

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSTGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



TITULO DE REVISION NARRATIVA:

“Histoplasmosis sistémica en inmunocomprometidos por infección del virus de
Inmunodeficiencia humana”.

PRESENTADO POR:

Dra. Sthephany Marissa Desireé Torres López

Dr. Luis Fernando Chicas Garcia

PARA OPTAR AL TÍTULO DE:

Especialista en Medicina Interna.

ASESOR:

Dra. Teresa Isabel Avilés de Lara

San Salvador, Diciembre de 2020.

Índice.

INTRODUCCION -----	3
OBJETIVOS -----	4
METODOLOGIA-----	5
GLOSARIO -----	7
DESCRIPCION DEL PROBLEMA -----	8
DESCRIPCION DE INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES -----	19
DEFINICION DE ROLES POR NIVEL DE ATENCION -----	23
ANEXOS -----	27
BIBLIOGRAFIA -----	28

INTRODUCCION

La histoplasmosis es una infección micótica endémica y sistémica producida por el hongo dimórfico térmico *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum*, frecuente en América latina que resulta por exposición pasiva al hongo. Compromete más a hombres que a mujeres, con una relación de 6:1. Suele presentarse en todas las edades, pero es más severa en niños, personas mayores y en aquellos con algún tipo de inmunodeficiencia, especialmente en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En El Salvador, la Histoplasmosis es la infección oportunista más frecuente en el paciente con SIDA. (1)

Se considera una enfermedad definitoria de SIDA, y a pesar de la importancia de la terapia antirretroviral altamente efectiva, que reduce significativamente la frecuencia de esta micosis, esta continúa presentándose como una infección oportunista grave y mortal, frecuente en pacientes que desconocen estar infectados por el VIH y quienes, por consiguiente, están sin terapia antirretroviral altamente efectiva, o aquellos que son conscientes de su diagnóstico, pero por motivos personales han suspendido tratamiento retroviral. Por tal razón es de suma importancia conocer e identificar las características clínicas, epidemiológicas, diagnóstico, tratamiento actualizado y factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con SIDA coinfectados con histoplasmosis.

Objetivo General:

Conocer las características clínicas, sociodemográficas, factores pronósticos, diagnóstico y abordaje terapéutico de la histoplasmosis sistémica en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana.

Objetivos Específicos:

- Describir los aspectos clínicos y socio-epidemiológicos de la histoplasmosis sistémica en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana.
- Identificar los factores pronósticos de histoplasmosis sistémica en los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana.
- Definir el abordaje diagnóstico y terapéutico actualizado de histoplasmosis sistémica en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana.

METODOLOGIA

- **Método de búsqueda bibliográfica**

Se realizó una búsqueda informática de artículos médicos, en idioma inglés y español, con fecha de publicación del 2010 al 2020, como fuente primaria de información en el período de mayo a junio 2020, utilizando como motores de búsqueda:

- ✓ PUB MED, a través de HINARI
- ✓ Dynamed Plus
- ✓ Medline

Se obtuvieron artículos médicos provenientes del sitio web de las revistas:

- ✓ American Society of Tropical Medicine and Hygiene
- ✓ Infectio ELSEVIER
- ✓ HIV/AIDS - Research and Palliative Care
- ✓ IDSA Guidelines
- ✓ Medicine Journal
- ✓ Journal of Fungi
- ✓ Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology

- **Estrategia de búsqueda.**

Los descriptores, palabras clave o términos MESH fueron:

- ✓ Histoplasmosis
- ✓ HIV
- ✓ Tratamiento de histoplasmosis
- ✓ Diagnóstico de histoplasmosis
- ✓ **Booleanos o Conectores:** AND, OR,

- **Criterios de inclusión.**

- ✓ Que el artículo corresponda a estudios epidemiológicos y clínicos de pacientes con diagnóstico de histoplasmosis en pacientes con VIH.
- ✓ Que la bibliografía describa los factores pronósticos en pacientes con histoplasmosis con VIH.
- ✓ Que la revisión bibliográfica aborde las estrategias de diagnóstico de histoplasmosis en pacientes con VIH.
- ✓ Que el artículo describa los diferentes tratamientos médicos en pacientes con histoplasmosis

- **Criterios de exclusión.**

- ✓ Que los artículos aborden solo el tema de histoplasmosis cutánea
- ✓ Que la bibliografía se refiera a pacientes inmunocompetentes.
- ✓ Que las revisiones bibliográficas aborden la histoplasmosis en el contexto de la edad pediátrica.

GLOSARIO.

AST: Aspartato aminotransferasa

ARN: acido ribonucleico

CD4: Linfocito T activador

DHL: Deshidrogenasa Lactica

H.: Histoplasma

HDP: histoplasmosis diseminada progresiva

IC: Intervalo de confianza

IL: Interleucina

IFN: Interferon

IQR: Rango Intercuantil

IV: Intravenoso

LCR: liquido cefalorraquídeo

OR: Odds ratio

P.A.S: Acido peryodico de Schiff

SIDA: Sindrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SIRI: Sindrome inflamatorio de reconstitución inmune

TAR: Terapia Antriretroviral

Th1: Linfocitos T efectores 1

TNF: Factor de necrosis tumoral

VIH: Virus Inmunodeficiencia adquirida

DESCRIPCION DEL PROBLEMA DE SALUD.

EPIDEMIOLOGIA

H. capsulatum es un hongo que se distribuye en todo el mundo, endémico de áreas geográficamente limitadas, de acuerdo con las condiciones ambientales locales favorables para su desarrollo. En Norteamérica, *H. capsulatum* es endémico en los valles de los ríos Mississippi y Ohio y también en focos localizados en toda la región. En América Central, América del Sur y el Caribe, se ha descrito en casi todos los países, predomina la enfermedad en Brasil, Ecuador, Venezuela, Paraguay, Uruguay y Argentina excepto en Chile. Otras áreas endémicas incluyen partes de África, Asia (India, China, Filipinas, Tailandia) y Australia. La histoplasmosis es la infección micótica endémica más frecuente en los EE. UU. Se estima que 50 millones de personas tienen infección latente y 500,000 nuevas infecciones estimadas anualmente. (2)

Se estimó que la incidencia anual de histoplasmosis diseminada fue de 100,000 casos a nivel mundial en 2017. La incidencia estimada de histoplasmosis en 2012 fue de 1.48 casos por cada 100 personas que viven con VIH en América Latina. Osciló entre 0.003 casos por cada 100 personas que viven con el VIH en Chile, a 4.16 casos por cada 100 personas que viven con el VIH en Guatemala. En otro informe, se informó que la histoplasmosis es la infección oportunista más común entre el SIDA en América Latina con una incidencia de 0.15 por 100,000 personas-año. Los datos de incidencia son limitados en África a pesar de la carga de la enfermedad del VIH. El primer caso reportado de histoplasmosis en SIDA ocurrió en un paciente homosexual que se presentó en octubre de 1980 con linfadenopatía periférica. Los estudios de linfocitos mostraron una función de linfocitos T marcadamente reducida. La histoplasmosis diseminada fue diagnosticada en agosto de 1981. El paciente murió en junio de 1982 y la autopsia reveló aspergilosis pulmonar invasiva, infección diseminada por *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) e histoplasmosis diseminada. (3)

La mejor caracterización de los brotes epidémicos se ha hecho en los valles de los ríos Ohio y Misisipi, brotes que han estado asociados sobre todo a proyectos de construcción y actividades de demolición de edificios viejos. Entre las actividades de riesgo para

desarrollar histoplasmosis se cuentan tareas de limpieza de corrales para crianza de aves, áticos y graneros, exploración de cavernas y actividades de remoción de suelos y limpieza de puentes. En los Estados Unidos, la histoplasmosis es la primera manifestación de sida en el 50 al 75% de los pacientes que residen en regiones endémicas. En este mismo país, se han reportado tasas de incidencia de histoplasmosis entre el 2 al 5% de los pacientes con sida, pero en zonas altamente endémicas (Indianápolis, Kansas, Memphis y Nashville) esta incidencia puede ser bastante elevada, llegándose al 27% en esta población. (4)

ANTECEDENTES E HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.

Histoplasma fue descrito por primera vez en 1906 por el Dr. Samuel Taylor Darling. Su primer informe fue sobre los hallazgos de la autopsia de un carpintero de Martinica de 27 años que trabajaba en el Canal de Panamá. Comparó sus hallazgos con lo que se había observado en las infecciones por protozoos. El Dr. Darling acuñó el nombre *H. capsulatum* cuando vio la invasión de células similares a los histiocitos con estos organismos encapsulados. La histoplasmosis más tarde se denominó enfermedad de Darling. Posteriormente, en 1912, la descripción correcta del organismo fue determinada por el patólogo Henrique da Rocha-Lima, quien lo reconoció como un hongo. Desde entonces, *histoplasma* taxonómicamente se ha dividido en tres grupos según la distribución geográfica y las manifestaciones clínicas: var. *capsulatum*, que es el más común en todo el mundo, var. *duboisii* encontrado en África, y var. *farciminosum* conocido por ser un patógeno equino. *Histoplasma capsulatum* es un hongo dimorfo ambiental. La infección humana ocurre después de que el hongo (en forma de microconidios o fragmentos de hifas) se inhala, viaja a través del sistema respiratorio y llega a los alvéolos. En los alvéolos, se transforma en una forma de levadura, un proceso que puede ocurrir tanto dentro como fuera de los fagocitos. Las infecciones por *H. capsulatum* se adquieren principalmente, y no hay transmisión de persona a persona con la rara excepción del trasplante de órganos. Con once *Histoplasma* que ingresa al huésped, debe evadir las defensas inmunomediadas e intracelulares, y encontrar un nicho favorable para el crecimiento y la reproducción, que puede incluir la diseminación y el desarrollo de un estado de latencia dentro de los granulomas. Los fagocitos del huésped juegan un papel central en la patogénesis de la

histoplasmosis, ya que son los vehículos para la diseminación, extendiéndose inicialmente a los ganglios linfáticos y luego a múltiples órganos. La capacidad del patógeno para evadir las respuestas inflamatorias y la intensidad de la respuesta inmune del huésped determinan la gravedad de los síntomas y la presentación clínica, y si se desarrolla un estado de latencia con el potencial de reactivación. (5)

FISIOPATOLOGIA.

H. capsulatum var. *capsulatum* se presenta en los tejidos infectados en su fase de levadura, como un elemento oval de 3 a 5 μm de diámetro, con un solo brote, su pared celular es relativamente gruesa, no toma los colorantes de anilina y simula una cápsula, posee un núcleo único que se sitúa cerca de la pared celular. Habitualmente estas levaduras son intracelulares, en el interior de macrófagos, leucocitos polimorfonucleares neutrófilos o células gigantes de los granulomas epitelioides. En los extendidos microbiológicos son bien observados con las coloraciones de Wright o Giemsa y los cortes histopatológicos toman el color marrón oscuro o negro con la metenammina de plata de Grocott y el rojo magenta con la tinción de P.A.S. En agar glucosado de Sabouraud, agar papa glucosado o lactrimel de Borelli, incubados a 28° C, se presenta la forma micelial. El desarrollo de las colonias es lento y alcanza la madurez en 2 a 4 semanas. El micelio aéreo es algodonoso o velloso, blanco grisáceo o color canela. El micelio vegetativo es ramificado, tabicado, hialino y mide 2 a 4 μm de diámetro, las microaleuriosporas son piriformes, la pared celular es lisa o ligeramente rugosa, miden 2 a 5 μm . Las macroaleuriosporas son esféricas y poseen una pared celular gruesa con apéndices digitiformes, su diámetro varía de 15 a 20 μm . La fase sexuada consiste en cleistotecios esféricos de 100 a 150 μm de diámetro, con pared peridial plectenquimatosa laxa e hifas peridiales gruesas y espiraladas. Los ascos están irregularmente dispuestos en su interior, son globulosos y tiene 8 ascosporas elípticas. Esta fase teleomorfa (sexuada) recibe el nombre de *Ajellomyces capsulatus*, pertenece a la familia Onygenaceae de la subdivisión Ascomycotina. En medio de Francis (agar-sangre-cisteína) o en agar infusión de cerebro y corazón con 5% de sangre de conejo, incubados a 37° C, desarrolla “in vitro” la forma de levadura. Las colonias son cremosas, plegadas, se tornan visibles de 4 a 7 días y microscópicamente se presentan como elementos

levaduriformes pequeños con un solo brote. *H. capsulatum* var *capsulatum* es una especie genéticamente heterogénea, con 6 subespecies que guardan relación con la distribución geográfica de las cepas. Estas diferencias genéticas parecen explicar ciertos comportamientos clínicos distintos de esta micosis en las diversas áreas endémicas. La infección se produce habitualmente por vía inhalatoria, los elementos infectantes son las microaleuriosporas, que pueden llegar al alveolo pulmonar. Allí son fagocitadas por los macrófagos, se transforman en elementos levaduriformes que comienzan a reproducirse por brotación. Inicialmente la infección progresa por contigüidad y genera una inflamación aguda inusual, que es poco eficaz como mecanismo defensivo. Seguidamente invade los vasos linfáticos, los ganglios del hilio pulmonar y el mediastino y por el conducto torácico se vuelca al torrente sanguíneo y da origen a una fungemia generalmente asintomática. Infecta de esta forma todos los órganos ricos en sistema monocítico histiocitario y las estructuras linfáticas del tubo digestivo. Durante las fases iniciales de la infección tanto los macrófagos cuanto los neutrófilos fagocitan las levaduras de *H. capsulatum*, pero no son capaces de lissarlas. Después de 2 ó 3 semanas del contacto infectante los linfocitos T, CD4- positivos, se sensibilizan y comienzan a producir citoquinas pro inflamatorias, con un ligero predominio de las de tipo Th1 (IL12, IFN- γ y TNF- α) que activan los macrófagos, los que lisan las levaduras de *H. capsulatum* y se producen granulomas epitelioides compactos, que focalizan y controlan la infección. Estos cambios coinciden con el viraje de la intradermorreacción con histoplasmina de negativa a positiva y con una tendencia a la curación espontánea de la infección primaria. Suelen quedar como secuelas de esta infección focos calcificados en los pulmones, los ganglios linfáticos hilio mediastinales, el hígado y el bazo. Excepcionalmente la infección puede producirse por vía cutánea, origina un síndrome chancriforme similar al de la esporotricosis e involuciona espontáneamente en un mes. En los pacientes con enfermedad obstructiva pulmonar crónica, por lo habitual varones, mayores de 50 años, grandes fumadores y de raza blanca, la infección pulmonar primaria no cura espontáneamente, genera focos de neumonitis crónica intersticial, que conduce a un cuadro clínico similar a la tuberculosis crónica excavada. Las formas progresivas, extrapulmonares de histoplasmosis se deben a fallas de la inmunidad mediada por células. En los casos más graves las pruebas cutáneas

con histoplasmina son negativas, el número de órganos afectados es mayor, el curso de la enfermedad es más agudo y la carga fúngica en los tejidos es muy elevada. (6) (Anexo 1)

MANIFESTACIONES CLINICAS

La histoplasmosis asociada al SIDA representa en la actualidad el 90 % de los casos de histoplasmosis diseminada progresiva observados en la región. Su presentación es más frecuente en pacientes que no están recibiendo tratamiento antirretroviral o que lo han iniciado poco tiempo antes; alrededor del 80 % de los casos tienen recuento de células CD4 + inferior a 100 por μ l, con cargas virales superiores a las 100.000 copias de ARN por ml; es cuatro veces más frecuente en los hombres que en las mujeres, y la edad promedio es de 38 años para los hombres y de 32 años para las mujeres. Al comienzo de la pandemia del sida, la histoplasmosis era la causa de 5 % de las hospitalizaciones de los pacientes positivos para VIH. En la actualidad, su incidencia es de sólo el 2,4 % de las hospitalizaciones en este grupo de enfermos; sin embargo, continúa siendo la tercera micosis potencialmente más fatal, después de la criptococosis y la neumocistosis. Las manifestaciones clínicas de esta asociación mórbida son: fiebre, pérdida de peso, astenia, anorexia, diarrea, vómitos, hepatoesplenomegalia, adenomegalias múltiples con frecuencia retroperitoneales y detectables por ecografía, tos, catarro mucopurulento, disnea y dolor torácico. En América Latina, entre 70 y 80 % de estos enfermos presenta lesiones mucocutáneas; las más frecuentes son las pápulas cutáneas ulceradas o de aspecto “moluscoide” y las ulceraciones de la mucosa oral. Este carácter clínico es distintivo de la histoplasmosis asociada al sida en nuestra región, dado que la frecuencia de lesiones cutáneas en los Estados Unidos es de sólo 6 %. La aparición de meningitis es poco frecuente, y sus características clínicas y del líquido cefalorraquídeo son semejantes a las de la meningitis tuberculosa. (7)

FORMAS CLINICAS DE HISTOPLASMOSIS SISTEMICA

Histoplasmosis diseminada progresiva aguda

Cuadro clínico de menos de 15 días de evolución, caracterizado por choque séptico. Inicialmente, fue reportado en niños debido a la inmadurez de la respuesta inmune de tipo celular, pero en la actualidad es más frecuente en pacientes con sida. Se caracteriza por presentar un síndrome febril de inicio abrupto y malestar general, seguido por pérdida de peso, tos y diarrea; este suele acompañarse de hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, anormalidades pulmonares auscultatorias como crépitos, ictericia y alteraciones hematológicas, tales como anemia en el 90% y trombocitopenia y leucopenia en el 80% de los pacientes, que ocasionalmente pueden resultar en coagulopatía. En este grupo de pacientes, se observan con frecuencia lesiones en piel, principalmente en pacientes residentes en Suramérica. La mortalidad de los pacientes con esta forma clínica puede llegar a ser del 100% sin tratamiento, y con tratamiento, la sobrevida puede llegar al 80%. (4)

Histoplasmosis diseminada progresiva subaguda.

Se caracteriza por la evolución más prolongada de los síntomas, 1 a 3 meses, con la presencia de úlceras en orofaringe y genitales. Las alteraciones hematológicas son menos frecuentes y severas que en la forma aguda, la anemia se presenta en el 40%, hay leucopenia y trombocitopenia en el 20% de los pacientes. Una característica de este estadio clínico es la presencia de úlceras en el tracto gastrointestinal, principalmente en colon y región ileocecal, compromiso que ha sido reportado hasta en el 70% de autopsias de pacientes con VIH que fallecieron por HDP. El compromiso neurológico puede presentarse ocasionalmente. El síndrome de Addison es poco habitual (menos del 10%), pero, análisis histopatológicos post mórtem de glándulas suprarrenales reportan la presencia de blastoconidas de *H. capsulatum* hasta en el 70% de los pacientes analizados, dato que se correlaciona con ligero un aumento en el tamaño de la glándulas adrenales al utilizar tomografía axial computarizada. (4)

Histoplasmosis diseminada progresiva crónica.

Generalmente, la sintomatología es más leve y prolongada, entre 3 y 6 meses. La adimania y la letargia son los síntomas más frecuentes, acompañados de fiebre y en menor frecuencia por úlceras en mucosas y labios. Un tercio de estos pacientes presenta hepatoesplenomegalia con hepatitis granulomatosa. Es poco frecuente el compromiso hematológico y de otros órganos (sistema nervioso central, corazón y glandulas adrenales). Los pacientes con esta forma clínica son de difícil diagnóstico, y pueden progresar a la muerte si no se instaura oportunamente un tratamiento. (4)

FACTORES PRONOSTICOS Y MORTALIDAD.

Se han descrito factores de riesgo ocupacionales o ambientales y factores del huésped. En individuos infectados con VIH que experimentan histoplasmosis, estudiados prospectivamente y comparados con el control sin histoplasmosis, se encontró que un historial de exposición a gallineros está significativamente asociado con histoplasmosis. Se ha descrito que las ocupaciones o actividades actuales o anteriores con suelo contaminado con excrementos de pájaros o murciélagos se asocian con un mayor riesgo de histoplasmosis. (2)

Diferentes estudios realizados en países del continente americano en cohortes de pacientes con sida e histoplasmosis han reportado tasas de mortalidad variables, entre el 12 y el 48%, valores que se presentan en la tabla 2. Las tasas de mortalidad más altas son reportadas en países en vías de desarrollo o en regiones con dificultad para acceder a servicios médicos.

Tabla 2. Mortalidad asociada a histoplasmosis en pacientes con SIDA, en pacientes del continente americano.

País	Autor	Referencia N°	Periodo de análisis	Numero de pacientes	Mortalidad N (%)
Estados Unidos	Wheast L.J	27	ND	155	20(13)
	Hajjeh Ra	28	1996-1999	92	11(12)
	Baddley JW	8	1996-2006	46	18(39)
Guatemala	Scheel C	10	2005-2007	48	19(40)
Panamá	Gutierrez M	29	1997-2003	104	13(13)
Colombia	Velasquez	30	1998-2004	44	10(23)
	Tobon AM	37	1979-2001	30	10(33)
Guyana Francesa	Couppie P	11	1994-2002	82	18(22)
	Hubber F	31	1982-2007	189	58(31)
Brasil	Pontes Bl	12	1999-2005	134	44(33)
	Karimi K	23	1993-1996	29	11(39)
	Mora DJ	32	1992-2005	57	18(32)
	Chang MR	34	1998-2005	25	12(48)
	Casotti JA	33	1999-2001	12	2(16)
	Daher E	35	1995-2004	164	53(32)
Argentina	Corti ME	13	1997-2001	26	7(27)
	Pietrobon D	36	1993-2000	16	3(19)

Fuente: Diego H. Cáceresa, Beatriz L. Gómez,a,b, Ángela Restrepoa y Ángela M. Tobóna. Histoplasmosis y sida: factores de riesgo clínicos y de laboratorio asociados al pronóstico de la enfermedad. Infectio. 2012;; p. 48

Durante la revisión bibliográfica se identificaron 3 publicaciones en revistas indexadas, en las cuales se reportaban variables clínicas y de laboratorio con capacidad de identificar el compromiso clínico y predecir el riesgo de muerte en pacientes con sida e histoplasmosis. Estos 3 trabajos utilizaron métodos estadísticos multivariados, con el fin de identificar el riesgo individual para cada una de las variables analizadas, siendo este riesgo expresado como *odds ratio* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). (tabla3)

Tabla 3. Factores asociados al mal pronóstico en pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada progresiva

Autor (Referencia N°)	Factor asociado	OR	IC 95%	P
Wheat27	Creatinina >2.1mg/dl	9.5	1.70-5.20	ND
	Albúmina < 3,5g/dL	4.8	1,00-22,00	ND
	Uso previo de zidovudina	0.2	0,10-0,60	ND
Couppie p11	Disnea	18,7	4,000-97,000	< 0.001
	Recuento de plaquetas < 100.000	18,9	4,40-88,40	< 0,001
	Concentraciones de LDH al doble del límite normal	24,3	3,00-531,00	< 0.001
De Francesco E38	Hemoglobina < 8g/dL	3,8	1,40-10,15	0.008
	AST 2,5 veces aumentada del límite normal	1	1,001-10,005	0,007
	Falla renal aguda	2,96	1,24-7,06	0,015
	Insuficiencia respiratoria	12,2	4,40-33,30	0,01

AST: aspartato aminotransferasa; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; LDH: Lactato deshidrogenasa; ND: no datos; OR: odds Ratio

Fuente: Diego H. Cáceresa, Beatriz L. Gómez, b, Ángela Restrepo y Ángela M. Tobón. Histoplasmosis y sida: factores de riesgo clínicos y de laboratorio asociados al pronóstico de la enfermedad. Infectio. 2012;; p. 48

En conclusión, el compromiso hematológico (recuento de plaquetas < 100,00/mm³ y hemoglobina < 8 mg/dl), el compromiso respiratorio (insuficiencia respiratoria y disnea), el compromiso hepático (AST 2,5 veces aumentado del valor normal), el compromiso renal (creatinina > 2,1 mg/dl y falla renal aguda) y el mal estado nutricional (albúmina < 3,5 g/dl) y el lactato deshidrogenasa al doble del valor normal se mostraron con factores que, al estar presentes en el paciente, podrían ayudar al médico tratante a que direccionara de manera adecuada la estrategia de tratamiento y cuidado del paciente, ya que su presencia podría llegar a predecir complicaciones o, incluso, la muerte en este. Como hallazgo importante, se anota la reducción del riesgo en el desarrollo de complicaciones en aquellos pacientes

que tuvieron acceso previo a la terapia antirretroviral altamente efectiva (zidovudina), que fuera descrito menos frecuentemente en los reportes de pacientes provenientes de países latinoamericanos, pero que podría explicar la marcada diferencia en la mortalidad de estos pacientes, al compararlos con aquellos residentes en algunas regiones de los Estados Unidos, donde el acceso temprano a esta terapia es la regla. (4)

La histoplasmosis diseminada crónica se presenta con mayor frecuencia en varones mayores de 56 años, la relación hombre/mujer es de 10:1, otros factores predisponentes son la diabetes de tipo II, el alcoholismo, el tabaquismo intenso, y el uso de pequeñas dosis de corticosteroides durante lapsos prolongados. (6)

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, en Medellín, con 1177 pacientes con VIH atendidos en un programa especializado de sida. La histoplasmosis afectó a 44 de 709 pacientes con sida (6,2%). Se demostró que los pacientes con forma diseminada, con disnea, hipotensión y DHL alta tienen mayor riesgo de muerte. (Mortalidad 22,7%) (8)

Cualquier aumento en el antígeno o empeoramiento clínico durante o después del tratamiento debe investigarse evaluando la concentración sanguínea de itraconazol, la adherencia al tratamiento, el recuento de CD4 y la carga viral del VIH. La no adherencia a la terapia fue el principal predictor de recaída de histoplasmosis. (5)

En el Estudio multicéntrico de resultados y factores asociados con recaída: Histoplasmosis en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana / síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH / SIDA), se determinó que la interrupción de la terapia antifúngica fue segura en pacientes adherentes que completaron al menos 1 año de tratamiento antifúngico y tenían recuentos de CD4 > 150 células / ml, ARN del VIH <400 c / ml, antigenuria por *histoplasma* <2 ng / ml (equivalente a <4.0 unidades en el método de segunda generación), y sin histoplasmosis del SNC. (9)

Entre 2005 y 2009 se realizó un estudio de cohorte prospectivo entre pacientes que acudían a una clínica de VIH (Clínica Familiar "Luis Ángel García" en la ciudad de Guatemala). De 263 inscritos como casos sospechosos de histoplasmosis, 101 (38,4%) fueron casos confirmados. La mediana del tiempo hasta el diagnóstico fue de 15 días después de la presentación (rango intercuartil [RIC] = 5–23). La mortalidad global bruta fue del 43,6%; la mediana del tiempo de supervivencia fue de 19 días (IQR = 4–69), 26 (25.7%) casos de histoplasmosis fueron coinfectados con micobacterias. Se observó una alta mortalidad y un tiempo de supervivencia corto después de los síntomas iniciales en pacientes con histoplasmosis. Los diagnósticos de coinfección micobacteriana fueron frecuentes, destacando la importancia de buscar diagnósticos para ambas enfermedades ya que las manifestaciones clínicas son inespecíficas y similares a las producidas por otras enfermedades infecciosas diseminadas. (10)

La histoplasmosis es una afección común pero desatendida que define el SIDA en áreas endémicas para *Histoplasma capsulatum*. Informamos sobre 30 años de experiencia en el manejo de la histoplasmosis asociada al VIH basada en una síntesis de hallazgos clínicos en la Guayana Francesa con consideraciones sobre las dificultades para determinar su diagnóstico diferencial con otras infecciones oportunistas como la tuberculosis lo que dificulta a los médicos diagnosticar histoplasmosis de manera oportuna. El tiempo de inicio de los antifúngicos efectivos tiene un impacto en el pronóstico del paciente. (11)

En una revisión retrospectiva de todos los pacientes hospitalizados en Parkland Hospital diagnosticados con linfocitosis hemofagocítica asociada con *Histoplasma capsulatum* de 2003 a 2013. Se determinó que la HLH en adultos es una enfermedad letal de pacientes altamente inmunocomprometidos, especialmente pacientes con VIH / SIDA. Las características clínicas como la esplenomegalia, la ferritina elevada y las citopenias deberían impulsar la evaluación de HLH en esta población. (12)

En una revisión de literatura: Linfocitosis hemofagocítica asociada a histoplasmosis, concluye que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) podría desencadenar el síndrome hemofagocítico por sí mismo, o secundario al inicio del TAR o a infecciones

oportunistas, pero la HLH asociada a histoplasmosis en adultos es una complicación poco frecuente pero grave con una alta mortalidad asociada. (13)

DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES:

Prevención:

Prevención de exposición

Las personas con VIH que viven o visitan áreas en las que la histoplasmosis es endémica no pueden evitar por completo la exposición a *H. capsulatum*, pero aquellos con recuentos de CD4 <150 células / mm³ deben evitar actividades asociadas con un mayor riesgo de histoplasmosis (evidencia BIII). Estas actividades incluyen la creación de polvo cuando se trabaja con tierra superficial; limpieza de gallineros; áreas perturbadoras contaminadas con excrementos de pájaros o murciélagos; limpiar, remodelar o demoler edificios viejos; y explorando cuevas. (14)

Prevención de enfermedad:

Los datos de un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado indican que el itraconazol puede reducir la frecuencia de histoplasmosis, aunque no la mortalidad, en pacientes con VIH avanzado y que viven en áreas en las que la histoplasmosis es altamente endémica. (15)

Algunos expertos darían profilaxis con itraconazol en una dosis de 200 mg diarios a pacientes con recuentos de CD4 <150 células / mm³ que están en alto riesgo debido a la exposición ocupacional o que viven en una comunidad con una tasa de histoplasmosis hiperendémica (> 10 casos / 100 pacientes-año) (BI). (14)

Si se usa, la profilaxis primaria se puede suspender en pacientes en terapia antirretroviral (TAR) una vez que los recuentos de CD4 son ≥ 150 células / mm³ durante 6 meses y la carga viral de VIH-1 es indetectable (BIII). La profilaxis debe reiniciarse si el recuento de CD4 del paciente cae a <150 células / mm³ (BIII). (14)

Diagnóstico:

Los estudios de laboratorio que apoyan el diagnóstico de histoplasmosis incluyen la presencia de anemia, leucopenia, trombocitopenia, alteración de las pruebas de función hepática y elevación de LDH y ferritina. (16)

Antígeno para Histoplasma:

La detección del antígeno Histoplasma en sangre u orina es un método sensible para el diagnóstico rápido de histoplasmosis pulmonar y diseminada aguda, (17) pero es insensible a las formas crónicas de infección pulmonar. En un estudio que utilizó un ensayo cuantitativo más nuevo, se detectó el antígeno de histoplasma en el 100% de las muestras de orina y el 92% de las muestras de suero de personas con SIDA e histoplasmosis diseminada. (18)

La detección de antígeno en el líquido de lavado broncoalveolar también puede ser un método útil para el diagnóstico de histoplasmosis pulmonar. (19)

En pacientes con histoplasmosis diseminada severa, los frotis de sangre periférica pueden mostrar los organismos engullidos por los glóbulos blancos, y el examen histopatológico del material de biopsia de los tejidos involucrados a menudo demuestra las células de levadura en gemación de 2 a 4 μm de diámetro. (14)

Cultivo para Hongos:

H. capsulatum se puede cultivar a partir de sangre (utilizando la técnica de centrifugación por lisis), médula ósea, secreciones respiratorias o de muestras de otros sitios involucrados en >85% de pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada, pero el organismo requiere varias semanas para crecer. (20)

El diagnóstico de meningitis por histoplasma suele ser difícil. Los hallazgos habituales del líquido cefalorraquídeo (LCR) son pleocitosis linfocítica, hiperproteínorraquia e hipogluorraquia. (21) En una revisión reciente de histoplasmosis del SNC que incluyó pacientes con infección por VIH, los cultivos fueron positivos en el 38% de los pacientes (22)

El antígeno de histoplasma se puede detectar en el LCR en un número mucho mayor de casos, y los anticuerpos contra *H. capsulatum* se observan en aproximadamente la mitad de los casos. (22) Un resultado positivo de la prueba de antígeno o anticuerpo del LCR es diagnóstico de histoplasmosis. En los casos en que ninguna de estas pruebas específicas sea positiva, un diagnóstico presuntivo de meningitis por histoplasma es apropiado si el paciente ha diseminado histoplasmosis y los hallazgos de infección del SNC no son atribuibles a otra causa. (14)

Tratamiento:

En un ensayo clínico aleatorizado, la anfotericina B liposómica (3 mg / kg al día) fue más eficaz que el desoxicolato de anfotericina B estándar intravenoso (IV) (0,7 mg / kg al día); la formulación liposomal indujo una respuesta más rápida y completa, redujo las tasas de mortalidad y redujo la toxicidad. (23). En base a estos hallazgos, los pacientes con histoplasmosis diseminada moderada a severa deben ser tratados con anfotericina B liposomal IV (3 mg / kg al día) por ≥ 2 semanas o hasta que mejoren clínicamente (IA). (14)

Se debe administrar una terapia de reducción gradual de itraconazol por vía oral, 200 mg tres veces al día durante 3 días, y luego 200 mg dos veces al día durante ≥ 12 meses (AII) (24)

Debido a que la absorción de itraconazol puede ser errática y debido al potencial interacciones farmacológicas entre itraconazol e inhibidores de la proteasa, efavirenz, rilpivirina, etravirina y muchas otras drogas, los niveles séricos aleatorios de itraconazol deben medirse 2 semanas después del inicio de la terapia. Se recomienda un nivel sérico de 1 a 2 $\mu\text{g} / \text{ml}$, y el número y la gravedad de los eventos adversos aumentan cuando los niveles son $\geq 4 \mu\text{g} / \text{ml}$. (25)

Seguimiento:

Monitoreo de la respuesta a la terapia y eventos adversos:

El monitoreo en serie del suero u orina para el antígeno Histoplasma es útil para determinar la respuesta a la terapia. Cuando se observa un aumento en el nivel de antígeno para Histoplasma después de haber tenido un valor alto, este sugiere una recaída. (14)

Las personas con VIH diagnosticadas con histoplasmosis deben comenzar el tratamiento antirretroviral tan pronto como sea posible después de iniciar la terapia antimicótica (AIII). El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) es poco frecuente en pacientes con VIH que tienen histoplasmosis. Por lo tanto, no se debe suspender el TAR debido a la preocupación por el posible desarrollo de SIRI (AIII) (26) (27)

Protocolos y Flujogramas

Protocolo de Manejo de Histoplasmosis

Infección Oportunista	Terapia de Elección	Terapia Alternativa	Comentarios
Histoplasmosis	Enfermedad Moderada-severa a Severa diseminada: <i>Terapia de Inducción</i> -Al menos 2 semanas o hasta que haya mejoría clínica - Anfotericina B liposomal IV 3mg/Kg/día (AI) <i>Terapia de Mantenimiento</i> -Itraconazol 200mg 3 veces/día por 3 días, luego 200mg VO 2 veces(AII) Enfermedad diseminada leve: <i>Terapia de inducción y de mantenimiento:</i> - Itraconazol 200mg 3 veces/día por 3 días, luego 200mg VO 2 veces(AII) <i>Duración de tratamiento:</i> Al menos 12 meses Meningitis:	Enfermedad Moderada-severa a Severa diseminada: <i>Terapia de Inducción</i> -Al menos 2 semanas o hasta que haya mejoría clínica - Anfotericina B liposomal IV 5mg/Kg/día (AIII) Alternativa a itraconazol en terapia de mantenimiento o enfermedad diseminada leve: -Posaconazol 300mg 2v/día por un día y luego 1vez al día (BIII) - Voriconazol 400mg 2v/día por un día, luego 200mg VO cada	La concentración en suero de Itraconazol debe estar entre 1-2mcg/mL es la recomendada. La mayor frecuencia y severidad de la toxicidad es con concentraciones mayor de 4mcg/ml

	<p><i>Terapia de inducción (4-6semanas)</i> - Anfotericina B liposomal IV 5mg/Kg/día (AIII)</p> <p><i>Terapia de mantenimiento:</i> -Itraconazol 200mg 2-3 veces/día por 12 meses (AII)</p> <p>Terapia de Supresión a largo término: Para pacientes para enfermedad diseminada o infección de SNC (AIII) -Itraconazol 200mg VO cada día (AIII) Hasta tener CD4 mayor de 100cels/mm3</p>	<p>12horas (BIII) -Fluconazol 800mg VO cada día (CII)</p> <p>Meningitis: -Posaconazol 300mg 2v/día por un día y luego 1vez al dia (BIII) - Voriconazol 400mg 2v/día por un día, luego 200mg VO cada 12horas (BIII) -Fluconazol 800mg VO cada día (CII)</p> <p>Terapia de Supresión a largo término: -Posaconazol 300mg VO día (BIII) - Voriconazol 200mg VO cada 12horas (BIII) -Fluconazol 400mg VO cada día (CII)</p>	
--	--	---	--

Fuente: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV, Histoplasmosis. (September 2019). *Updated.*

DEFINICIÓN DE ROLES POR NIVEL DE ATENCIÓN:

Primer Nivel de Atención:

Se debe desarrollar el plan de comunicación para ofrecer la toma de prueba de VIH a grupos de riesgo en los diferentes establecimientos de salud, ya que una detección temprana de VIH puede ayudar a la pronta detección de infecciones oportunistas o en el mejor de los casos iniciar tempranamente la terapia antirretroviral (TAR que evitará el avance del VIH, además como parte del proceso interactivo y diálogo entre el personal de los servicios de salud y la ciudadanía en diversos ámbitos donde se desenvuelven, tales como: familiar, comunitario, educativo, laboral, entre otros; con la finalidad de motivar a las personas a adoptar en forma consciente e informada nuevas actitudes o comportamientos para lograr estilos de vida saludables.

Al tener un paciente con diagnóstico de VIH sin importar su estadio clínico, el establecimiento de primer nivel está obligado a referir a ese paciente a las diferentes clínicas de atención integral ubicadas en todos los hospitales de cabecera departamental.

El establecimiento de salud debe asegurarse de que los pacientes hayan recibido la atención en las clínicas de atención integral y además dar seguimiento con los promotores de salud para asegurarse de la adherencia a la TAR y a los medicamentos para otras posibles infecciones oportunistas.

Ofrecer las vacunas necesarias para estos pacientes y así evitar nuevas infecciones, entre ellas: Vacuna contra hepatitis B, influenza, neumococo 13 valente, tétanos y virus de papiloma humano. (13)

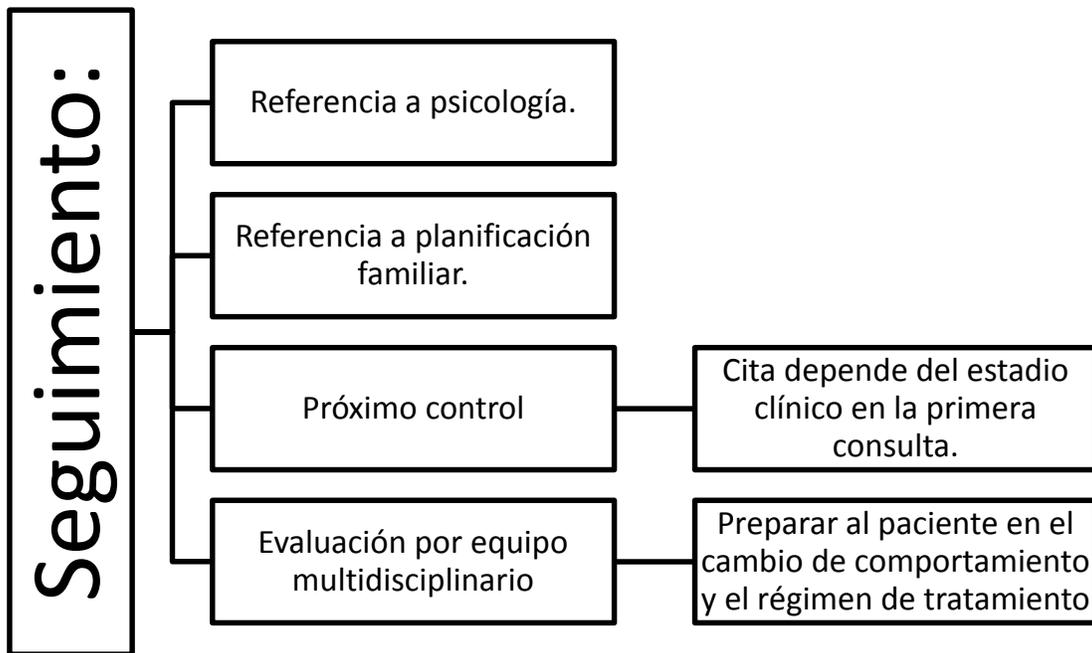
Segundo y Tercer Nivel de Atención:

Las personas con diagnóstico reciente de infección por VIH, deben ser evaluadas periódicamente, tanto desde el punto de vista clínico como de laboratorio, a fin de clasificar el estadio clínico de la infección y la valoración del tratamiento.

Persona sin TAR y consulta de primera vez:

Evaluación clínica	Exámenes de laboratorio
Evaluación clínica completa	Hemograma
Pesar paciente	Glucosa
Fecha de última regla	Pruebas hepáticas
	Serología para sífilis
	Hepatitis B y C
	Nitrógeno uréico y creatinina
	Perfil lipídico
	Examen general de orina
	Carga viral y Linfocitos T CD4
	Citología cérvico vaginal
	Depuración de creatinina
	IgG, IgM para toxoplasmosis
	Citomegalovirus (CMV)
	Serología para Chagas

Fuente: Guía Clínica de Atención Integral en VIH, MINSAL, 2014



Fuente: Guía Clínica de Atención Integral en VIH, MINSAL, 2014

El manejo de las infecciones oportunistas es prioritario, por lo que debe tratarse la infección oportunista para luego iniciar la TAR, de acuerdo al conteo de CD4. Se debe considerar que el paciente puede presentar más de una infección oportunista a la vez.

La histoplasmosis en las personas con VIH se presenta de manera sistémica con síntomas respiratorios leves o ausentes. Debe incluirse en el diagnóstico diferencial de tuberculosis miliar y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*: Típicamente es un cuadro subagudo que aparece en días o semanas y se caracteriza por fiebre, tos seca y disnea. La auscultación puede ser normal aunque a veces hay estertores finos o roncus. El patrón radiográfico más frecuente es infiltrados intersticiales bilaterales, sin embargo puede ser normal. La disminución de la saturación de oxígeno en sangre arterial y la elevación de los niveles séricos de deshidrogenasa láctica, aunque inespecíficos, sugieren el diagnóstico. El diagnóstico definitivo lo hace la visualización microscópica de quistes o trofozoitos de *P. jirovecii* en secreciones de vías respiratorias y fibrobroncoscopía para lavado broncoalveolar. (28)(29)

Tuberculosis: se debe investigar la presencia o historia de fiebre, pérdida de peso, tos y diaforesis nocturna; si uno de estos es positivo debe descartarse por métodos como baciloscopías de esputo, gene Xpert para tuberculosis, prueba adenosin de aminasa si se trata de tuberculosis meníngea, pleural o pericárdica. (30)

Enfermedad	Indicaciones	Dosis
Enfermedad leve moderada.	Itraconazol 100 mg Anfotericina B deoxicolato 50 mg/vial Tratamiento alternativo: Fluconazol 200mg	300 mg VO cada 12 horas por 3 días. Luego : 200 mg VO cada 12 horas por 12 meses. Dar con desayuno y cena (AII). 0.5 a 1 mg /kg/d hasta completar 14 días (AIII). Al terminar el tratamiento, continuar con: Itraconazol 200 mg VO cada 12 horas, por 12 meses. 800 mg VO cada día, puede utilizarse como alternativa si no hay disponibilidad de los manejos mencionados (CII).
Enfermedad Grave	Anfotericina B deoxicolato 50 mg /vial	0.5 a 1 mg /kg/d hasta completar 14 días.(AIII) Al terminar el tratamiento, continuar con: itraconazol 200 mg cada 12 horas, por 12 meses

Fuente: Uptodate diagnóstico y tratamiento en pacientes infectados por VIH febrero 2019. Adaptada por Equipo Técnico para la elaboración Guía Clínica de Atención Integral en VIH, MINSAL, septiembre 2019.

Previo y durante el tratamiento, se recomienda el monitoreo de electrolitos, hemoglobina y pruebas de función renal en pacientes a quienes se les administra Anfotericina B Deoxicolato.

Tercer Nivel de Atención:

Debe recibir referencias de otros niveles de atención exclusivamente de pacientes con histoplasmosis sistémicas complicadas o de difícil manejo, o en las que se sospeche otras infecciones oportunistas que comprometan la vida del paciente.

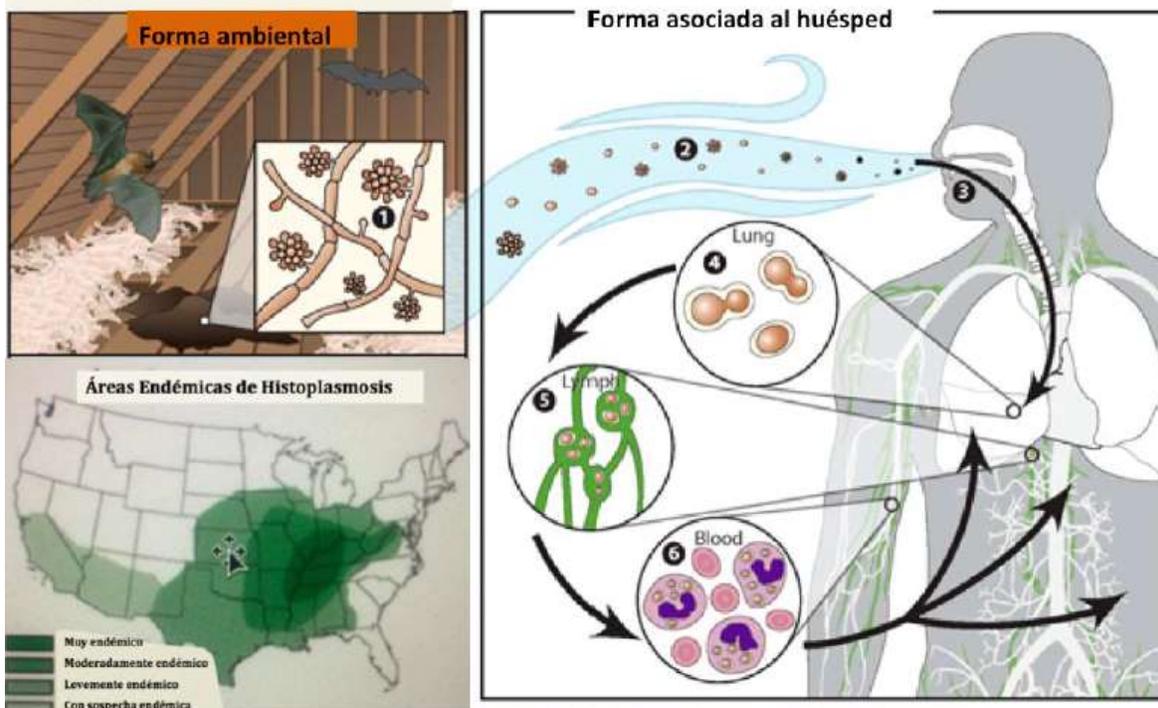
La evaluación de los pacientes en tercer nivel debe ser exclusiva por infectología

Al alta del paciente el infectólogo puede decidir si el seguimiento del paciente será en tercer nivel de atención o se puede referir al segundo nivel en la clínica de atención integral que le quede más cerca al paciente.

ANEXOS

Anexo 1.

Biología de la Histoplasmosis



En el ambiente, el *Histoplasma capsulatum* existe como un molde (1) con hifas aéreas. Las hifas producen esporas de macroconidios (2) que son volátiles y se dispersan. Los macroconidios son inhalados en los pulmones por un huésped susceptible (3). La temperatura más cálida dentro del huésped señala una transformación a una levadura ovalada, o vascular (4). Las levaduras son fagocitadas por las células inmunes y transportadas a los ganglios linfáticos regionales (5). De allí viajan en la sangre a otras partes del cuerpo (6).



Fuente: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/histoplasmosis/causes.html>

Anexo 2: Infecciones Oportunistas según valor de CD4

Conteo de Linfocitos	Etiología Probable
CD4 \geq 200	Infección Bacteriana Tuberculosis (puede presentarse independiente del valor de CD4)
CD4 <200	Neumonía por <i>Pneumocystis</i> Criptococosis
CD4 <100	Toxoplasmosis Histoplasmosis
CD4 <50	Infección por complejo <i>Mycobacterium avium</i> Citomegalovirus

Fuente: Nelson M. et al. Manual of clinical problems on infectious diseases. Fifth Edition. 2006

BIBLIOGRAFIA

1. Cedillos RA. Guía para la atención médica del paciente con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). San Salvador; 2015-2016. p. 20-21.
2. Couppié, Antoine A. Adenis & Christine Aznar & Pierre. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New. *Curr Trop Med Rep*. March 28, 2014;: p. 1:119–128.
3. Thein Myint, Nicole Leedy, Evelyn Villacorta Cari, L Joseph Wheat. HIV-Associated Histoplasmosis: Current. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*. 2020;12;: p. 113–125.
4. Diego H. Cáceresa, Beatriz L. Gómez B., Ángela Restrepo y Ángela M. Tobóna. Histoplasmosis y sida: factores de riesgo clínicos y de laboratorio asociados al pronóstico de la enfermedad. *Infectio*. 2012; p. 44-50
5. Jamie Mitt, Maria G. Ponce, Inessa Gendlina, Joshua D. Nosanchuk. *Histoplasma Capsulatum: Mechanisms for Pathogenesis*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019; p. 157–191.
6. R. Negroni A. Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2010; p. 59-69.
7. Negroni R. Histoplasmosis en América Latina. *Biomédica*. 2011; p. 1-5.
8. Gloria Velásquez Uribe† Z. Histoplasmosis en pacientes con sida. Un estudio Cohorte en Medellín Colombia. *Infectio*. 2010;: p. 99-106.
9. Thein M. Histoplasmosis in Patients With Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS) Multicenter Study of Outcomes and Factors Associated With Relapse. *Medicine*. 2014;: p. 11-18.
10. Blanca Samayoa M. High Mortality and Coinfection in a Prospective Cohort of Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients with Histoplasmosis in Guatemala. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2017; p. 42-28.
11. Pierre Couppié K. The Broad Clinical Spectrum of Disseminated Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A 30 Years' Experience in French Guiana. *Journal of Fungi*. 2019; p. 5-115.

12. Jennifer Leigh Town. Histoplasmosis-Induced Hemophagocytic Syndrome: A Case Series and Review of the Literature. Infectious Diseases Society of America Meeting. 2015
13. Ra'ed Jabr W. Histoplasmosis-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Review of the Literature. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2019; p. 8.
14. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV, Histoplasmosis. Updated. September 2019.
15. McKinsey DS W. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo controlled, double-blind study. Clin Infect Dis. 2010; p. 1049-1056
16. C. Rodríguez-Cerdeira R. Micosis sistemicas en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana y sida; 2011.
17. Swartzentruber S. Diagnosis of Acute Pulmonary Histoplasmosis by antigen detection. Clin Infect Dis. 2010;; p. 1878-1882.
18. Connolly P. Detection of histoplasma antigen by a quantitative enzyme immunoassay. Clin Vaccine Immunol. 2010;; p. 1587-1591.
19. Hage CA. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection in BAL fluid. Chest. 2010;; p. 623-628.
20. LJ. W. Approach to the diagnosis of the endemic mycoses. Clin Chest Med. 2011;; p. 379-389.
21. Wheat LJ M. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. Clin Infect Dis. 2015;; p. 844-852.
22. Wheat J M. Central nervous system histoplasmosis: Multicenter retrospective study on clinical features, diagnostic approach and outcome of treatment. Medicine. 2018.
23. Johnson PC W. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med. 2012;; p. 105-109.
24. Wheat LJ F. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.. 2010; p. 807-825.

25. Lestner JM. Toxicodynamics of itraconazole: implications for therapeutic drug monitoring.. *Clin Infect Dis*. 2011;; p. 928-930.
26. Passos LT. Histoplasmosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *An Bras Dermatol*. 2011;; p. 168-172.
27. Breton G. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis.. *AIDS*. 2012;; p. 119-121.
28. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med*. May 2011;100(5):663-671.
29. Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A, et al. Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS*. May 28 2012;12(8):885-893.
30. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(1):e1000391.