* spp. de 95.35% (IC 95 % 88.83% a 100%) y una especificidad agrupada de 98.66 % (IC 95 % 95.65% a 100%).

En la Tabla 2 se presenta el resumen del rendimiento de las pruebas disponibles para el diagnóstico de histoplasmosis en personas que viven con el VIH, considerando que los valores más grandes de razón de verosimilitud positiva (LR+, por sus siglas en inglés) y de 1/razón de verosimilitud negativa (LR-, por sus siglas en inglés) indican una mayor precisión de la prueba.

**Tabla 2.** Resumen del rendimiento de las pruebas para el diagnóstico de histoplasmosis en personas que viven con el VIH

Prueba	Sensibilidad % Valor agrupado (95% CI)	Especificidad % Valor agrupado (95% CI)	LR+/LR- Valor agrupado (95% CI)	1/LR- Valor agrupado (95% CI)
Detección de anticuerpos	57.54 (52.60 – 62.19)	100 (99 – 100)	1146.3 (8.5 – 154326.2) / 0.4 (0.2 – 0.7)	2.3 (1.4 – 3.7)
Detección de antígenos	95.48 (93.68 – 97.26)	97 (97 – 98)	18.7 (11.7 – 30.1) / 0.07 (0.04 – 0.13)	13.2 (7.7 – 22.7)
Pruebas moleculares	95.35 (88.83 – 100)	98.66 (95.65 – 100)	70.7 (7.2–691.9) / 0.08 (0.02–0.27)	12.3 (3.6 – 41.1)

LR-: razón de verosimilitud negativa, LR+: Razón de verosimilitud positiva  
Tomado y adaptado de Cáceres D. y colaboradores<sup>36</sup>.

## Consideraciones del panel

**Costos requeridos:** El panel consideró que probablemente los costos requeridos de las pruebas de detección de antígenos circulantes de *Histoplasma* spp., o de las pruebas moleculares, como método diagnóstico, sean moderados.

**Costo efectividad:** El panel consideró que el balance de beneficios y costos probablemente favorece las pruebas de detección de antígenos circulantes de *Histoplasma* spp., o el uso de pruebas moleculares, según disponibilidad, para el diagnóstico de histoplasmosis. Sin embargo, se evidencia la necesidad de disponer de estudios de costo efectividad completos llevados a cabo para el contexto colombiano.

**Otras consideraciones:** el panel consideró que esta recomendación probablemente aumente la equidad en salud en el país, y su implementación sea factible. Lo anterior teniendo en cuenta que las pruebas de detección de antígenos están disponibles comercialmente como kits, lo que facilita la transferencia a los laboratorios clínicos, a la vez que reduce los problemas técnicos relacionados con la reproducibilidad, y permite realizar un mejor control de calidad. Asimismo, vale la pena mencionar que, a diferencia de otras pruebas diagnósticas, como el cultivo microbiológico, las pruebas de detección de antígeno se pueden realizar en laboratorios con un nivel de bioseguridad más bajo como 1 o 2. De otro lado, las pruebas moleculares se consideran una buena alternativa por la rapidez del resultado y su buen rendimiento en términos de sensibilidad y especificidad; sin embargo, algunas de las limitaciones a considerar están dadas principalmente por la falta de consenso en relación con las técnicas o procedimientos para su realización.

## 2a. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la mejor terapia de inducción para el tratamiento de la histoplasmosis?

### Recomendación

- **Tratamiento de histoplasmosis grave o moderadamente grave:** Se recomienda utilizar anfotericina B liposomal (3.0 mg/kg/día) durante dos semanas (Recomendación condicional; certeza de la evidencia muy baja).

### Puntos de buena práctica:

1. En caso de no tener disponibilidad de anfotericina B liposomal considerar el uso de anfotericina B complejo lipídico (5 mg/kg/día) durante dos semanas.
  2. En caso de no tener disponibilidad de anfotericina B liposomal, ni anfotericina B complejo lipídico, considerar el uso de anfotericina B deoxicolato (0.7 a 1.0 mg/kg/día) durante dos semanas.
  3. Evitar el uso de anfotericina B deoxicolato en personas con insuficiencia renal, o con alto riesgo de lesión renal.
  4. En caso de tener que usar anfotericina B deoxicolato se deben implementar las medidas para prevenir, monitorizar o tratar la toxicidad renal.
  5. Si la evolución clínica y de laboratorio al tratamiento es favorable con el tratamiento con anfotericina B deoxicolato, es posible considerar una duración menor de dos semanas con este medicamento, y pasar a la fase de mantenimiento.
  6. La afectación del sistema nervioso central requiere ampliar el tiempo de la terapia de inducción a 4 semanas y el aumento de la dosis de anfotericina B liposomal a 5mg/kg/día.
- **Tratamiento de la histoplasmosis de leve a moderada:** Se recomienda utilizar itraconazol 200 mg tres veces al día durante tres días y luego 200 mg dos veces al día por un año (Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja).

**Punto de buena práctica:** Si se tiene disponibilidad de la presentación de itraconazol en suspensión, ésta se prefiere por su mejor biodisponibilidad y absorción.

### Antecedentes

La frecuencia de histoplasmosis diseminada entre los pacientes que viven con el VIH, es mucho mayor en comparación con otros grupos de pacientes y es en este grupo de pacientes con inmunocompromiso, que la enfermedad fúngica cursa con un espectro de la enfermedad principalmente grave o moderadamente grave<sup>64-66</sup>.

La clasificación de la histoplasmosis diseminada, como grave o moderadamente grave, es definida por la presencia de al menos un hallazgo de compromiso orgánico o sistémico

como insuficiencia respiratoria, cardíaca o renal, alteración de la coagulación, síntomas o signos neurológicos, o una alteración general del estado funcional, en el cual el paciente está confinado a una cama o silla más de la mitad de las horas de vigilia y sólo es capaz de un autocuidado limitado (i.e., estado funcional de la ECOG/OMS mayor de 2, ver tabla 3). La histoplasmosis diseminada leve a moderada, es definida como la infección por *Histoplasma* spp. que no incluye ningún compromiso de órgano o sistema<sup>67</sup>.

La infección por *Histoplasma* spp. requiere el inicio oportuno de un tratamiento eficaz y seguro. Los esquemas de tratamiento, ampliamente utilizados para el manejo de la histoplasmosis diseminada grave o moderadamente grave, basados en anfotericina B deoxicolato, a pesar de mostrar una alta efectividad, se asocian con altas tasas de toxicidad principalmente insuficiencia renal, alteraciones hidroelectrolíticas, anemia y reacciones por la infusión<sup>68-70</sup>, lo que representa una preocupación al momento de considerar su prescripción. A esta situación, se suma la disponibilidad limitada de anfotericina B deoxicolato en algunos países alrededor del mundo, principalmente en países de bajos y medianos ingresos, debido a sus altos costos, con estudios llevados a cabo principalmente en el escenario de criptococosis<sup>71</sup>. Siendo necesario analizar la posibilidad de considerar esquemas terapéuticos basados en otras alternativas o formas de presentación de la anfotericina B, que disminuyan el riesgo de desarrollar eventos adversos y mejoren el acceso oportuno a la terapia, manteniendo la efectividad del tratamiento.

Del mismo modo, es necesario orientar, basado en la evidencia, la mejor opción terapéutica para el manejo de la histoplasmosis diseminada de presentación clínica leve a moderada. Escenario en el cual, el tratamiento subóptimo también se ha relacionado con un mayor riesgo de recaídas y mortalidad<sup>10,72</sup>.

**Tabla 3.** Estado funcional de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG/OMS)<sup>73</sup>.

Grado	Explicación de la actividad
0	Completamente activo, capaz de llevar a cabo todo el desempeño anterior a la enfermedad sin restricciones
1	Restringido en actividades físicamente extenuantes pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajo doméstico ligero, trabajo de oficina
2	Ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad laboral. Despierto y alrededor de más del 50% de las horas de vigilia
3	Capaz de cuidarse solo de forma limitada, confinado a la cama o a una silla más del 50 % de las horas de vigilia
4	Completamente inhabilitado. No puede continuar con ningún autocuidado. Totalmente confinado a la cama o silla.
5	Muerto

## Resumen de la evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta se tuvo en cuenta la evidencia aportada por la revisión sistemática Cochrane liderada por Murray H. y colaboradores, con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento inicial con anfotericina B liposomal comparado con antimicóticos alternativos, para el tratamiento de inducción de la histoplasmosis diseminada en pacientes que viven con el VIH<sup>74</sup>. En dicha revisión sistemática no se identificó ningún ensayo clínico aleatorizado (ECA) que comparara anfotericina B frente a otros antifúngicos. Identificando solo un ensayo ECA multicéntrico, desarrollado en Estados Unidos, en 80 pacientes adultos con diagnóstico de histoplasmosis moderada a severa, que fueron aleatorizados para recibir tratamiento de inducción con anfotericina B deoxicolato o anfotericina B liposomal<sup>75</sup>. Se encontró un mayor éxito clínico, en el grupo de pacientes que recibieron anfotericina B liposomal (RR 1.46; IC 95% 1.01 a 2.11; certeza de la evidencia baja); sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el desenlace de mortalidad (RR 0.15; IC 95%: 0.02 a 1.38; certeza de la evidencia baja).

La revisión sistemática también identificó el estudio de cohorte retrospectivo realizado por Luckett K. y colaboradores, en 56 pacientes adultos con histoplasmosis diseminada clasificada de leve a severa, el cual comparó los resultados del tratamiento de inducción con I) diferentes formas de anfotericina B (deoxicolato, complejo lipídico, liposomal) o II) azoles como itraconazol, posaconazol o voriconazol<sup>76</sup>, informando que los casos de fracaso ocurrieron solo en los pacientes con enfermedad grave, con una tasa de fracaso similar en ambos grupos (riesgo de sesgo global: serio).

Finalmente, debido a la falta de estudios comparativos, la revisión sistemática incluyó los resultados reportados en dos estudios prospectivos de un solo brazo: Un estudio multicéntrico realizado en 49 pacientes con histoplasmosis diseminada leve a moderada, que recibieron tratamiento con fluconazol, 1600 mg en el primer día, seguido por dosis de 800 mg una vez al día durante 12 semanas, el cual informó una tasa de éxito del tratamiento del 74% (IC 95 % 59 % a 85 %; riesgo de sesgo global: serio)<sup>77</sup>. Y un estudio multicéntrico realizado en 59 pacientes que viven con VIH con diagnóstico de histoplasmosis, de clasificación leve a moderada, a los cuales se administró tratamiento con itraconazol 300 mg dos veces al día durante tres días, seguido de 200 mg dos veces al día durante 12 semanas, en el cual se informó una tasa de éxito del tratamiento del 85% (IC 95 %: 73 % a 93 %; riesgo de sesgo global: serio)<sup>78</sup>. Dado que la información corresponde a estudios que no tienen un grupo contra el cual se haya realizado la comparación no es posible sacar conclusiones sólidas en relación con la efectividad de las opciones de tratamiento.

**Daños potenciales:** En el análisis de eventos adversos realizado en el único ECA identificado en la revisión sistemática<sup>74</sup>, se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor

del tratamiento de inducción con anfotericina B liposomal, dado por un menor riesgo de nefrotoxicidad (RR 0.25; IC 95% 0.09 a 0.67; certeza de la evidencia alta) en comparación con el uso de anfotericina B deoxicolato, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para el desenlace de suspensión del fármaco debido a eventos adversos (RR 0.23; IC 95% 0.02 a 2.38; certeza de la evidencia muy baja)<sup>75</sup>.

**Información adicional:** Respecto a la dosis óptima de anfotericina B liposomal para el tratamiento de la histoplasmosis diseminada en personas que viven con el VIH, a la fecha, se dispone de la evidencia aportada por el ECA aleatorizado, multicéntrico, abierto, de no inferioridad fase 2, publicado por Pasqualotto A.C. y colaboradores, en 2023. Este ECA fue llevado a cabo en Brasil, en 118 pacientes hospitalizados con VIH e histoplasmosis diseminada, con el objetivo de comparar tres regímenes de inducción basados en anfotericina B liposomal: I) dosis única de 10 mg/kg, II) 10 mg/kg el día uno seguido de 5 mg/kg el día tres, y III) 3 mg/kg durante dos semanas, los 3 regímenes seguidos de itraconazol 400 mg/día durante un año. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos para los desenlaces de respuesta clínica en el día 14 (84% en el grupo de dosis única, 69% en el grupo de dos dosis y 74% en el grupo control [p = 0.69]); tampoco hubo diferencias en el desenlace de supervivencia general en el día 14 (89% en el grupo de dosis única, 78% en el grupo de dos dosis y 92.1% en el brazo control [p = 0.82]). Y respecto al análisis de seguridad, se informó una frecuencia similar en los tres grupos de tratamiento de eventos de toxicidad relacionada con la infusión, toxicidad renal y de otros eventos adversos como, anemia, hipopotasemia, hipomagnesemia y toxicidad hepática<sup>79</sup>. Este estudio es prometedor en cuanto a la posibilidad de incluir esta información en próximas actualizaciones de esta guía de práctica clínica.

### Consideraciones del panel

**Costos requeridos:** El panel consideró que probablemente los costos requeridos de la terapia de inducción para el tratamiento de la histoplasmosis grave o moderadamente grave con anfotericina B liposomal sean moderados a altos; y para el tratamiento de la histoplasmosis leve a moderada con itraconazol sean moderados a bajos. Lo anterior considerando exclusivamente el costo de los antifúngicos por paciente, que para el tratamiento con anfotericina B liposomal puede estar en el rango de \$ 37.042.670 a \$ 38.188.360 pesos colombianos (2023), para el tratamiento con anfotericina B deoxicolato puede estar en el rango de \$ 530.908 a \$ 591.220 pesos colombianos (2023), y para el tratamiento con itraconazol puede estar alrededor de \$ 358.602 pesos colombianos (2023).

**Costo efectividad:** el panel consideró que el balance de beneficios y costos probablemente favorece el uso de anfotericina B liposomal para el tratamiento de la histoplasmosis grave y

moderadamente grave; y de itraconazol para la histoplasmosis leve a moderada. Lo anterior considerando la reducción significativa de nefrotoxicidad, cuyo manejo incrementaría el costo total final asociado a la administración de la terapia; sin embargo, se evidencia la necesidad de disponer de estudios de costo efectividad completos llevados a cabo para el contexto colombiano.

**Otras consideraciones:** el panel consideró que esta recomendación probablemente aumente la equidad en salud en el país, y su implementación es factible.

## 2b. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es la duración apropiada de la terapia de mantenimiento para el tratamiento de la histoplasmosis?

### Recomendación

- Se recomienda utilizar itraconazol 200 mg tres veces al día durante tres días y luego dos veces al día durante 12 meses (Recomendación condicional; certeza de la evidencia muy baja).
- \* Se puede considerar menos de 12 meses de terapia cuando la persona está clínicamente estable, recibe terapia antirretroviral altamente efectiva, tiene cargas virales suprimidas y el estado inmune ha mejorado en forma sostenida, dado por conteo de células CD4  $\geq$  150 células/mm<sup>3</sup> por al menos tres meses consecutivos (Recomendación condicional; certeza de la evidencia muy baja).

**Punto de buena práctica:** El tiempo mínimo de tratamiento con la terapia de mantenimiento para la histoplasmosis debe ser de 3 meses.

### Antecedentes

El tratamiento de los pacientes con histoplasmosis diseminada posterior a la fase de inducción debe continuar con una fase de mantenimiento. Cuando los pacientes no reciben una adecuada terapia de mantenimiento, se reporta recaída de la enfermedad en un 36% a 52% de los pacientes, o hasta en el 69% en los pacientes con compromiso del sistema nervioso central, con un incremento en la mortalidad<sup>72</sup>. De forma general la recaída de la histoplasmosis suele ocurrir entre los primeros 6 a 18 meses posterior a la finalización de la terapia de inducción, siendo la reinfección una situación frecuente en zonas geográficas hiperendémicas, con una tasa de letalidad que puede ser hasta del 53%<sup>80,81</sup>.

Con el uso de itraconazol como terapia de mantenimiento se ha descrito una reducción de la tasa de recaídas durante el primer y segundo año al 5%<sup>58,82</sup>. Como terapia de mantenimiento para el tratamiento de la histoplasmosis se han planteado como alternativas el uso de fluconazol. Un estudio

evaluó la frecuencia con la que se logró la esterilización de los hemocultivos a las 4 semanas de tratamiento en pacientes con histoplasmosis diseminada que habían recibido itraconazol o fluconazol<sup>83</sup>. Los pacientes tratados con itraconazol tuvieron una menor frecuencia de hemocultivos positivos (7.7%) mientras que en aquellos que recibieron fluconazol fue del 38.1% ( $p=0.017$ ).

Existen diferencias importantes entre las características farmacocinéticas y el comportamiento del itraconazol y del fluconazol, incluyendo su hidrosolubilidad, absorción, mecanismo de metabolismo o eliminación<sup>84</sup>. Adicionalmente, debido a estas mismas características también resulta difícil comparar los perfiles de susceptibilidad *in vitro*. Los estudios muestran diferencias importantes en la potencia de los diferentes antifúngicos frente a *H. capsulatum*, mostrando concentraciones inhibitorias mínimas que suelen estar en un rango de cientos de veces menor para itraconazol, anfotericina B o voriconazol que para fluconazol<sup>85</sup>. Teniendo en cuenta la necesidad de contar con laboratorios de bioseguridad apropiada para hacer este tipo de estudios, la información es escasa. En ausencia de estudios farmacodinámicos apropiados, la interpretación es compleja y probablemente recae en la experiencia clínica de forma más importante.

## Resumen de la evidencia

Para responder a esta pregunta se tuvo en cuenta la evidencia aportada por la revisión sistemática Cochrane liderada por Murray H. y colaboradores, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento antimicótico vía oral durante 12 semanas comparado con duraciones más cortas de la terapia de mantenimiento para el tratamiento de la histoplasmosis diseminada en pacientes que viven con el VIH<sup>74</sup>. En esta revisión sistemática no se identificó ningún ECA elegible para esta comparación.

Debido a la falta de estudios comparativos, se presentan a continuación los resultados reportados en estudios de un solo brazo con la suspensión o mantenimiento del tratamiento antimicótico:

### **Suspensión del tratamiento antimicótico con itraconazol después de 12 meses:**

En el estudio de cohorte prospectivo realizado por Goldman y colaboradores, en Estados Unidos, se siguió a una cohorte de 32 pacientes adultos con infección por el VIH y remisión documentada de histoplasmosis diseminada (terapia de inducción no mencionada), que interrumpieron el tratamiento antimicótico con itraconazol después de al menos 12 meses de tratamiento sin interrupción, siempre que el paciente recibiera al menos seis meses de terapia antirretroviral (TAR) y alcanzara un recuento de  $CD4 \geq 150$  células/mm<sup>3</sup>. Sin documentar recaída en ninguno de los 32 pacientes que suspendieron la terapia con itraconazol después de 12 meses (estudio con riesgo de sesgo global serio)<sup>86</sup>.

### **Mantenimiento del tratamiento antimicótico con itraconazol:**

En el estudio prospectivo, multicéntrico, abierto realizado por Wheat J. y colaboradores, en Estados Unidos, se siguió a una cohorte de 42 pacientes con infección por el VIH que recibieron terapia de inducción exitosa para el tratamiento de la histoplasmosis diseminada con anfotericina B, seguido de itraconazol 200 mg dos veces al día vía oral, con el objetivo de evaluar el desarrollo de recaída, con un tiempo de seguimiento que finalizó hasta que el último paciente incluido en el estudio completó al menos 52 semanas de tratamiento. Se encontró una recaída en 2 de los 42 participantes (5%), con una mediana de seguimiento de 98 semanas. Una de las recaídas ocurrió en un paciente que se retiró del estudio en la semana 8, y murió de histoplasmosis diseminada 18 semanas después de no recibir terapia de mantenimiento, en la semana 26. La segunda recaída no fue confirmada por cultivo o por un aumento en los niveles de antígeno, y ocurrió en un paciente con niveles de itraconazol en sangre indetectables en dos visitas clínicas consecutivas antes de reportarse la recaída en la semana 68 (estudio con riesgo de sesgo global serio)<sup>87</sup>.

Otro estudio prospectivo, multicéntrico y abierto, fue el realizado por Hecht F.M. y colaboradores, con un total de 46 pacientes con infección por el VIH que habían completado con éxito 12 semanas de tratamiento de inducción con itraconazol, y posteriormente recibieron itraconazol 200 mg una vez al día (42 pacientes) o itraconazol 400 mg una vez al día (4 pacientes), con una mediana de seguimiento de 87 semanas. Reportando el desenlace de recaída en 2 de los 46 pacientes (4%). Una recaída puede haber estado relacionada con la mala adherencia al tratamiento, y la segunda recaída con la administración concomitante de rifampicina (estudio con riesgo de sesgo global serio)<sup>78</sup>.

### **Mantenimiento del tratamiento antimicótico con fluconazol:**

El estudio prospectivo multicéntrico, abierto y no aleatorizado realizado por Wheat J. y colaboradores, en Estados Unidos, incluyó 36 pacientes que vivían con VIH y que completaron con éxito el tratamiento de inducción con fluconazol para histoplasmosis leve a moderada, y posteriormente recibieron tratamiento con fluconazol 400 mg al día durante al menos 52 semanas, con una mediana de tiempo en el tratamiento de mantenimiento de 30 semanas. Se identificó recaída mientras recibían la terapia de mantenimiento en 11 de los 36 pacientes (30%). (estudio con riesgo de sesgo global serio)<sup>77</sup>.

## Consideraciones del panel

**Costos requeridos:** El panel consideró que probablemente los costos requeridos de la terapia de mantenimiento con itraconazol por 12 meses sean moderados a bajos. Lo anterior considerando exclusivamente el costo de los antifúngicos por paciente durante 12 meses, que para el esquema basado en itraconazol 200 mg 2 veces al día puede estar alrededor de \$ 1.478.980 pesos colombianos (2023).

**Costo efectividad:** El panel consideró que el balance de beneficios y costos probablemente favorece el uso de itraconazol durante 12 meses como tratamiento de mantenimiento para histoplasmosis en pacientes que viven con el VIH. Sin embargo, se evidencia la necesidad de disponer de estudios de costo efectividad completos llevados a cabo para el contexto colombiano.

**Otras consideraciones:** El panel consideró que esta recomendación probablemente aumente la equidad en salud en el país, y su implementación es factible.

## 2c. En personas adultas que viven con el VIH ¿Cuál es el momento óptimo para iniciar la terapia antirretroviral en el tratamiento de la histoplasmosis?

### Recomendación

- En personas con histoplasmosis diseminada en las cuales no se sospeche ni se compruebe la afectación del sistema nervioso central, la terapia antirretroviral debe iniciarse lo antes posible (Recomendación condicional; certeza de la evidencia muy baja)

### Antecedentes

En personas adultas que viven con el VIH y cursan con infección por *Histoplasma* spp., el adecuado control virológico del VIH es una pieza fundamental con el fin de evitar recaídas de la histoplasmosis o la aparición de otras infecciones oportunistas, siendo la TAR efectiva un aspecto clave de la recuperación inmunitaria<sup>88-92</sup>, la cual se ha asociado a una disminución de la morbimortalidad<sup>90,93</sup>. A pesar de ello en un subgrupo de pacientes el inicio de la TAR puede llevar a un deterioro clínico con activación inmune patológica, conocido como síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS por sus siglas en inglés)<sup>94,95</sup>. El IRIS se define como el deterioro clínico o la nueva aparición de sintomatología de una enfermedad infecciosa como una respuesta a la recuperación inmunológica posterior al inicio de la TAR efectiva acompañado de una presentación inflamatoria atípica; y con signos o síntomas que no son explicados por una nueva infección, el fallo de tratamiento a otra infección oportunista, efecto adverso del tratamiento u otra causa<sup>96-98</sup>.

El IRIS puede ser clasificado como paradójico (recaída de una infección tratada previamente) o desenmascarado (exacerbación de una infección latente o subclínica)<sup>97,98</sup>. La incidencia total de IRIS relacionado a histoplasmosis es menos frecuente que en otras enfermedades oportunistas, con reporte de datos de 0.74 casos por 1000 personas año<sup>98</sup>. El desarrollo de esta respuesta inmune relacionada a histoplasmosis puede generar gran morbilidad; sin embargo, la tasa de mortalidad es muy baja<sup>98-100</sup>.

## Resumen de la evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta se tuvo en cuenta la evidencia aportada por la revisión sistemática Cochrane liderada por Murray H. y colaboradores, con el objetivo de comparar los resultados del inicio temprano frente al inicio tardío de la TAR<sup>74</sup>. La revisión sistemática identificó solo un ECA que comparo en 282 personas adultas con infecciones oportunistas relacionadas con el SIDA excluyendo infección por tuberculosis al inicio temprano de la TAR (mediana de 12 días, RIQ, 9-13 días), frente al inicio tardío, definido como aquel inicio que se realiza después de 4 semanas del inicio del tratamiento antifúngico (mediana de 45 días, RIQ 41-55 días)<sup>101</sup>. En este estudio 10 de los 282 participantes tenían diagnóstico presuntivo o confirmado de histoplasmosis diseminada, con siete participantes en el brazo de inicio temprano y tres pacientes en el brazo de inicio tardío. Encontrando para el desenlace de mortalidad a 30 días, un caso en el grupo de inicio temprano, y ningún caso en el grupo de inicio tardío. Y para el desenlace de desarrolló IRIS, se reportó un paciente en cada brazo, sin mortalidad asociada en ninguno de los dos casos (estudio con riesgo de sesgo global bajo)<sup>101</sup>.

### Consideraciones del panel

Tener en cuenta el equilibrio entre el riesgo sustancial de mortalidad por otra infección oportunista cuando se retrasa el inicio de la TAR, y la baja incidencia de IRIS entre las personas que viven con el VIH que reciben terapia antirretroviral y tienen histoplasmosis<sup>98</sup>.

## 3. Tratamiento de la coinfección por *Mycobacterium tuberculosis* e *Histoplasma* spp. en personas adultas que viven con el VIH

### Puntos de buena práctica (opinión de expertos)

- Las personas que viven con el VIH y presenten coinfección por *Mycobacterium tuberculosis* e *Histoplasma* spp. deben recibir tratamiento contra la tuberculosis de acuerdo con las pautas de tratamiento de la OMS
- Debido a la interacción medicamentosa rifampicina - itraconazol y con el fin de evitar el fracaso terapéutico, se sugiere considerar los siguientes ajustes al tratamiento para la coinfección por *Mycobacterium tuberculosis* e *Histoplasma* spp.:
  1. Emplear anfotericina B independiente de la severidad, como terapia de inducción para el tratamiento de la histoplasmosis.
  2. La duración de la terapia de inducción debe individualizarse de acuerdo con las condiciones del paciente y de la institución, considerando una de las siguientes alternativas:
    - a. Extender a 4 semanas la duración de la terapia de inducción con anfotericina B para el tratamiento de la histoplasmosis (dosis diaria las primeras 2 semanas, y dosis semanal durante las siguientes 2 semanas) con

el tratamiento convencional para *Mycobacterium tuberculosis* con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol.

- b. Realizar la transición a terapia de mantenimiento con itraconazol al completar 2 semanas de anfotericina B, asegurando el reemplazo de rifampicina por moxifloxacina o levofloxacina, en el tratamiento para *Mycobacterium tuberculosis* con isoniazida, pirazinamida y etambutol.
3. Reemplazar el uso de rifampicina por una fluoroquinolona (moxifloxacina o levofloxacina) como tratamiento para *Mycobacterium tuberculosis*, durante la fase de mantenimiento para el tratamiento de la histoplasmosis con itraconazol.
4. Extender al menos a 9 meses la duración total del tratamiento para *Mycobacterium tuberculosis* con isoniazida, etambutol, pirazinamida y una fluoroquinolona (moxifloxacina o levofloxacina).
5. No emplear fluconazol para el tratamiento de la histoplasmosis en ningún contexto.

### Antecedentes

La coinfección por *M. tuberculosis* e *Histoplasma* spp. representa un reto en la práctica clínica diaria debido a la presentación clínica insidiosa de estas dos patologías, en especial en personas que viven con el VIH<sup>8,102-105</sup>. En cohortes de pacientes que viven con el VIH en países latinoamericanos se ha reportado coinfección por *M. tuberculosis* e *Histoplasma* spp. en un rango de 8 a 38%<sup>26,106</sup>. Debido a la presentación clínica y la frecuencia con la cual se presenta esta coinfección, es usual que una vez se dispone de la confirmación diagnóstica de alguna de las dos infecciones se concluya la búsqueda de un diagnóstico infeccioso asociado<sup>8,107,108</sup>. En esta situación, el deterioro clínico suele atribuirse inicialmente a fallo terapéutico por resistencia<sup>106,109</sup>, y solo transcurrido algún tiempo es considerada la posibilidad de un diagnóstico infeccioso concomitante, todo lo anterior retrasando el inicio oportuno de tratamiento para la coinfección, con el consecuente impacto en morbilidad y mortalidad<sup>13,106</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico de coinfección por *M. tuberculosis* e *Histoplasma* spp. las interacciones farmacológicas medicamentosas, ampliamente documentadas, entre los antituberculosos y antifúngicos recomendados como primera línea para el manejo de cada una de estas infecciones representa un reto adicional al momento de definir el manejo más adecuado de esta coinfección en personas que viven con el VIH<sup>110-114</sup> (Tabla 4). Una de las principales interacciones es la disminución significativa de las concentraciones séricas de itraconazol con la administración concomitante de rifampicina<sup>115-118</sup>. Es ocasionada por la potente inducción de las enzimas hepáticas del citocromo P450 que ocasiona la rifampicina, teniendo su mayor efecto en la farmacocinética de medicamentos metabolizados por el citocromo CYP3A4, como el itraconazol<sup>115,119,120</sup>, reduciendo la efectividad del tratamiento para la histoplasmosis.

**Tabla 4.** Interacciones farmacológicas medicamentosas mayores entre las opciones terapéuticas de primera línea para el tratamiento de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* e *Histoplasma* spp.<sup>121</sup>

	Anfotericina B	Itraconazol
<b>Isoniazida</b>	No se espera interacción	La isoniazida puede reducir significativamente los niveles séricos de itraconazol.
<b>Etambutol</b>	No se espera interacción	No se espera interacción
<b>Pirazinamida</b>	No se espera interacción	No se espera interacción
<b>Rifampicina</b>	No se espera interacción	La rifampicina puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de itraconazol
<b>Rifabutina</b>	No se espera interacción	La rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de itraconazol El itraconazol puede aumentar sustancialmente los niveles plasmáticos de rifabutina
<b>Levofloxacina</b>	No se espera interacción	No se espera interacción

### Resumen de la evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta se tuvo en cuenta la evidencia aportada por la GPC desarrollada por la OMS, que consistió en una revisión sistemática llevada a cabo con el objetivo de evaluar la seguridad de los esquemas de tratamiento disponibles para el manejo de la coinfección por tuberculosis e histoplasmosis entre personas que viven con el VIH. Debido a la evidencia limitada fue necesario ajustar los objetivos de esta revisión sistemática para describir las interacciones farmacológicas y los enfoques clínicos para la tuberculosis, la histoplasmosis y la infección por VIH, identificando solo un estudio de cohorte y un reporte de caso<sup>67</sup>.

El estudio de cohorte retrospectivo, corresponde al desarrollado por Agudelo C.A. y colaboradores, en Colombia con el objetivo de comparar los resultados de dos estrategias de tratamiento para la histoplasmosis diseminada en 14 pacientes adultos con VIH y coinfección por *M. tuberculosis*, considerando coinfección cuando ambas infecciones fueron diagnosticadas, mediante cultivo, histopatología o microscopia directa, durante el mismo ingreso hospitalario<sup>122</sup>. En 10 de los 14 pacientes el tratamiento de la histoplasmosis se realizó con anfotericina B deoxicolato como terapia de inducción, con cambio a itraconazol como terapia de mantenimiento después de observar respuesta clínica favorable; y el tratamiento antituberculoso se realizó con isoniazida, etambutol, pirazinamida y rifampicina (HRZE). En los cuatro pacientes todo el tratamiento de la histoplasmosis se realizó solo con itraconazol y el trata-

miento antituberculoso fue con isoniazida, etambutol, pirazinamida y moxifloxacin. Posteriormente, dos de los 10 pacientes tratados con HRZE se cambiaron a moxifloxacin y otro paciente a ciprofloxacina, quedando siete pacientes en el brazo de tratamiento concomitante de itraconazol con HRZE; y siete pacientes en el brazo de itraconazol con isoniazida, etambutol, pirazinamida y una quinolona. En ambos grupos de tratamiento se reportaron pérdidas en el seguimiento. Adicionalmente en el grupo de tratamiento concomitante de itraconazol con HRZE, se reportó una mortalidad asociada a la coinfección y una recaída, encontrando terapia exitosa en cuatro de los seis pacientes, comparado con el hallazgo de terapia exitosa en cinco de cinco pacientes que recibieron tratamiento concomitante de itraconazol con isoniazida, etambutol, pirazinamida y una quinolona. En cinco de los 14 pacientes se realizó medición de niveles séricos de itraconazol al menos una vez durante el tratamiento. Con el hallazgo de niveles indetectables en tres pacientes, los cuales se encontraban en el grupo de tratamiento antituberculoso con rifampicina; y encontrando niveles séricos de itraconazol, de 1.02 mg/mL y 2,17 mg/mL, solo en los dos pacientes que recibieron tratamiento antituberculoso que incluía una quinolona. Aunque limitado por el número de casos, este estudio colombiano refleja la realidad de los bajos o inexistentes niveles del itraconazol cuando se administra de forma concomitante con rifampicina.

El reporte de caso, realizado por Drayton J. y colaboradores, corresponde a un paciente adulto con SIDA y un episodio de tuberculosis pulmonar diagnosticada hace 6 meses, con adherencia parcial al tratamiento, que consulta por cuadro de fiebre, escalofríos, pérdida de peso y exantema facial<sup>123</sup>. Al ingreso, se inicia tratamiento antituberculoso con HRZE a las dosis recomendadas; sin embargo, durante las siguientes dos semanas la fiebre persistió asociado a progresión del rash facial. En el día 16 de la estancia hospitalaria se conoce el resultado de una biopsia de piel con el hallazgo de una levadura en gemación característica de *H. capsulatum*, por lo que se inició tratamiento con itraconazol 200 mg cada 8 horas durante 4 días, seguido de 200 mg dos veces al día, no obstante, durante las siguientes tres semanas la fiebre alta persistió y el sarpullido se resolvió solo levemente. Ante la sospecha de presencia de la interacción medicamentosa rifampicina – itraconazol, se suspendió la terapia con rifampicina, con el hallazgo durante las siguientes 2 semanas de disminución gradual de la fiebre, y resolución notable de las lesiones faciales. Respecto a la medición de niveles séricos de itraconazol, se reporta que estos se midieron en muestras recogidas dos horas después de la administración de la dosis diaria. Con el hallazgo de niveles indetectables de itraconazol en sangre durante la coadministración de rifampicina. Los niveles séricos que fueron detectables hasta 5 días después de suspendida la rifampicina<sup>123</sup>.

En situaciones de coinfección por *Mycobacterium tuberculosis* e *Histoplasma* spp. también vale la pena mencionar la importancia de evaluar la susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* a rifampicina, isoniazida y fluoroquinolonas, me-

dante pruebas moleculares y/o fenotípicas. Y en caso de resistencia a alguno de estos antimicrobianos, individualizar el esquema de tratamiento de acuerdo con las pautas de tratamiento recomendadas por la OMS y los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis emitidos por el Ministerio de salud y Protección Social de Colombia<sup>124,125</sup>.

#### 4. Prevención, monitorización, y manejo de la toxicidad farmacológica, en personas adultas que viven con el VIH que reciben tratamiento para la histoplasmosis

##### *Puntos de buena práctica (opinión de expertos)*

- La toxicidad e interacciones medicamentosas asociadas con el uso de itraconazol y anfotericina B son barreras importantes para el tratamiento exitoso de las personas que viven con el VIH y tienen histoplasmosis.
- La administración segura de anfotericina B debe ser una prioridad:
  1. La administración de anfotericina B debe realizarse de forma intrahospitalaria.
  2. Para la administración de más de una dosis de anfotericina B utilizar preferiblemente un acceso venoso central.
  3. No diferir la administración de más de una dosis de anfotericina B por la colocación de un acceso venoso central.
    - 3a. La anfotericina B liposomal y la anfotericina B de complejo lipídico se puede administrar por vía intravenosa periférica
  4. Cuando se utilice anfotericina B deoxicolato, considere el uso de infusiones de al menos 4 horas, que se podrían extender hasta 24 horas.
  5. Cuando se utilicen regímenes basados en anfotericina B debe proporcionarse el paquete recomendado de prevención, monitorización y manejo de la toxicidad, especialmente hipopotasemia, nefrotoxicidad y anemia (Tabla 5).
  6. La administración de anfotericina B puede requerir la derivación a una institución con acceso al paquete recomendado de prevención, monitorización y manejo de la toxicidad.
  7. El uso de anfotericina liposomal no es equivalente al uso de anfotericina B de complejo lipídico.
  8. La anfotericina liposomal presenta menos riesgos de toxicidad farmacológica que la anfotericina B deoxicolato convencional y requiere un paquete menos intensivo de prevención, monitorización y manejo de la toxicidad.
  9. Utilizar un protocolo simplificado de pre-hidratación y reposición de electrolitos antes de cada infusión de anfotericina B, junto con un protocolo de control de creatinina, potasio, y magnesio (si está disponible), así como un control semanal de la hemoglobina.
  10. En pacientes con insuficiencia renal realizar el ajuste de dosis correspondiente.

**Tabla 5.** Monitorización de la toxicidad relacionada con la anfotericina B (Liposomal, Complejo lipídico y Deoxicolato), 14 días

Hidratación preventiva y suplementación electrolítica														
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14
1 Litro de solución salina normal con 20 mEq de Cloruro de potasio durante dos horas antes de la infusión														
Cloruro de potasio 16 mEq (dos veces al día)														
Cloruro de potasio 8 mEq (dos veces al día)														
Suplementos de magnesio si están disponibles <sup>a</sup>														
Seguimiento														
Potasio sérico														
Creatinina sérica														
Hemoglobina														

a. Sulfato de magnesio IV.

### Notas Adicionales

1. La anfotericina B no es compatible con la solución salina normal.
2. No se debe administrar suplemento de potasio a personas con insuficiencia renal preexistente o hiperpotasemia.
3. Se debe prestar especial atención al control de la ingesta y eliminación de líquidos y el peso diario.

### 5. Seguimiento de la respuesta al tratamiento, en personas adultas que viven con el VIH que reciben tratamiento para la histoplasmosis

#### Puntos de buena práctica (opinión de expertos)

1. La respuesta clínica, incluida la resolución de la fiebre, la fatiga y los cambios de peso y otros síntomas asociados con la gravedad de la enfermedad (hipotensión e hipoxia), debe evaluarse diariamente durante el período inicial de la terapia de inducción.
2. Los niveles de itraconazol en sangre deben controlarse una vez completadas 2 semanas (14 días) de tratamiento y a criterio médico ante sospecha de interacción o falta de respuesta. Los niveles séricos de itraconazol entre 1 µg/mL y 2 µg/mL han sido reconocidos como efectivos, y concentraciones superiores a 15 µg/mL se han relacionado con el desarrollo de toxicidad. La falta de capacidad para el control de las concentraciones séricas de los fármacos no debería ser un obstáculo para el tratamiento con itraconazol.
3. La cuantificación de antígeno de *Histoplasma* spp., cuando esté disponible, debe controlarse una vez completadas 4 semanas de tratamiento, en caso de coinfección o sospecha de no respuesta al tratamiento, empleando el mismo tipo de muestra y metodología utilizada al momento del diagnóstico. Si a las 4 semanas el antígeno no ha disminuido al menos un 50% se indica repetir a las 12 semanas.
4. La concurrencia de otras infecciones oportunistas debe evaluarse mediante valoración clínica y utilizando pruebas de laboratorio correspondientes.

### 6. Abordaje diagnóstico de los síntomas persistentes o recurrentes, en personas adultas que viven con el VIH que reciben tratamiento para la histoplasmosis

#### Puntos de buena práctica (opinión de expertos)

- Los síntomas persistentes pueden ser causados por el fracaso de la terapia de inducción o mantenimiento (debido a dosis o duración inadecuada) o por una infección concomitante, como la coinfección por *Mycobacterium tuberculosis*.
- Los síntomas recurrentes, pueden deberse a niveles subóptimos de la terapia de mantenimiento (causados por dosis inadecuadas del fármaco o interacciones farmacológicas), falta de adherencia al tratamiento, otras enfermedades concomitantes o desarrollo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.
- Es importante revisar la historia de prescripción del tratamiento para determinar si el régimen farmacológico, la dosificación o la duración de la terapia han contribuido al fracaso del tratamiento. Así mismo, se debe revisar la adherencia al tratamiento, los niveles de itraconazol y las posibles interacciones farmacológicas:
  1. Revisar la adecuada toma del medicamento y la adherencia al tratamiento.
  2. Realizar los estudios diagnósticos pertinentes para otras enfermedades concomitantes como la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, especialmente entre personas con recuento de células CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>.
  3. Considere el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS) paradójico entre las personas que han comenzado la terapia antirretroviral.
  4. Supervisar el progreso mediante el uso de pruebas de antígeno de *Histoplasma* spp. al inicio del tratamiento, una vez completadas 4 semanas de tratamiento, a los 3, 6, 9 y 12 meses, siempre empleando el mismo tipo de muestra y método. Las pruebas de antígeno deben repetirse si se considera falla a la terapia antirretroviral, o los hallazgos clínicos sugieren una recurrencia.
  5. Asegurar los niveles de fármaco apropiados, según sea necesario.

## 7. Manejo del fracaso terapéutico o recaída microbiológica, en personas adultas que viven con el VIH que reciben tratamiento para la histoplasmosis

### Puntos de buena práctica (opinión de expertos)

1. Realizar cuantificación de antígeno de *Histoplasma* spp. y realizar otras pruebas de laboratorio complementarias, como cultivo.
2. Reiniciar la terapia de inducción con el mismo fármaco y esquema de tratamiento inicial.
3. Asegurar los niveles de fármacos apropiados, según sea necesario.
4. Prevenir, manejar y monitorear la toxicidad de medicamentos.

### Implementación y actualización de la guía de práctica clínica

En las instituciones del país con prestación de servicios de salud a personas adultas que viven con el VIH se propone la implementación de la presente guía con el fin de apoyar las estrategias orientadas a brindar una atención segura, como

es el adecuado diagnóstico y tratamiento de esta micosis en esta población y aquellas actividades que hacen parte de los programas de optimización de uso de antifúngicos, considerando para su gestión la medición de los indicadores que se presentan en la Tabla 6, con la frecuencia y obligatoriedad de reporte que cada institución considere pertinente acorde al entorno de atención en salud (i.e., hospitalario, urgencias, ambulatorio o domiciliario).

Con el objetivo de facilitar la implementación de la presente guía, se emplearán como herramientas de difusión que faciliten su acceso a los profesionales de la salud: la publicación de la guía en la Revista Infectio, órgano oficial de divulgación de la Asociación Colombiana de Infectología, y la inclusión de las recomendaciones y puntos de buena práctica como parte de los contenidos de un curso en línea y una aplicación móvil.

La actualización de la presente guía se considera debe realizarse en un plazo no mayor de 5 años, siguiendo la misma metodología y rigurosidad que se empleó para el desarrollo de esta. Los temas podrán ser replanteados según la necesidad o aparición de nuevas evidencias que se deseen incluir en la guía.

**Tabla 6.** Indicadores de proceso para la implementación de la guía

Indicador	Numerador	Denominador	Interpretación
Diagnóstico de la histoplasmosis	Número de pacientes adultos llevados a detección de antígenos circulantes de <i>Histoplasma</i> spp. o pruebas moleculares	Número total de pacientes adultos que viven con el VIH, con sospecha de histoplasmosis	Adherencia a la estrategia diagnóstica mediante la detección de antígenos circulantes de <i>Histoplasma</i> spp. o pruebas moleculares, en pacientes adultos que viven con el VIH con sospecha de histoplasmosis
Terapia de inducción de la histoplasmosis grave o moderadamente grave	Número de pacientes con administración de anfotericina B liposomal (3.0 mg/kg/día) durante dos semanas como régimen de inducción	Número total de pacientes adultos que viven con el VIH, en régimen de inducción del tratamiento para la histoplasmosis grave o moderadamente grave	Adherencia al esquema de anfotericina B liposomal (3.0 mg/kg/día) durante dos semanas como régimen de inducción para el tratamiento de la histoplasmosis grave o moderadamente grave
Terapia de inducción de la histoplasmosis leve a moderada	Número de pacientes con administración de itraconazol 200 mg tres veces al día durante tres días y luego 200 mg dos veces al día por un año	Número total de pacientes adultos que viven con el VIH, en régimen de inducción del tratamiento para la histoplasmosis leve a moderada	Adherencia al esquema de itraconazol 200 mg tres veces al día durante tres días y luego 200 mg dos veces al día por un año como régimen de inducción para el tratamiento de la histoplasmosis leve a moderada
Terapia de mantenimiento de la histoplasmosis	Número de pacientes con administración de itraconazol 200 mg dos veces al día por un año	Número total de pacientes adultos que viven con el VIH, en régimen de mantenimiento del tratamiento para la histoplasmosis	Adherencia al esquema de itraconazol 200 mg dos veces al día por un año como régimen de mantenimiento para el tratamiento de la histoplasmosis
Tratamiento de la coinfección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e <i>Histoplasma</i> spp. durante la fase de inducción	Número de pacientes con administración de anfotericina B durante 4 semanas como régimen de inducción de la histoplasmosis, con la administración concomitante de isoniazida, etambutol, pirazinamida y rifampicina para el tratamiento de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Número total de pacientes adultos que viven con el VIH, con coinfección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e <i>Histoplasma</i> spp. en régimen de inducción del tratamiento para la histoplasmosis	Adherencia al esquema de anfotericina B independiente de la severidad extendido a 4 semanas como régimen de inducción de la histoplasmosis, con la administración concomitante del tratamiento convencional para <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Tratamiento de la coinfección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e <i>Histoplasma</i> spp. durante la fase de mantenimiento	Número de pacientes con administración de itraconazol como régimen de mantenimiento de la histoplasmosis, con remplazo de rifampicina por una fluoroquinolona (moxifloxacina o levofloxacina) para el tratamiento de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , administrado concomitante con isoniazida, etambutol y pirazinamida	Número total de pacientes adultos que viven con el VIH, con coinfección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e <i>Histoplasma</i> spp. en régimen de mantenimiento del tratamiento para la histoplasmosis	Adherencia al remplazo de rifampicina por una fluoroquinolona (moxifloxacina o levofloxacina) como tratamiento para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , durante el régimen de mantenimiento para el tratamiento de la histoplasmosis con itraconazol

## Responsabilidades éticas

En el desarrollo del presente trabajo, se han seguido las normas éticas y bioéticas para la investigación científica de acuerdo a la normatividad descrita en la legislación nacional e internacional.

**Conflictos de interés.** Los siguientes autores declararon no tener conflicto de intereses: AT, BG, LN, DA, CD, MP, AG, ES. Los siguientes autores declararon conflicto de interés: JC (Pfizer), MV (Pfizer), DC (IMMY), IB (Biotoscana, Stendhal Pharma), AA (Pfizer, BioMérieux, Sanofi), JP (Pfizer, Merck Sharp & Dohme, Pharmalab Phl Laboratorios, GPC Pharma), KO (Pfizer, Gilead Sciences), CA (Pfizer, Moderna, AstraZeneca). Sin identificarse intereses declarados que podrían considerarse potencialmente conflictivos con el interés primario de la presente GPC.

**Financiación.** Este documento se ha elaborado en el marco del proyecto "Programas de administración de antifúngicos en un país latinoamericano" de la Universidad Nacional de Colombia, financiado por un Grant de Pfizer Inc. Proyecto que contempló dentro de sus objetivos la elaboración de una Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis en personas adultas que viven con el VIH en el contexto colombiano.

**Independencia editorial.** El contenido de la presente guía fue desarrollado en su totalidad de forma independiente, libre de la influencia de la entidad financiadora, Pfizer Inc., la cual no participo ni tuvo ningún papel en las diferentes fases de desarrollo de la guía, incluyendo entre otras: la conformación del grupo desarrollador; la búsqueda sistemática, tamización y selección de GPC; el análisis e interpretación de la evidencia; la conformación del consenso de expertos; la generación de recomendaciones, la redacción del manuscrito, y la decisión de publicación.

**Agradecimientos.** Representantes de los pacientes Danna Camila González Sánchez, Asociación de usuarios del Hospital Universitario Nacional de Colombia.

**Contribución de los autores.** JC conceptualizó y lideró la GPC. MV realizó la coordinación metodológica, búsqueda sistemática y síntesis de la evidencia. JC, MV, CD, LN y DA contribuyeron en la tamización y selección de la evidencia, análisis e interpretación de la evidencia, escribieron el primer borrador del manuscrito y la versión final. JC, MV, CD, LN, AT, BLG, y DC participaron como miembros del grupo desarrollador en la definición del alcance, objetivos, pacientes considerados y aspectos clínicos a ser abordados en la GPC, evaluación de calidad de GPCs, y análisis y propuesta preliminar de las recomendaciones. IB, AA, MP, JP, AG, KO, ES y CA participaron como miembros del consenso de expertos en el análisis y elaboración final de las recomendaciones. Todos los autores contribuyeron con la revisión del primer borrador del manuscrito, y leyeron y aprobaron la versión final.

## Referencias

- Mittal J, Ponce MG, Gendlina I, Nosanchuk JD. Histoplasma Capsulatum: Mechanisms for Pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2019; 422: 157-91. [https://doi.org/10.1007/82\\_2018\\_114](https://doi.org/10.1007/82_2018_114)
- Caceres DH, Gomez BL, Tobon AM, Restrepo A, Chiller T, Lindsley MD, et al. Tackling Histoplasmosis Infection in People Living with HIV from Latin America: From Diagnostic Strategy to Public Health Solutions. *J Fungi (Basel)* 2023; 9. <https://doi.org/10.3390/jof9050558>
- Heninger E, Hogan LH, Karman J, Macvilay S, Hill B, Woods JP, et al. Characterization of the Histoplasma capsulatum-induced granuloma. *J Immunol* 2006; 177: 3303-13. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.5.3303>
- Prado MKB, Fontanari C, Souza COS, Gardinassi LG, Zoccal KF, de Paula-Silva FWG, et al. IL-22 Promotes IFN-gamma-Mediated Immunity against Histoplasma capsulatum Infection. *Biomolecules* 2020; 10. <https://doi.org/10.3390/biom10060865>
- Arauz AB, Papineni P. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2021; 35: 471-91. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.011>
- Chen Z, Wang N, Huang Y, Wang M. Clinical characteristics and cerebrospinal fluid cytokine changes in patients with acquired immunodeficiency syndrome and central nervous system infection. *Exp Ther Med* 2019; 18: 523-30. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7587>
- Sati H, Alastruey-Izquierdo A, Perfect J, Govender NP, Harrison TS, Chiller T, et al. HIV and fungal priority pathogens. *Lancet HIV* 2023. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(23\)00174-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(23)00174-1)
- Adenis AA, Valdes A, Cropet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 1150-9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30354-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30354-2)
- Rajasingham R, Medina N, Mousquer GT, Caceres DH, Jordan A, Nacher M, et al. Cost-effectiveness evaluation of routine histoplasmosis screening among people living with advanced HIV disease in Latin America and the Caribbean. *PLOS Glob Public Health* 2023; 3: e0001861. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001861>
- Damasco LS, Ramos AN, Jr., Alencar CH, Gonçalves MV, de Mesquita JR, Soares AT, et al. Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a north-eastern area of Brazil. *Mycoses* 2014; 57: 406-13. <https://doi.org/10.1111/myc.12175>
- Cherabie J, Mazi P, Rauseo AM, Ayres C, Larson L, Rutjanawech S, et al. Long-Term Mortality after Histoplasma Infection in People with HIV. *J Fungi (Basel)* 2021; 7. <https://doi.org/10.3390/jof7050369>
- Nacher M, Valdes A, Adenis A, Blaizot R, Abboud P, Demar M, et al. Disseminated Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Description of 34 Years of Clinical and Therapeutic Practice. *J Fungi (Basel)* 2020; 6. <https://doi.org/10.3390/jof6030164>
- Samayoa B, Roy M, Cleveland AA, Medina N, Lau-Bonilla D, Scheel CM, et al. High Mortality and Coinfection in a Prospective Cohort of Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients with Histoplasmosis in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97: 42-8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0009>
- Cuenta de Alto de Costo (CAC), Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del VIH en Colombia, 2022; Bogotá, D.C. 2023.
- Hoyos Pulgarín JA, Alzate Piedrahita JA, Moreno Gomez GA, Sierra Palacio JF, Ordonez KM, Arias Ramos D. Closing gaps in histoplasmosis: clinical characteristics and factors associated with probable/histoplasmosis in HIV/AIDS hospitalized patients, a retrospective cross-sectional study in two tertiary centers in Pereira, Colombia. *AIDS Res Ther* 2021; 18: 51. <https://doi.org/10.1186/s12981-021-00377-5>
- Denning DW. Antifungal drug resistance: an update. *Eur J Hosp Pharm* 2022; 29: 109-12. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002604>
- WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica, Adopción Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia. Guía metodológica en Internet. Edición 1ª. Bogotá DC. 2017. Disponible en [gpc.minsalud.gov.co](http://gpc.minsalud.gov.co).
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010; 182: E839-42. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>

20. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017; 81: 101-10. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.09.009>
21. Schunemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol* 2016; 76: 89-98. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.032>
22. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
23. Gutierrez GC, Pulido Álvarez AC, de la Hoz AM, Alviar KM, Muñoz Velandia ÓM, Guerrero Carvajal R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano Bogotá DC: Fundación Santa Fe de Bogotá - Centro de Estudios e Investigación en Salud; 2014.
24. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 719-25. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.03.013>
25. Couppié P, Aznar C, Carme B, Nacher M. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 443-9. <https://doi.org/10.1097/01.qco.0000244049.15888.b9>
26. Caceres DH, Tobon AM, Cleveland AA, Scheel CM, Berbesi DY, Ochoa J, et al. Clinical and Laboratory Profile of Persons Living with Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome and Histoplasmosis from a Colombian Hospital. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 95: 918-24. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0837>
27. Hage CA, Azar MM, Bahr N, Loyd J, Wheat LJ. Histoplasmosis: Up-to-Date Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 729-45. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562899>
28. Sumiyoshi S, Tanaka S, Kato H, Takagi K, Minamisaka T, Noguchi A, et al. Diagnosis by molecular pathology of an early and atypical histoplasmosis lesion in the duodenum of an immunocompromised patient: A case report. *Biomed Rep* 2021; 14: 6. <https://doi.org/10.3892/br.2020.1382>
29. Pasqualotto AC, Queiroz-Telles F, Chebabo A, Leitao T, Falci DR, Xavier MO, et al. The "Histoplasmosis Porto Alegre manifesto"-Addressing disseminated histoplasmosis in AIDS. *PLoS Negl Trop Dis* 2023; 17: e0110960. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010960>
30. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 207-27. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.009>
31. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, McKinsey DS, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 448-54. <https://doi.org/10.1093/cid/cir435>
32. Kauffman CA, Israel KS, Smith JW, White AC, Schwarz J, Brooks GF. Histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Am J Med* 1978; 64: 923-32. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90445-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90445-X)
33. Arango-Bustamante K, Restrepo A, Cano LE, de Bedout C, Tobón AM, González A. Diagnostic value of culture and serological tests in the diagnosis of histoplasmosis in HIV and non-HIV Colombian patients. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89: 937-42. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0117>
34. Buitrago MJ, Canteros CE, Frias De Leon G, Gonzalez A, Marques-Evangelista De Oliveira M, Munoz CO, et al. Comparison of PCR protocols for detecting *Histoplasma capsulatum* DNA through a multicenter study. *Rev Iberoam Micol* 2013; 30: 256-60. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2013.03.004>
35. Wilmes D, Hagen F, Verissimo C, Alanio A, Rickerts V, Buitrago MJ. A multicentre external quality assessment: A first step to standardise PCR protocols for the diagnosis of histoplasmosis and coccidioidomycosis. *Mycoses* 2023; 66: 774-86. <https://doi.org/10.1111/myc.13603>
36. Caceres DH, Knuth M, Derado G, Lindsley MD. Diagnosis of Progressive Disseminated Histoplasmosis in Advanced HIV: A Meta-Analysis of Assay Analytical Performance. *J Fungi (Basel)* 2019; 5. <https://doi.org/10.3390/jof5030076>
37. Messina FA, Corti M, Negroni R, Arechavala A, Bianchi M, Santiso G. [Histoplasmosis in AIDS patients without tegumentary manifestations]. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35: 560-5. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000500560>
38. Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negroni R. The usefulness of blood culture in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method. *Med Mycol* 2000; 38: 77-80. <https://doi.org/10.1080/mmy.38.1.77.80>
39. Oliveira Fde M, Fernandes SS, Severo CB, Guazzelli LS, Severo LC. *Histoplasma capsulatum* fungemia in patients with acquired immunodeficiency syndrome: detection by lysis-centrifugation blood-culturing technique. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007; 49: 135-8. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652007000300001>
40. Unis G, da Silva VB, Severo LC. [Disseminated histoplasmosis and AIDS. The role of culture medium for the bronchoscopic clinical specimens]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37: 234-7. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822004000300008>
41. Arechavala AI, Robles AM, Negroni R, Bianchi MH, Taborda A. [Value of direct and indirect diagnostic methods in systemic mycoses associated with AIDS]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1993; 35: 163-9. <https://doi.org/10.1590/S0036-46651993000200008>
42. Zarabi CM, Thomas R, Adesokan A. Diagnosis of systemic histoplasmosis in patients with AIDS. *South Med J* 1992; 85: 1171-5. <https://doi.org/10.1097/00007611-199212000-00005>
43. Nightingale SD, Parks JM, Pounders SM, Burns DK, Reynolds J, Hernandez JA. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *South Med J* 1990; 83: 624-30. <https://doi.org/10.1097/00007611-199006000-00007>
44. Almeida MA, Damasceno LS, Pizzini CV, Muniz MM, Almeida-Paes R, Zancopé-Oliveira RM. Role of western blot assay for the diagnosis of histoplasmosis in AIDS patients from a National Institute of Infectious Diseases in Rio de Janeiro, Brazil. *Mycoses* 2019; 62: 261-7. <https://doi.org/10.1111/myc.12877>
45. Caceres DH, Scheel CM, Tobón AM, Ahlquist Cleveland A, Restrepo A, Brandt ME, et al. Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay that detects *Histoplasma capsulatum* antigenuria in Colombian patients with AIDS for diagnosis and follow-up during therapy. *Clin Vaccine Immunol* 2014; 21: 1364-8. <https://doi.org/10.1128/001101-14>
46. Scheel CM, Samayoa B, Herrera A, Lindsley MD, Benjamin L, Reed Y, et al. Development and evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay to detect *Histoplasma capsulatum* antigenuria in immunocompromised patients. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16: 852-8. <https://doi.org/10.1128/001101-09>
47. Negroni R, Iovannitti C, Arechavala AI, Carnovale S, Euguchi K. [Preparation and study of an exoantigen of *Histoplasma capsulatum* for serological reactions.]. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15: 282-5.
48. Guimarães AJ, Pizzini CV, De Abreu Almeida M, Peralta JM, Nosanchuk JD, Zancopé-Oliveira RM. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay using purified, deglycosylated histoplasmin for different clinical manifestations of histoplasmosis. *Microbiol Res (Pavia)* 2010; 1. <https://doi.org/10.4081/mr.2010.e2>
49. Cáceres DH, Samayoa BE, Medina NG, Tobón AM, Guzmán BJ, Mercado D, et al. Multicenter Validation of Commercial Antigenuria Reagents To Diagnose Progressive Disseminated Histoplasmosis in People Living with HIV/AIDS in Two Latin American Countries. *J Clin Microbiol* 2018; 56. <https://doi.org/10.1128/JCM.01959-17>
50. Caceres DH, Minderman MC, Chaney L, Gomez BL, Wheat LJ, Chiller TM. Evaluación de un ensayo de flujo lateral del antígeno de histoplasma para el diagnóstico rápido de histoplasmosis progresiva diseminada en pacientes con SIDA. ISHAM 2018. [(consultado el 14 de agosto de 2019)]; Disponible en línea: <https://www.morressier.com/article/evaluación-histoplasma-antigen-lateral-flow-assay-rapid-diagnosis-progressive-disseminate-histoplasmosis-aids-patients/5ac39997d462b8028d899d7d>. <https://doi.org/10.26226/morressier.5ac39997d462b8028d899d7d>
51. Torres-González P, Niembro-Ortega MD, Martínez-Gamboa A, Ahumada-Topete VH, Andrade-Villanueva J, Araujo-Meléndez J, et al. Diagnostic accuracy cohort study and clinical value of the *Histoplasma* urine antigen (ALPHA *Histoplasma* EIA) for disseminated histoplasmosis among HIV infected patients: A multicenter study. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12: e0006872. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006872>
52. Hoffmann ER, Daboit TC, Paskulin DD, Monteiro AA, Falci DR, Linhares T, et al. Disseminated histoplasmosis and AIDS: a prospective and multicenter study to evaluate the performance of different diagnostic tests. *Mycoses* 2017; 60: 20-4. <https://doi.org/10.1111/myc.12536>
53. Swartzentruber S, LeMonte A, Witt J, Fuller D, Davis T, Hage C, et al. Improved detection of *Histoplasma* antigenemia following dissociation of immune complexes. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16: 320-2. <https://doi.org/10.1128/001101-09>
54. Connolly PA, Durkin MM, Lemonte AM, Hackett EJ, Wheat LJ. Detection of histoplasma antigen by a quantitative enzyme immunoassay. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 1587-91. <https://doi.org/10.1128/001101-07>
55. Gomez BL, Figueroa JI, Hamilton AJ, Ortiz BL, Robledo MA, Restrepo A, et al. Development of a novel antigen detection test for histoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2618-22. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.10.2618-2622.1997>

56. Durkin MM, Connolly PA, Wheat LJ. Comparison of radioimmunoassay and enzyme-linked immunoassay methods for detection of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* antigen. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2252-5. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.9.2252-2255.1997>
57. Wheat LJ, Connolly-Stringfield P, Williams B, Connolly K, Blair R, Bartlett M, et al. Diagnosis of histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome by detection of *Histoplasma capsulatum* polysaccharide antigen in bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1421-4. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.6.1421>
58. Wheat LJ, Connolly-Stringfield P, Kohler RB, Frame PT, Gupta MR. *Histoplasma capsulatum* polysaccharide antigen detection in diagnosis and management of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 87: 396-400. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(89\)80820-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(89)80820-4)
59. Buitrago MJ, Gómez-López A, Monzón A, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. [Assessment of a quantitative PCR method for clinical diagnosis of imported histoplasmosis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 16-22. <https://doi.org/10.1157/13096748>
60. Gago S, Esteban C, Valero C, Zaragoza O, Puig de la Bellacasa J, Buitrago MJ. A multiplex real-time PCR assay for identification of *Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma capsulatum*, and *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii* in samples from AIDS patients with opportunistic pneumonia. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 1168-76. <https://doi.org/10.1128/JCM.02895-13>
61. Toranzo AI, Tiraboschi IN, Fernández N, Ibarra-Camou B, Rivas MC, Lee W, et al. [Molecular diagnosis of human histoplasmosis in whole blood samples]. *Rev Argent Microbiol* 2009; 41: 20-6.
62. Maubon D, Simon S, Aznar C. Histoplasmosis diagnosis using a polymerase chain reaction method. Application on human samples in French Guiana, South America. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58: 441-4. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.03.008>
63. Buitrago MJ, Berenguer J, Mellado E, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Detection of imported histoplasmosis in serum of HIV-infected patients using a real-time PCR-based assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 665-8. <https://doi.org/10.1007/s10096-006-0207-y>
64. Nacher M, Adenis A, Blaizot R, Abboud P, Le Turnier P, Françoise U, et al. Establishing the proportion of severe/moderately severe vs mild cases of progressive disseminated histoplasmosis in patients with HIV. *PLoS Negl Trop Dis* 2022; 16: e0010856. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010856>
65. Paixao AG, Almeida MA, Correia RES, Kamiensky BB, Zancopé-Oliveira RM, Lazera MDS, et al. Histoplasmosis at a Reference Center for Infectious Diseases in Southeast Brazil: Comparison between HIV-Positive and HIV-Negative Individuals. *Trop Med Infect Dis* 2023; 8. <https://doi.org/10.20944/preprints202304.0998.v1>
66. Tobon AM, Agudelo CA, Rosero DS, Ochoa JE, De Bedout C, Zuluaga A, et al. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 576-82. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2005.73.576>
67. WHO. Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV. April 2020. ISBN: 978-92-4-000643-0.
68. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 361-74. <https://doi.org/10.1097/00005792-19901000-00004>
69. Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol* 2009; 26: 223-7. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2009.06.003>
70. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 2013; 73: 919-34. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0069-4>
71. Kneale M, Bartholomew JS, Davies E, Denning DW. Global access to antifungal therapy and its variable cost. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 3599-606. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw325>
72. Myint T, Anderson AM, Sanchez A, Farabi A, Hage C, Baddley JW, et al. Histoplasmosis in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS): multicenter study of outcomes and factors associated with relapse. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 11-8. <https://doi.org/10.1097/MD.000000000000016>
73. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol* 2019; 12: 728-36. <https://doi.org/10.1159/000503095>
74. Murray M, Hine P. Treating progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: Cd013594. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013594>
75. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002; 137: 105-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00008>
76. Luckett K, Dummer JS, Miller G, Hester S, Thomas L. Histoplasmosis in Patients With Cell-Mediated Immunodeficiency: Human Immunodeficiency Virus Infection, Organ Transplantation, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibition. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2: ofu116. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu116>
77. Wheat J, MaWhinney S, Hafner R, McKinsey D, Chen D, Korzun A, et al. Treatment of histoplasmosis with fluconazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Acquired Immunodeficiency Syndrome Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *Am J Med* 1997; 103: 223-32. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00151-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00151-4)
78. Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, Hafner R, Skahan KJ, Larsen R, et al. Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective, multicenter trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 16: 100-7. <https://doi.org/10.1097/00042560-199710010-00005>
79. Pasqualotto AC, Dalla Lana D, Godoy CSM, Leitão T, Bay MB, Damasceno LS, et al. Single High-dose of Liposomal Amphotericin B in HIV/AIDS-related Disseminated Histoplasmosis: a Randomized Trial. *Clin Infect Dis* 2023. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad313>
80. Almeida MA, Almeida-Silva F, Guimarães AJ, Almeida-Paes R, Zancopé-Oliveira RM. The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. *Int J Infect Dis* 2019; 86: 147-56. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.009>
81. Falci DR, Dalla Lana DF, Pasqualotto AC. The era of histoplasmosis in Brazilian endemic mycoses. *Lancet Reg Health Am* 2021; 3: 100037. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100037>
82. Drew RH. Pharmacotherapy of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1510-8. <https://doi.org/10.1177/106002809302701218>
83. Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, Le Monte A, Brizendine E, Hafner R. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 248-50. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.1.248-250.2002>
84. Nocua-Baez LC, Uribe-Jerez P, Tarazona-Guaranga L, Robles R, Cortes JA. Azoles of then and now: a review. *Rev Chilena Infectol* 2020; 37: 219-30. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182020000300219>
85. Brilhante RSN, Guedes GMM, Silva M, Castelo-Branco D, Cordeiro RA, Sidrim JJC, et al. A proposal for antifungal epidemiological cut-off values against *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* based on the susceptibility of isolates from HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis in Northeast Brazil. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52: 272-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.03.017>
86. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, Skiest DJ, Koletar SL, Hafner R, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1485-9. <https://doi.org/10.1086/420749>
87. Wheat J, Hafner R, Wulfsohn M, Spencer P, Squires K, Powderly W, et al. Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 118: 610-6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-8-199304150-00006>
88. Adenis AA, 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. <https://doi.org/10.1007/s40475-014-0017-8>
89. Nakamura A, Tawara I, Ino K, Matsumoto T, Hayashi A, Imai H, et al. Achievement of long-term remission of disseminated histoplasmosis in an AIDS patient. *Med Mycol Case Rep* 2020; 27: 25-8. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2019.12.012>
90. Marukutira T, Huprikar S, Azie N, Quan SP, Meier-Kriesche HU, Horn DL. Clinical characteristics and outcomes in 303 HIV-infected patients with invasive fungal infections: data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance registry, a multicenter, observational study. *HIV AIDS (Auckl)* 2014; 6: 39-47. <https://doi.org/10.2147/HIV.S53910>
91. Muscatello A, Nozza S, Fabbiani M, De Benedetto I, Ripa M, Dell'acqua R, et al. Enhanced Immunological Recovery With Early Start of Antiretroviral Therapy During Acute or Early HIV Infection-Results of Italian Network of ACUTE HIV Infection (INACTION) Retrospective Study. *Pathog Immun* 2020; 5: 8-33. <https://doi.org/10.20411/pai.v5i1.341>

92. Limmade Y, Fransisca L, Rodríguez-Fernandez R, Bangs MJ, Rothe C. HIV treatment outcomes following antiretroviral therapy initiation and monitoring: A workplace program in Papua, Indonesia. *PLoS One* 2019; 14: e0212432. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212432>
93. Peigne V, Dromer F, Elie C, Lidove O, Lortholary O, French Mycosis Study G. Imported acquired immunodeficiency syndrome-related histoplasmosis in metropolitan France: a comparison of pre-highly active anti-retroviral therapy and highly active anti-retroviral therapy eras. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85: 934-41. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.11-0224>
94. Vinhaes CL, Araujo-Pereira M, Tiburcio R, Cubillos-Angulo JM, Demitto FO, Akrami KM, et al. Systemic Inflammation Associated with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Persons Living with HIV. *Life (Basel)* 2021; 11. <https://doi.org/10.3390/life11010065>
95. Cevaal PM, Bekker LG, Hermans S. TB-IRIS pathogenesis and new strategies for intervention: Insights from related inflammatory disorders. *Tuberculosis (Edinb)* 2019; 118: 101863. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.101863>
96. Delliere S, Guery R, Candon S, Rammaert B, Aguilar C, Lanternier F, et al. Understanding Pathogenesis and Care Challenges of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Fungal Infections. *J Fungi (Basel)* 2018; 4. <https://doi.org/10.3390/jof4040139>
97. Gupta AO, Singh N. Immune reconstitution syndrome and fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 527-33. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32834ab20a>
98. Melzani A, de Reynal de Saint Michel R, Ntab B, Djossou F, Epelboin L, Nacher M, et al. Incidence and Trends in Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated With *Histoplasma capsulatum* Among People Living With Human Immunodeficiency Virus: A 20-Year Case Series and Literature Review. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 643-52. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz247>
99. Castelnovo B, Manabe YC, Kiragga A, Kanya M, Easterbrook P, Kambugu A. Cause-specific mortality and the contribution of immune reconstitution inflammatory syndrome in the first 3 years after antiretroviral therapy initiation in an urban African cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 965-72. <https://doi.org/10.1086/605500>
100. Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, Chmiel JS, Durham MD, Palella FJ, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality. *AIDS* 2012; 26: 721-30. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283511e91>
101. Grant PM, Komarow L, Andersen J, Sereti I, Pahwa S, Lederman MM, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS One* 2010; 5: e11416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011416>
102. Tomazini B, Bandeira R, Aragao T, Borges JCA, Sasdelli R, Salgado VP, et al. Co-infection of disseminated histoplasmosis and tuberculosis in an AIDS patient. *Autops Case Rep* 2013; 3: 49-58. <https://doi.org/10.4322/acr.2013.029>
103. Ekeng BE, Davies AA, Osaigbovo, II, Warris A, Oladele RO, Denning DW. Pulmonary and Extrapulmonary Manifestations of Fungal Infections Misdiagnosed as Tuberculosis: The Need for Prompt Diagnosis and Management. *J Fungi (Basel)* 2022; 8. <https://doi.org/10.3390/jof8050460>
104. Zhang Y, Su X, Li Y, He R, Hu C, Pan P. [Clinical comparative analysis for pulmonary histoplasmosis and progressive disseminated histoplasmosis]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016; 41: 1345-51.
105. Nacher M, Drak Alsibai K, Epelboin L, Abboud P, About F, Demar M, et al. A Simple Predictive Score to Distinguish between Disseminated Histoplasmosis and Tuberculosis in Patients with HIV. *J Fungi (Basel)* 2021; 8. <https://doi.org/10.3390/jof8010016>
106. Caceres DH, Valdes A. Histoplasmosis and Tuberculosis Co-Occurrence in People with Advanced HIV. *J Fungi (Basel)* 2019; 5. <https://doi.org/10.3390/jof5030073>
107. Pasqualotto AC, Quieroz-Telles F. Histoplasmosis dethrones tuberculosis in Latin America. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 1058-60. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30373-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30373-6)
108. neglected histoplasmosis in Latin America G. Disseminated histoplasmosis in Central and South America, the invisible elephant: the lethal blind spot of international health organizations. *AIDS* 2016; 30: 167-70. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000961>
109. Lopez Daneri AG, Arechavala A, Iovannitti CA, Mujica MT. [Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. Buenos Aires, 2009-2014]. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 332-7.
110. Meintjes G, Brust JCM, Nuttall J, Maartens G. Management of active tuberculosis in adults with HIV. *Lancet HIV* 2019; 6: e463-e74. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30154-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30154-7)
111. Eneh PC, Hullsiek KH, Kiiza D, Rhein J, Meya DB, Boulware DR, et al. Prevalence and nature of potential drug-drug interactions among hospitalized HIV patients presenting with suspected meningitis in Uganda. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 572. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05296-w>
112. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1-12. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.747952>
113. Hohmann C, Kang EM, Jancel T. Rifampin and posaconazole coadministration leads to decreased serum posaconazole concentrations. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 939-40. <https://doi.org/10.1086/650740>
114. Bruggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, Billaud EM, Kosterink JG, Verweij PE, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1441-58. <https://doi.org/10.1086/598327>
115. Jaruratanasirikul S, Sriwiryajan S. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of itraconazole in normal volunteers and AIDS patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 155-8. <https://doi.org/10.1007/s002280050437>
116. Blomley M, Teare EL, de Belder A, Thway Y, Weston M. Itraconazole and anti-tuberculosis drugs. *Lancet* 1990; 336: 1255. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92873-G](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92873-G)
117. Tucker RM, Denning DW, Hanson LH, Rinaldi MG, Graybill JR, Sharkey PK, et al. Interaction of azoles with rifampin, phenytoin, and carbamazepine: in vitro and clinical observations. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 165-74. <https://doi.org/10.1093/clinids/14.1.165>
118. Moon SM, Park HY, Jeong BH, Jeon K, Lee SY, Koh WJ. Effect of rifampin and rifabutin on serum itraconazole levels in patients with chronic pulmonary aspergillosis and coexisting nontuberculous mycobacterial infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 663-5. <https://doi.org/10.1128/AAC.04075-14>
119. Cerrone M, Bracchi M, Wasserman S, Pozniak A, Meintjes G, Cohen K, et al. Safety implications of combined antiretroviral and anti-tuberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19: 23-41. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1694901>
120. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin : clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 819-50. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342090-00003>
121. Drugs.com [Internet]. Drug Interactions Checker from Drugs.com; c1996-2018 [Updated: 03 July 2023, Cited: 10 July 2023]. Available from: [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html).
122. Agudelo CA, Restrepo CA, Molina DA, Tobon AM, Kauffman CA, Murillo C, et al. Tuberculosis and histoplasmosis co-infection in AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 87: 1094-8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0292>
123. Drayton J, Dickinson G, Rinaldi MG. Coadministration of rifampin and itraconazole leads to undetectable levels of serum itraconazole. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 266. <https://doi.org/10.1093/clinids/18.2.266>
124. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
125. Ministerio de salud y Protección social. Resolución 227 de 2020 por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis - PNPT en Colombia.