

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

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 – abridged 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](mailto: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 corta. *Infectio* 2024; 28(2): 118-129 <https://doi.org/10.22354/24223794.1178>

## 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.

## Objetivo y alcance 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 (edad igual o mayor a 18 años de edad) que viven con VIH en Colombia. Las recomendaciones que se generen en la presente guía de práctica clínica (GPC) están dirigidas a los profesionales de la salud involucrado en la atención de este grupo poblacional, y a los tomadores de decisiones o entes involucrados en la generación de políticas en salud.

## 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>. Para 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>19,20</sup>, se seleccionó la GPC 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<sup>21</sup>. 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, en donde 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 (Ver Tabla 1)<sup>22</sup>.

## Preguntas clínicas abordadas en la guía y resumen de las recomendaciones

### 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.

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

Niveles de certeza de la evidencia <sup>23</sup>	
<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
Significado de la fuerza y dirección de las recomendaciones <sup>23</sup>	
<b>Fuerte a favor</b>	Los beneficios de la intervención superan claramente los efectos indeseables
<b>Condicional 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>Condicional en contra</b>	Los efectos indeseables de la intervención probablemente superan los beneficios.
Implicaciones de la fuerza de la recomendación <sup>24</sup>	
<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

## 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<sup>25</sup>, encontrando como hallazgos:

### Cultivo microbiológico:

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<sup>26-32</sup>.

### Detección de anticuerpos:

Se encontró 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<sup>33-37</sup>.

### Detección de antígenos:

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<sup>34,35,38-48</sup>.

### Pruebas moleculares:

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%)<sup>49-53</sup>.

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.

## 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).

**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	57.5 (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	95.5 (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	95.4 (88.8 – 100)	98.7 (95.7 – 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>.

**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, monitorear 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.

**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>54</sup>, encontrando como hallazgos:

Mayor éxito clínico, en el grupo de pacientes que recibieron anfotericina B liposomal (RR 1.46; IC 95% 1.01 a 2.11; 1 ensayo clínico aleatorizado [ECA]; 80 participantes con histoplasmosis moderada a severa; certeza de la evidencia baja) en comparación con el uso de anfotericina B deoxicolato; sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el desenlace de mortalidad (RR 0.15; IC 95%: 0.02 a 1.38; 1 ECA; 80 participantes con histoplasmosis moderada a severa; certeza de la evidencia baja)<sup>55</sup>.

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; 1

ECA; 80 participantes con histoplasmosis moderada a severa; 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; 1 ECA; 80 participantes con histoplasmosis moderada a severa; certeza de la evidencia muy baja)<sup>55</sup>.

Tasa de fracaso similar en ambos grupos (diferentes formas de anfotericina B [deoxicolato, complejo lipídico, liposomal], en comparación con azoles como itraconazol, posaconazol o voriconazol) (1 estudio de cohorte retrospectivo; 56 pacientes con histoplasmosis leve a severa; riesgo de sesgo global: serio), con casos de fracaso que ocurrieron solo en los pacientes con enfermedad grave<sup>56</sup>.

Tasa de éxito del tratamiento del 74% con fluconazol, 1600 mg en el primer día, seguido por dosis de 800 mg una vez al día durante 12 semanas (IC 95 % 59 % a 85 %; 1 estudio prospectivo de un solo brazo; 49 pacientes con histoplasmosis diseminada leve a moderada; riesgo de sesgo global: serio)<sup>57</sup>.

Tasa de éxito del tratamiento del 85% con itraconazol 300 mg dos veces al día durante tres días, seguido de 200 mg dos veces al día durante 12 semanas (IC 95 %: 73 % a 93 %; 1 estudio prospectivo de un solo brazo; 59 pacientes con histoplasmosis diseminada leve a moderada; riesgo de sesgo global: serio)<sup>58</sup>.

**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.

### 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 (54). 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:**

No se documentó recaída en ninguno de los 32 pacientes que suspendieron la terapia con itraconazol después de 12 meses siempre que el paciente recibiera al menos seis meses de terapia antirretroviral y alcanzara un recuento de CD4  $\geq$  150 células/mm<sup>3</sup> (1 estudio de cohorte prospectivo; 32 pacientes con remisión documentada de histoplasmosis diseminada; riesgo de sesgo global serio)<sup>59</sup>.

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

Se reporta el desenlace de recaída en 2 de 42 participantes (5%), con una mediana de seguimiento de 98 semanas (1 estudio prospectivo; 42 pacientes 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; riesgo de sesgo global serio)<sup>60</sup>.

Se reporta el desenlace de recaída en 2 de 46 pacientes (4%), con una mediana de seguimiento de 87 semanas (1 estudio prospectivo; 46 pacientes que habían completado con éxito 12 semanas de tratamiento de inducción con itraconazol, y posteriormente recibieron itraconazol 200 mg o 400 mg una vez al día; riesgo de sesgo global serio)<sup>58</sup>.

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

Se identificó recaída mientras recibían la terapia de mantenimiento en 11 de los 36 pacientes (30%), con una mediana de tiempo en el tratamiento de mantenimiento de 30 semanas (1 estudio prospectivo; 36 pacientes 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; riesgo de sesgo global serio)<sup>57</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)

### 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 terapia antirretroviral (TAR)<sup>54</sup>.

Se encontró un ECA que reporta para el desenlace de mortalidad a 30 días, un caso en el grupo de inicio temprano (mediana de 12 días, RIQ, 9-13 días), y ningún caso en el grupo de 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). Y para el desenlace de desarrolló síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS), se reportó un paciente en cada brazo, sin mortalidad asociada en ninguno de los dos casos (1 ECA; 282 personas adultas con infecciones oportunistas relacionadas con el SIDA [10 pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de histoplasmosis diseminada]; riesgo se sesgo global bajo)<sup>61</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>62</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.

### Resumen de la evidencia

Para abordar este aspecto, 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>21</sup>. Aunque limitado por el tipo de diseño, ambos estudios documentan la realidad de niveles séricos de itraconazol bajos o inexistentes cuando se administra de forma concomitante con rifampicina<sup>63,64</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, mediante 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>65,66</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 3).
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.

#### 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.

**Tabla 3.** 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.

### 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, considerando para su gestión la medición de los indicadores que se presentan en la Tabla 4, 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).

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.

#### 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: JAC (Pfizer), MCVR (Pfizer), DC (IMMY), IB (Biotoscana, Stendhal Pharma), AA (Pfizer, BioMérieux, Sanofi), JEP (Pfizer, Merck Sharp & Dohme, Pharmalab Phl Laboratorios, GPC Pharma), KO (Pfizer, Gilead Sciences), CA (Pfizer, Moderna, AstraZeneca). No se identificaron 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.** JAC conceptualizó y lideró la GPC. MCVR realizó la coordinación metodológica, búsqueda sistemática y síntesis de la evidencia. JAC, MCVR, CDB, LCNB y DAAB contribuyeron en la tamización y selección de la evi-

**Tabla 4.** 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

dencia, análisis e interpretación de la evidencia, escribieron el primer borrador del manuscrito y la versión final. JAC, MCVR, CDB, LCNB, AMT, 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, AFA, MPPV, JEP, AG, KMO, ES y CAAM 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, Macvily 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, Papinini 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>
- Damasceno 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>
11. 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>
  12. 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>
  13. 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>
  14. 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.
  15. Hoyos Pulgarin 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>
  16. Denning DW. Antifungal drug resistance: an update. *Eur J Hosp Pharm* 2022; 29: 109-12. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002604>
  17. 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.
  18. 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).
  19. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandia-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>
  20. 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>
  21. WHO. Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV. April 2020. ISBN: 978-92-4-000643-0.
  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 Carvajar 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. 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>
  26. 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>
  27. 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>
  28. 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>
  29. 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>
  30. 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>
  31. 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>
  32. 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>
  33. 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>
  34. 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/CVI.00101-14>
  35. 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/CVI.00066-09>
  36. 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.
  37. 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>
  38. 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>
  39. 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>
  40. 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>
  41. 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>
  42. 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>
  43. 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/CVI.00409-08>
  44. 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/CVI.00071-07>
  45. 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>
  46. 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>
  47. 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>
48. 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)
  49. 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>
  50. 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>
  51. 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.
  52. 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>
  53. 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>
  54. 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>
  55. 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>
  56. 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>
  57. 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)
  58. 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>
  59. 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>
  60. 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>
  61. 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>
  62. 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>
  63. 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>
  64. 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>
  65. 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.
  66. 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 - PNPCT en Colombia.