

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ



Organización
Mundial de la Salud

DIRECTRICES



DIRECTRICES PARA
**EL DIAGNÓSTICO
Y EL MANEJO DE LA
HISTOPLASMOSIS
DISEMINADA
EN LAS PERSONAS CON
INFECCIÓN POR EL VIH**

Abril del 2020

TRATAMIENTO DEL VIH

DIRECTRICES PARA

EL DIAGNÓSTICO Y EL MANEJO DE LA HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN LAS PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH

Abril del 2020

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL DE LAS Américas



Organización
Mundial de la Salud

Washington, D.C.

2020

Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH

© Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud, 2020

ISBN de la OPS: 978-92-75-32248-2 (papel)

ISBN de la OMS: 978-92-4-000797-0 (papel)

ISBN de la OPS: 978-92-75-32249-9 (PDF)

ISBN de la OMS: 978-92-4-000796-3 (PDF)

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO); <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.es>.



Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) respaldan una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS o de la OMS.

Adaptaciones: si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descarga junto con la forma de cita propuesta: “Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS y la OMS”.

Traducciones: si se hace una traducción de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descarga junto con la forma de cita propuesta: “La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OPS y la OMS no se hacen responsables del contenido ni de la exactitud de la traducción”.

Forma de cita propuesta: *Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH*. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud; 2020. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Datos de catalogación: pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias: para adquirir publicaciones de la OPS, véase www.publications.paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/permissions.

Materiales de terceros: si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, como cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descarga generales: las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y/o la Organización Mundial de la Salud (OMS), juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS y/o la OMS los aprueben o recomienden con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS y la OMS han adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS y/o la OMS podrán ser consideradas responsables de daño alguno causado por su utilización.



ÍNDICE

Agradecimientos

Siglas

1. Resumen	1
2. Antecedentes	3
2.1 Objetivos	4
2.2 Público destinatario	4
2.3 Principios orientadores	4
3. Recomendaciones clave, fundamento y síntesis de la evidencia	6
3.1 Diagnóstico de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH	6
3.1.1 Antecedentes y fundamento	6
3.1.2 Revisión sistemática	6
3.1.3 Recomendación	7
3.2 Esquemas de tratamiento antimicótico de inducción y mantenimiento para la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH	8
3.2.1 Definiciones para la clasificación de los casos de histoplasmosis diseminada	8
3.2.2 Tratamiento de inducción	8
3.2.2.1 Antecedentes y fundamento	8
3.2.2.2 Revisión sistemática	9
3.2.2.3 Recomendaciones	9
3.2.3 Tratamiento de mantenimiento	10
3.2.3.1 Antecedentes y fundamento	10
3.2.3.2 Revisión sistemática	10
3.2.3.3 Recomendación	10
3.3 Momento para iniciar el tratamiento antirretroviral	12
3.3.1 Antecedentes y fundamento	12
3.3.2 Revisión sistemática	12
3.3.3 Recomendación	12
3.3.4 Tratamiento del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado con la histoplasmosis	13

3.4 Tratamiento de la tuberculosis en las personas coinfectadas por la tuberculosis, el VIH y la histoplasmosis	14
3.4.1 Antecedentes y fundamento	14
3.4.2 Revisión sistemática	14
3.4.3 Recomendación	14
3.5 Prevención, seguimiento y manejo de la histoplasmosis en las personas con infección por el VIH	16
3.5.1 Seguimiento de la toxicidad del tratamiento con anfotericina B	16
3.5.1.1 Antecedentes y fundamento	16
3.5.2 Seguimiento de la respuesta al tratamiento	16
3.5.3 Enfoque diagnóstico de los síntomas persistentes o recurrentes	17
3.5.4 Tratamiento de las recaídas	17
4. Aspectos relacionados con la implementación	18
4.1 Acceso a métodos de diagnóstico rápido	18
4.2 Acceso a medicamentos antimicóticos óptimos	18
4.3 Formación y capacitación de los prestadores de atención de salud	19
4.4 Difusión, adaptación y ejecución de las directrices	19
4.5 Necesidades de investigación	19
Anexo 1. Método de elaboración de las directrices	21
Anexo 2. Resumen de las valoraciones: preguntas pico sobre población, intervención, comparación y resultado	26
Anexo 3. Revisión sistemática: desempeño de las pruebas diagnósticas	27
Anexo 4. Pruebas diagnósticas para la detección de pacientes con histoplasmosis	32
Anexo 5. Revisión sistemática: tratamiento de la histoplasmosis	33
Anexo 6. Revisión sistemática: coinfección por histoplasmosis y tuberculosis	36
Anexo 7. Interacciones medicamentosas: rifamicinas o medicamentos antimicóticos frente a los medicamentos antirretrovirales	38

AGRADECIMIENTOS

Grupo de Elaboración de Directrices

Las siguientes personas contribuyeron a la elaboración las presentes directrices:

John Baddley (Departamento de Medicina, División de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland, Baltimore, Maryland, Estados Unidos), **Mathieu Nacher** (Centre d'Investigation Clinique, CIC INSERM 1424, Centre Hospitalier de Cayena, Cayena, Guayana Francesa), **Alessandro C. Pasqualotto** (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre y Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil), **Ana Belen Arauz** (Hospital Santo Tomás, Ciudad de Panamá, Panamá), **Antoine Adenis** (Centre d'Investigation Clinique, CIC INSERM 1424, Centre Hospitalier de Cayena, Cayena, Guayana Francesa), **Beatriz L. Gómez** (Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia), **Cristina Elena Canteros** (Departamento de Micología, INEI, ANLIS "Doctor Carlos G. Malbrán", Buenos Aires), **Eduardo Arathoon** (Asociación de Salud Integral, Ciudad de Guatemala, Guatemala), **Flavio Queiroz Telles** (Departamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal hacer Paraná, Curitiba, Brasil), **Nataly Garcia** (Departamento de Microbiología, Referlab, Caracas, República Bolivariana de Venezuela), **Tom Chiller** (División de Enfermedades Micóticas, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, Atlanta, GA, Estados Unidos).

Grupo de revisión externa

Alexandro Bonifaz (Hospital General de México, "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México), **Ana Alastruey** (Servicio de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España), **Angela Tobón** (Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Medellín, Colombia), **Arnaldo Colombo** (Universidade Federal de São Paulo [UNIFESP], São Paulo, SP, Brasil), **Blanca Samayoa** (Asociación de Salud Integral, Ciudad de Guatemala, Guatemala), **Carol Kauffman** (División de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Michigan, Ann Arbor, MI, Estados Unidos), **Juan Luis Rodriguez-Tudela** (Global Action Fund for Fungal Infections, Ginebra, Suiza), **Mohamed Chakroun** (Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Monastir, Monastir, Túnez), **Nathan Bahr** (Universidad de Kansas, Ciudad de Kansas, KS, Estados Unidos), **Nelesh P. Govender** (Instituto Nacional para las Enfermedades Transmisibles, Johannesburgo, Sudáfrica), **Stephen Vreden** (SRCS, Hospital Académico Paramaribo, Paramaribo, Suriname), **Thuy Le** (Unidad de Investigación Clínica de la Universidad de Oxford, Ciudad Ho Chi Minh, Viet Nam).

Las siguientes personas participaron en las revisiones sistemáticas y la recopilación de la evidencia de apoyo:

Diego H. Cáceres (División de Enfermedades Micóticas, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, Atlanta, GA, Estados Unidos; Center for Expertise in Mycology Radboudumc/CWZ, Nijmegen, Países Bajos), **Marylou Murray** (Cochrane Infectious Diseases Group, Department of Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, Reino Unido), **Paul Garner** (Cochrane Infectious Diseases Group, Department of Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, Reino Unido), **Paul Hine** (Cochrane Infectious Diseases Group, Department of Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, Reino Unido).

Personal de la OPS y la OMS

Freddy Perez (Oficina Regional de la OMS para las Américas) estuvo a cargo de la coordinación general para la elaboración de estas directrices, con el apoyo de **Giovanni Ravasi** (Oficina Regional de la OMS para las Américas), **Ludovic Reveiz** (Oficina Regional de la OMS para las Américas) y **Nathan Ford** (Departamento de VIH, OMS).

Financiamiento

Una parte del financiamiento para la elaboración de las presentes directrices se obtuvo del fondo para la Organización Panamericana de la Salud del convenio de cooperación con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos.

SIGLAS

Linfocitos CD4	linfocitos T CD4
ELISA	ensayo de inmunoadsorción enzimática (por su sigla en inglés)
GRADE	clasificación de la valoración, la formulación y la evaluación de las recomendaciones (por su sigla en inglés)
IC	intervalo de confianza
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PICO	población, intervención, comparación y resultado
RR	riesgo relativo

1. RESUMEN

La histoplasmosis es una enfermedad causada por el hongo *Histoplasma capsulatum* y es sumamente endémica en algunas zonas de América del Norte, América Central y América del Sur, y también se notifican casos en algunos países de Asia y África. La histoplasmosis con frecuencia afecta a las personas que presentan deterioro de la inmunidad como las personas con infección por el VIH, en quienes el cuadro clínico más frecuente es la histoplasmosis diseminada. Los síntomas de esta enfermedad son inespecíficos y pueden ser difíciles de distinguir de las manifestaciones de otras enfermedades infecciosas, en especial la tuberculosis diseminada, lo cual complica su diagnóstico y tratamiento. La histoplasmosis es una de las infecciones oportunistas más frecuentes causadas por patógenos fúngicos en personas con infección por el VIH en la Región de las Américas y es posible que sea responsable de 5% a 15% de las muertes relacionadas con el sida cada año en esta Región.

La finalidad de las presentes directrices es formular recomendaciones para el diagnóstico, el tratamiento y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH. Aunque la carga de la enfermedad se concentra en la Región de las Américas, estas recomendaciones son aplicables a escala mundial. Las directrices se elaboraron conforme al *Manual para la elaboración de directrices* de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El Grupo de Elaboración de Directrices formuló las recomendaciones finales a partir de la revisión sistemática de la bibliografía científica y el análisis crítico de la evidencia disponible, usando el método GRADE para la clasificación de la valoración, la formulación y la evaluación de las recomendaciones.

Estas directrices se dirigen a los prestadores de atención de salud, los directores de programas contra el VIH, los responsables de formular políticas, las juntas consultivas nacionales sobre tratamiento y otros profesionales que participan en la atención de las personas con histoplasmosis diseminada o que corren el riesgo de contraerla.

Recomendaciones

1. Diagnóstico de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección

por el VIH: En las personas con infección por el VIH, la histoplasmosis diseminada debería diagnosticarse mediante la detección de antígenos circulantes de *Histoplasma* (recomendación condicional; evidencia con un grado de certeza bajo).

2. Esquemas de tratamiento antimicótico de inducción y mantenimiento para la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH

Definiciones para la clasificación de los casos de histoplasmosis diseminada

- La histoplasmosis grave o moderadamente grave se define por la presencia de al menos un signo o un síntoma que implique los órganos vitales: insuficiencia respiratoria o circulatoria, signos neurológicos, insuficiencia renal, trastornos de la coagulación y una alteración general del nivel funcional según la OMS mayor de 2, en el cual la persona está confinada a la cama o a una silla más de la mitad del tiempo de vigilia, y su capacidad de llevar a cabo los cuidados personales es limitada.
- La histoplasmosis moderada se define por la presencia de signos y síntomas que no incluyen las características anteriores de definición de histoplasmosis grave o moderadamente grave.

2.1 Tratamiento de inducción

2.1.1 Tratamiento de la histoplasmosis grave o moderadamente grave en las personas con infección por el VIH: se recomienda administrar anfotericina B liposomal en dosis de 3,0 mg/kg durante dos semanas (recomendación condicional; evidencia con un grado de certeza muy bajo).

En los entornos donde no se cuenta con anfotericina B liposomal, se recomienda administrar anfotericina B desoxicolato, en dosis de 0,7-1,0 mg/kg, durante dos semanas (recomendación condicional; evidencia con un grado de certeza muy bajo). Se recomienda adoptar medidas para prevenir o tratar la toxicidad en las personas con insuficiencia renal o que corren el riesgo de lesión renal (apartado 3.5) como una buena práctica clínica.

El tratamiento de inducción debe administrarse durante dos semanas. Dado que la anfotericina B desoxicolato puede estar asociada con toxicidad renal, es posible que la duración deba ser inferior a dos semanas en función de la evaluación clínica de la respuesta al tratamiento. La afectación del sistema nervioso central puede requerir que se prolongue el tratamiento de inducción o se aumente la dosis.

2.1.2 Tratamiento de la histoplasmosis leve a moderada en las personas con infección por el VIH: se recomienda administrar itraconazol en dosis de 200 mg tres veces al día durante tres días y luego 200 mg dos veces al día (recomendación condicional, evidencia con un grado de certeza muy bajo).

2.2 Tratamiento de mantenimiento: se recomienda administrar itraconazol en dosis de 200 mg dos veces al día durante 12 meses (*recomendación condicional; evidencia con un grado de certeza muy bajo*). Se puede considerar una duración del tratamiento inferior a 12 meses cuando la persona está clínicamente estable, recibe tratamiento antirretroviral, ha suprimido la carga viral y ha mejorado su estado inmunitario (*recomendación condicional, evidencia con un grado de certeza muy bajo*).

3. Momento oportuno para iniciar el tratamiento antirretroviral: el tratamiento antirretroviral debe iniciarse cuanto antes en las personas con histoplasmosis diseminada si no presentan afectación del sistema nervioso central presunta o confirmada (*recomendación condicional; evidencia con un grado de certeza muy bajo*).

4. Tratamiento de la tuberculosis en las personas coinfectadas por la tuberculosis, el VIH y la histoplasmosis: las personas con coinfección por el VIH, la tuberculosis y la histoplasmosis deben recibir tratamiento contra la tuberculosis en conformidad con las directrices de tratamiento de la OMS (*recomendación condicional; evidencia con un grado de certeza muy bajo*).

2. ANTECEDENTES

Se han logrado progresos considerables en el acceso a las pruebas de detección del VIH y el tratamiento de la infección a escala mundial, y en el 2018, el 79% de las personas con la infección por el VIH conocía su estado y 62% recibía el tratamiento.

La expansión de las pruebas diagnósticas y el tratamiento de la infección por el VIH dio lugar a una disminución a nivel mundial de 33% de la mortalidad asociada con esta infección entre el 2010 y el 2018. No obstante, unas 770 000 personas murieron por causas relacionadas con el VIH en el 2018 (1). Este progreso mundial se ha registrado también en América Latina y el Caribe, donde 79% de las personas con infección por el VIH conocía su estado y 61% recibía tratamiento en el 2018. A pesar de este progreso, el número de personas que murieron por causas asociadas con el VIH disminuyó solo 19% del 2010 al 2018 (41 000 muertes en el 2018). Además, más de 30% de las personas a las que se les diagnosticó por primera vez la infección por el VIH en América Latina y el Caribe, presentaron una infección avanzada por el VIH (cifra inicial de linfocitos CD4 inferior a 200 células/mm³), una situación similar o con apenas un leve progreso en comparación con el 2016 (1). Para que América Latina y el Caribe cumplan la meta regional de menos de 19 000 muertes anuales por causas relacionadas con el VIH, es necesario que los programas nacionales mejoren su capacidad de diagnosticar más temprano la infección por el VIH, ofrezcan un inicio rápido del tratamiento antirretroviral a todas las personas con esta infección, sin tener en cuenta su estado inmunitario, y aborden las causas más comunes de enfermedad y muerte en las personas con infección por el VIH (2).

A nivel mundial, las principales causas de muerte en la población adulta con infección avanzada por el VIH incluyen la tuberculosis, las infecciones bacterianas graves, la meningitis criptocócica, la toxoplasmosis y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En la población infantil, las principales causas de muerte son la tuberculosis, las infecciones bacterianas graves, la neumonía por *P. jirovecii*, las enfermedades diarreicas, la desnutrición y la emaciación (3). En América Latina y el Caribe, además de la tuberculosis (2), las micosis son un factor importante de mortalidad, especialmente la histoplasmosis, la meningitis criptocócica y la neumonía por *P. jirovecii*. Según estimaciones recientes, en comparación con la tuberculosis, la carga de la histoplasmosis es equivalente en cuanto a la incidencia y es aún mayor con respecto a la mortalidad en las personas con infección por el VIH en América Latina (4-6).

En determinadas zonas de la Región de las Américas, la endemidad por histoplasmosis es alta (7). Aunque el diagnóstico es más frecuente en esta Región, también se la ha diagnosticado en algunos países de Asia (China, India, Indonesia, Japón, Malasia, Singapur, Tailandia y Viet Nam) y África (Congo, Côte d'Ivoire, República Centroafricana, República Democrática del Congo, Gambia, Guinea-Bissau, Liberia, Senegal, Sudáfrica y Uganda) (8). El cuadro clínico más frecuente de esta enfermedad en las personas con infección por el VIH es la histoplasmosis diseminada. Los síntomas de este tipo de histoplasmosis son inespecíficos y pueden ser difíciles de diferenciar de otras enfermedades infecciosas, en especial de la tuberculosis, lo cual dificulta su diagnóstico y tratamiento (9). La mayoría de los casos se notifican en la Región de las Américas y cada año se registran hasta 15 600 casos nuevos y 4 500 muertes en personas con infección por el VIH (4).

Aunque algunos adelantos tecnológicos recientes han mejorado la precisión del diagnóstico de las micosis, la disponibilidad de estos métodos todavía es limitada. Los métodos clásicos de laboratorio como el cultivo y la histopatología que se usan en el diagnóstico de la histoplasmosis tienen varias limitaciones, como la necesidad de una infraestructura de laboratorio compleja (laboratorio con nivel 3

de bioseguridad), la escasez de personal de laboratorio con capacitación en micología, el tiempo de espera de los resultados, que puede tomar varias semanas hasta obtener un diagnóstico definitivo, y la sensibilidad diagnóstica variable (10). Las pruebas que detectan anticuerpos son menos sensibles cuando se usan en las personas inmunodeprimidas, su sensibilidad oscila entre 38% y 70% y estas pruebas no suelen ser útiles para diagnosticar la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH (10). Aunque la detección de antígenos circulantes de *Histoplasma* en la orina mediante ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA, por su sigla en inglés) ha demostrado una alta sensibilidad (95%) en el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada, la realización de esta prueba se ve obstaculizada por la disponibilidad limitada de kits comerciales de diagnóstico *in vitro* y la distribución local deficiente (10). En resumen, la falta de acceso a tratamientos antimicóticos adecuados y a métodos de diagnóstico *in vitro* para la detección rápida de la histoplasmosis, así como la presencia concomitante de otras enfermedades infecciosas, sobre todo la tuberculosis, pueden afectar los resultados clínicos y ser la causa de la mortalidad alta por histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH (11, 12).

Reconociendo la importancia de abordar el diagnóstico tardío de la infección por el VIH y de aplicar conjuntos de medidas diferenciadas de atención dirigidos a las personas con infección avanzada por el VIH, la OMS publicó recientemente documentos de orientación y recomendaciones sobre el tratamiento de la infección avanzada por el VIH y el inicio rápido del tratamiento antirretroviral (3), además de directrices actualizadas para el diagnóstico, la prevención y el control de la enfermedad criptocócica en adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH (13).

Las directrices unificadas de la OMS para el tratamiento de la infección avanzada por el VIH no incluyen la histoplasmosis, pero reconocen que su carga es más alta en América Latina. En el 2019, la lista modelo actualizada de la OMS de pruebas diagnósticas *in vitro* esenciales incluyó la prueba de detección de antígenos de *Histoplasma* y la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales incluyó nuevos fármacos antimicóticos eficaces (14, 15). Las directrices sobre el tratamiento de la infección avanzada por el VIH se elaboraron antes de que estuvieran disponibles y se incluyeran las pruebas de detección de antígenos de *Histoplasma* y los medicamentos antimicóticos en la lista modelo actualizada de la OMS de pruebas diagnósticas *in vitro* esenciales. Estas nuevas oportunidades, junto con los datos actualizados sobre la carga de la histoplasmosis en las personas con infección por el VIH, ofrecen el fundamento para la elaboración de las presentes directrices sobre el diagnóstico y el tratamiento de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH.

2.1 Objetivos

Los objetivos de estas directrices son proporcionar recomendaciones actualizadas y fundamentadas en la evidencia, además de orientación sobre los aspectos clínicos y de aplicación para utilizar un enfoque de salud pública en el diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis diseminada y la coinfección por histoplasmosis diseminada y tuberculosis en las personas con infección por el VIH. Se espera que la difusión de las presentes directrices y la prestación de cooperación técnica para su aplicación mejoren la capacidad de diagnosticar y tratar la histoplasmosis en todas las zonas donde esta enfermedad es endémica.

2.2 Público destinatario

El público destinatario de estas directrices son los directores de programas contra el VIH, los responsables de formular políticas, las juntas consultivas nacionales sobre tratamiento, los asociados en la ejecución y los profesionales de salud que prestan atención a las personas con infección por el VIH en los entornos con recursos limitados, especialmente en los países con una carga alta por histoplasmosis. Estas directrices se elaboraron inicialmente para América Latina y el Caribe, aunque las recomendaciones son aplicables a escala mundial.

2.3 Principios orientadores

Los siguientes principios sentaron las bases para la elaboración de las presentes directrices:

- Las directrices se basan en un enfoque de salud pública para expandir el uso del tratamiento antirretroviral a lo largo del proceso continuo de prevención, atención y tratamiento de la infección por el VIH.
- La detección temprana de la infección por el VIH y el inicio rápido del tratamiento antirretroviral, independientemente de la cifra de linfocitos CD4 o la situación inmunitaria ("tratar a todos"), son las estrategias más importantes para disminuir la incidencia de las infecciones oportunistas.
- El diagnóstico temprano y rápido y el inicio inmediato del tratamiento antimicótico óptimo son esenciales para mejorar la supervivencia de las personas con infección por el VIH que tienen histoplasmosis.
- Después de diagnosticar la histoplasmosis, es necesario remitir con prontitud a las personas para realizar las pruebas del VIH y darles tratamiento, con el fin de facilitar el diagnóstico oportuno de la infección por el VIH, la vinculación a los servicios de atención y la aceptación del tratamiento antirretroviral.

La aplicación de las recomendaciones formuladas en estas directrices debe tener en cuenta el contexto local, incluidas las características epidemiológicas de la infección por el VIH, la carga de la histoplasmosis, la prevalencia de otras enfermedades concomitantes, el acceso a los servicios de laboratorio y la disponibilidad de pruebas específicas, el acceso a medicamentos antimicóticos, la organización y la capacidad del sistema de salud y la costo-eficacia prevista.

En el anexo 1 se resumen los métodos de elaboración de las presentes directrices.

3. RECOMENDACIONES CLAVE, FUNDAMENTO Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

3.1 Diagnóstico de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH

En las personas con infección por el VIH, la histoplasmosis diseminada debería diagnosticarse mediante la detección de antígenos circulantes de *Histoplasma* (recomendación condicional; evidencia con un grado de certeza bajo).

3.1.1 Antecedentes y fundamento

El criterio de referencia clásico para diagnosticar la histoplasmosis se basa en las pruebas convencionales de laboratorio (cultivo, histopatología y tinciones especiales) (10, 16). Sin embargo, estas pruebas presentan algunas limitaciones importantes, en especial, la necesidad de una infraestructura de laboratorio que permita manipular los aislados clínicos (nivel 3 de bioseguridad) y de personal de laboratorio capacitado y con experiencia adecuada, además de la variabilidad del desempeño analítico de las pruebas y el extenso plazo para obtener los resultados diagnósticos. Los cultivos para hongos requieren varias semanas, lo cual puede llevar a que se administre un tratamiento empírico mientras se esperan los resultados, posiblemente sumando una toxicidad innecesaria y aumentando los costos asociados al cuidado del paciente (10, 16). En otros casos, las personas pueden morir si se posterga el tratamiento hasta la confirmación del cultivo (17). El Grupo de Elaboración de Directrices consideró que esta recomendación se puede aplicar en la mayoría de los países, aunque en algunos entornos pueda necesitarse apoyo económico y técnico para fortalecer la capacidad de laboratorio y que se puedan ofrecer las pruebas adecuadas de manera oportuna. El grupo también observó la necesidad de fortalecer las estrategias de ejecución (por ejemplo, programas educativos), a fin de mejorar el diagnóstico de la histoplasmosis (18) (anexo 2).

3.1.2 Revisión sistemática

Mediante una revisión sistemática y un metanálisis se comparó la precisión diagnóstica de diferentes métodos de laboratorio para el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH (19). Se incluyeron en el análisis los estudios que demostraban la validación de la prueba de laboratorio para histoplasmosis en las personas con infección por el VIH, con diagnóstico confirmado por cultivo o análisis histopatológico, en conformidad con lo definido por el comité de consenso constituido por el grupo de cooperación sobre micosis invasivas de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, y el grupo de estudio sobre las micosis del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (20). En el metanálisis se observó que las pruebas de detección de antígenos ofrecen el rendimiento analítico más alto en el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH (en general, sensibilidad de 95% y especificidad de 97%). Los análisis basados en el cultivo presentaron un

rendimiento analítico variable en el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada (sensibilidad general de 77% y especificidad desconocida). Las pruebas para la detección de anticuerpos presentaron una especificidad alta, pero sensibilidad baja, probablemente debido a la importante inmunodepresión en estas personas. Las pruebas moleculares para la detección de ADN mostraron una precisión diagnóstica alta (sensibilidad de 95% y especificidad de 99%), pero la falta de consenso sobre las técnicas y los procedimientos y la falta de disponibilidad de kits comerciales dificultan la implementación de este tipo de pruebas (19) (anexo 3).

Las pruebas de detección de antígenos fueron el método más preciso para diagnosticar la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH. Este tipo de pruebas se comercializan como kits, lo cual facilita la transferencia de esta prueba a los laboratorios clínicos. El uso de pruebas comerciales reduce los problemas técnicos relacionados con la reproducibilidad y permite realizar un mejor control de la calidad. Además, la prueba de detección de antígenos puede realizarse en los laboratorios con un nivel inferior de bioseguridad (laboratorios con nivel 1 y 2 de bioseguridad). En los entornos donde se ha introducido la prueba de detección de antígenos de *Histoplasma*, el número de casos diagnosticados aumentó de manera significativa, lo cual ofrece una evidencia adicional sobre su mejor desempeño analítico (17, 18, 21, 22). Asimismo, la facilidad y la velocidad relativa con la cual se pueden realizar estos análisis de detección de antígenos y el uso de muestras no invasivas ha acortado el tiempo de diagnóstico y ha reducido la mortalidad asociada con la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH (17, 18, 21, 22). La limitación principal es que los kits comerciales solo están disponibles en forma de ELISA y se necesitan pruebas en el punto de atención, con el fin de reducir aún más el tiempo necesario para el diagnóstico. Asimismo, es necesario evaluar la distribución y los costos de las pruebas en cada entorno. En el anexo 4 se resumen las opciones de pruebas comercializadas para diagnosticar la histoplasmosis.

3.1.3 Recomendación

El Grupo de Elaboración de Directrices recomienda las pruebas de detección de antígenos para diagnosticar la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH. Esta recomendación se basa en la gran precisión diagnóstica de las pruebas de detección de antígenos de *Histoplasma* en personas con la infección por el VIH, y además está respaldada por la preferencia de usar pruebas no invasivas, lo cual facilita su utilización en los entornos con recursos limitados. La recomendación es condicional, ya que se fundamenta en evidencia con un grado de certeza bajo.

Esta recomendación se aplica a los casos presuntos de histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH. En el caso de las infecciones mucocutáneas, del sistema nervioso central y pulmonares puede ser necesario el uso de otras pruebas complementarias como las pruebas de detección de anticuerpos séricos o el cultivo, o el análisis histopatológico de diferentes muestras como biopsias u otros líquidos o secreciones corporales

3.2 Esquemas de tratamiento antimicótico de inducción y mantenimiento para la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH

3.2.1 Definiciones para la clasificación de los casos de histoplasmosis diseminada

Las categorías de la histoplasmosis diseminada se definen de la siguiente manera:

- La histoplasmosis grave o moderadamente grave se define por la presencia de al menos un signo o un síntoma que implique los órganos vitales: insuficiencia respiratoria o circulatoria, signos neurológicos, insuficiencia renal, trastornos de la coagulación y una alteración general del nivel funcional de la OMS mayor de 2, en el cual la persona está confinada a la cama o a una silla más de la mitad del tiempo de vigilia y su capacidad de llevar a cabo los cuidados personales es limitada.
- La histoplasmosis moderada se define por la presencia de signos y síntomas que no incluyen las características anteriores para definir la gravedad.

3.2.2 Tratamiento de inducción

Tratamiento de la histoplasmosis grave o moderadamente grave en las personas con infección por el VIH: se recomienda administrar anfotericina B liposomal en dosis de 3,0 mg/kg durante dos semanas (recomendación condicional; evidencia con un grado de certeza muy bajo).

Tratamiento de la histoplasmosis leve a moderada en las personas con infección por el VIH: se recomienda administrar itraconazol en dosis de 200 mg tres veces al día durante tres días y luego 200 mg dos veces al día (recomendación condicional, evidencia con un grado de certeza muy bajo).

3.2.2.1 Antecedentes y fundamento

La histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH es una infección que puede progresar rápidamente y puede ser mortal, por lo cual requiere un tratamiento rápido con medicamentos antimicóticos. El tratamiento habitual con anfotericina B desoxicolato ofrece tasas de éxito terapéutico adecuadas (23), pero se asocia con una toxicidad considerable, sobre todo efectos relacionados con la infusión, insuficiencia renal, trastornos electrolíticos y anemia (24, 25). El Grupo de Elaboración de Directrices consideró que no todos los esquemas de tratamiento de la histoplasmosis diseminada moderada o grave están disponibles de manera sistemática en todos los entornos con recursos limitados. El grupo reconoció además que pueden existir preocupaciones

por eventos adversos asociados con algunos de los tratamientos propuestos, pero consideró que los tratamientos recomendados ofrecen menor toxicidad y mejor tolerabilidad en comparación con las otras opciones; por lo tanto, el grupo consideró que en general, los valores y las preferencias están en favor de las intervenciones propuestas. Además, el Grupo de Elaboración de Directrices observó que en algunos entornos se propone el seguimiento farmacoterapéutico; sin embargo, la factibilidad de llevar a cabo este seguimiento terapéutico y algunas opciones de tratamiento depende de la disponibilidad de recursos (26). De todas maneras, la falta de seguimiento farmacoterapéutico o del tratamiento de primera línea recomendado no debe constituir una razón para no tratar la histoplasmosis diseminada, una enfermedad que puede ser mortal. La aceptabilidad del tratamiento es un aspecto fundamental, puesto que el incumplimiento del tratamiento antimicótico se asocia con recaídas y mortalidad en las personas con infección por el VIH e histoplasmosis diseminada (27, 28). El Grupo de Elaboración de Directrices consideró que los principales interesados directos posiblemente encuentren esta recomendación aceptable (anexo 2).

3.2.2.2 Revisión sistemática

En la revisión sistemática se encontraron cuatro estudios, incluido un ensayo aleatorizado, que comparaban la eficacia de la anfotericina B liposomal con la anfotericina B desoxicolato en el tratamiento de inducción para la histoplasmosis diseminada de moderadamente grave a grave en las personas con infección por el VIH (anexo 5). En comparación con la anfotericina B desoxicolato, las personas tratadas con anfotericina B liposomal alcanzaban un mayor éxito clínico (82% frente a 56%) y presentaban una mortalidad más baja (2% frente a 13%) y menos nefrotoxicidad (9% frente a 37%) (24, 29).

En el tratamiento de las personas con enfermedades menos graves, el fluconazol (800 mg/día durante 12 semanas) fue menos eficaz que el itraconazol (200 mg tres veces al día durante tres días y luego 200 mg dos veces al día durante 12 semanas) (30, 31). Además, la eficacia de todos los triazoles fue inferior a la eficacia de los polienos en las personas con enfermedad más grave. No se han realizado ensayos aleatorizados que comparen las formulaciones de anfotericina B con los triazoles (32).

3.2.2.3 Recomendaciones

Tratamiento de la histoplasmosis grave o moderadamente grave en las personas con la infección por el VIH

Se recomienda administrar anfotericina B liposomal, en dosis de 3,0 mg/kg durante dos semanas como el tratamiento de preferencia. Esta recomendación es condicional, puesto que se basa en una evidencia con un grado de certeza muy bajo (anexo 2).

El tratamiento de inducción debe administrarse durante dos semanas. Dado que la anfotericina B se asocia con toxicidad renal, la duración del tratamiento se puede acortar en función de la evaluación clínica de la respuesta del paciente al tratamiento.

La afectación del sistema nervioso central puede exigir una prolongación del tratamiento de inducción o un aumento de la dosis.

Otros tratamientos de la histoplasmosis grave o moderadamente grave en las personas con infección por el VIH

En los entornos con recursos limitados donde la anfotericina B liposomal no esté disponible, se debe administrar anfotericina B desoxicolato (0,7 1,0 mg/kg) durante las dos semanas iniciales. Esta es una recomendación condicional, basada en una evidencia con un grado de certeza muy

bajo, debido a la imprecisión y el carácter indirecto. En las personas con insuficiencia renal o en riesgo de sufrir lesión renal, se recomienda prevenir y vigilar la toxicidad asociada con la anfotericina B desoxicolato (13).

Tratamiento de la histoplasmosis leve a moderada en las personas con infección por el VIH

Se recomienda administrar itraconazol, en dosis de 200 mg dos veces al día después de una dosis de carga de 200 mg tres veces al día durante tres días. Esta es una recomendación condicional, basada en una evidencia con un grado de certeza muy bajo debido a la imprecisión y el carácter indirecto.

Según las directrices de tratamiento de la histoplasmosis de la Sociedad de Infectología de Estados Unidos, esta recomendación puede usarse para tratar la histoplasmosis diseminada en las personas con inmunodepresión debida a causas diferentes a la infección por el VIH (25).

3.2.3 Tratamiento de mantenimiento

Se recomienda administrar itraconazol en dosis de 200 mg dos veces al día durante 12 meses (recomendación condicional; evidencia con un grado de certeza muy bajo). Se puede considerar una duración del tratamiento inferior a 12 meses cuando la persona está clínicamente estable, recibe tratamiento antirretroviral, ha suprimido la carga viral y ha mejorado su estado inmunitario (recomendación condicional, evidencia con un grado de certeza muy bajo).

3.2.3.1 Antecedentes y fundamento

Después de un tratamiento de inducción eficaz contra la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH, las tasas de recaída pueden llegar a ser de hasta 90% en quienes no reciben tratamiento de mantenimiento (32).

Las recaídas ocurren con mayor frecuencia de 6 a 18 meses después de haberse discontinuado el tratamiento de inducción. En las zonas donde la histoplasmosis es hiperendémica puede haber casos de reinfección (23). Por consiguiente, el tratamiento antimicótico de mantenimiento es necesario para suprimir eficazmente la infección residual y prevenir la recaída. Las tasas de éxito del tratamiento son más altas cuando el tratamiento de mantenimiento consiste en la administración de itraconazol (75%), en comparación con fluconazol (40%) (33, 34), aunque no existen comparaciones aleatorizadas directas. El tratamiento con itraconazol en dosis de 200 mg dos veces al día suele estar precedido por una dosis de carga de 200 mg de itraconazol tres veces al día durante tres días, con el fin de alcanzar más rápidamente un nivel estable de concentración (35). La eficacia y la duración de estos esquemas terapéuticos en las personas con afectación del sistema nervioso central son menos claras.

No se ha establecido la duración ideal del tratamiento de mantenimiento, por lo que se la debe determinar según el juicio clínico. En algunas directrices nacionales se recomienda el tratamiento antimicótico de mantenimiento de por vida; las recaídas se asocian generalmente con poca adhesión al tratamiento, concentraciones bajas de itraconazol o la afección del sistema nervioso central. Las directrices de la Sociedad de Infectología de Estados Unidos recomiendan el tratamiento de mantenimiento con azoles durante un año (25).

3.2.3.2 *Revisión sistemática*

El objetivo de la revisión sistemática fue comparar la eficacia y la toxicidad del tratamiento de mantenimiento con itraconazol oral durante 12 meses con otras duraciones más cortas. El único estudio que contenía evidencia sobre esta comparación fue un estudio de cohortes retrospectivo que comparaba un grupo en el cual se discontinuó el tratamiento de mantenimiento (38 participantes) con un grupo que lo continuó (59 participantes) (28). Los autores de la revisión juzgaron que el estudio presentaba un alto riesgo de sesgo (29).

3.2.3.3 *Recomendación*

El tratamiento de mantenimiento recomendado es administrar itraconazol (200 mg dos veces al día) durante un año. La recomendación es condicional y la evidencia tiene un grado de certeza muy bajo debido a la imprecisión y el carácter indirecto. El Grupo de Elaboración de Directrices decidió que los efectos deseables de acortar el ciclo de mantenimiento eran moderados y los efectos indeseables eran insignificantes; no había incertidumbre importante con respecto a los valores. Por consiguiente, se consideró que el balance entre los efectos estaba en favor de la intervención y que era tanto factible como aceptable. La utilización de itraconazol y dolutegravir, medicamento antirretroviral utilizado en combinación con dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa para los esquemas de tratamiento de primera línea recomendados por la OMS, no da lugar a ninguna interacción medicamentosa. En el anexo 7 se presenta más información sobre las interacciones medicamentosas entre el itraconazol y los medicamentos antirretrovirales. Los gráficos de la Universidad de Liverpool sobre las interacciones medicamentosas también pueden consultarse en línea en <https://www.hiv-druginteractions.org> (36).

Al sopesar el riesgo de recaída, las interacciones medicamentosas y los efectos colaterales, los médicos pueden optar por ciclos más cortos (al menos de seis meses) de tratamiento de mantenimiento. El Grupo de Elaboración de Directrices reconoce que el tratamiento de mantenimiento breve (de 3 a 6 meses) se ha administrado con éxito en personas que reciben tratamiento antirretroviral, han suprimido la carga viral y están clínicamente estables con recuperación inmunitaria. La decisión de acortar la duración debe basarse en la manera en que la persona responde al tratamiento antirretroviral con una carga viral indetectable, algún grado de recuperación inmunitaria, que puede definirse como cifras de linfocitos CD4 superiores a 200 células/mm³, y la resolución clínica de la histoplasmosis. Los ciclos más cortos del tratamiento de mantenimiento son probablemente más beneficiosos en las personas que presentan interacciones medicamentosas (28, 37). Se consideró que este acortamiento condicional del tratamiento de mantenimiento coincide con los valores y las preferencias de las personas con histoplasmosis diseminada, los médicos y los responsables de formular políticas (anexo 2). La recomendación del Grupo de Elaboración de Directrices sobre el acortamiento del tratamiento de mantenimiento es condicional y la evidencia tiene un grado de certeza muy bajo debido a la imprecisión y el carácter indirecto.

Según las directrices de tratamiento de la histoplasmosis de la Sociedad de Infectología de Estados Unidos, esta recomendación puede usarse para tratar la histoplasmosis diseminada en las personas con inmunodepresión debida a causas diferentes de la infección por el VIH (25).

3.3 Momento para iniciar el tratamiento antirretroviral

El tratamiento antirretroviral debe iniciarse cuanto antes en las personas con histoplasmosis diseminada si no presentan afectación del sistema nervioso central presunta o confirmada (*recomendación condicional; evidencia con un grado de certeza muy bajo*).

3.3.1 Antecedentes y fundamento

En las directrices de la OMS se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en los primeros siete días después del diagnóstico de infección por el VIH y que se dé prioridad a las personas con una infección avanzada por el VIH para la evaluación y el inicio del tratamiento; estas directrices recomiendan además que se debe ofrecer el inicio del tratamiento antirretroviral en el mismo día a las personas que estén preparadas para comenzar (3). Sin embargo, en las personas que acuden por primera vez o las que regresan a la atención médica es necesario realizar una investigación de infecciones oportunistas, en especial de los signos y los síntomas de tuberculosis y meningitis criptocócica, antes de ofrecerles el inicio del tratamiento antirretroviral. El inicio inmediato del tratamiento antirretroviral está contraindicado en las personas con infección por el VIH que presenten meningitis criptocócica, debido al riesgo de una mayor mortalidad, causada probablemente por el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria en el sistema nervioso central, especialmente si hay un aumento de la presión endocraneal (3, 13). Al margen de la situación anterior, la evidencia indica que el inicio del tratamiento antirretroviral en los primeros 14 días después de comenzar el tratamiento de las infecciones oportunistas agudas (neumonía por *P. jirovecii*, meningitis criptocócica e infecciones bacterianas) redujo la progresión de la enfermedad y la muerte en las personas con otras infecciones oportunistas (38) (anexo 2).

3.3.2 Revisión sistemática

El objetivo de la revisión sistemática fue comparar los resultados del inicio temprano frente al inicio tardío del tratamiento antirretroviral. Un ensayo clínico aleatorizado con 282 participantes cumplió los criterios de inclusión (39). Solo diez participantes tenían infección por el VIH y un diagnóstico presuntivo o confirmado de histoplasmosis diseminada. Hacia el día 30, una de las siete personas del grupo de inicio temprano y ninguna de las tres personas del grupo de inicio tardío habían fallecido. Con base en esta evidencia limitada, se desconocen los resultados con respecto a la eficacia y toxicidad del inicio temprano frente al inicio tardío del tratamiento antirretroviral (29).

3.3.3 Recomendación

El tratamiento antirretroviral no debe postergarse en las personas con diagnóstico de histoplasmosis diseminada que reciben tratamiento antimicótico. La recomendación es condicional y la evidencia tiene un grado de certeza muy bajo. El Grupo de Elaboración de Directrices consideró que el riesgo de posibles daños era menor. Se consideró que la recomendación era factible y probablemente aceptable, con una posible incertidumbre importante con respecto a los valores y las preferencias y el balance entre los efectos. Esta recomendación se basa en el equilibrio

entre el riesgo mayor de morir por otra infección oportunista cuando se posterga el tratamiento antirretroviral y la baja incidencia del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, frente a la morbilidad y la mortalidad asociadas con este síndrome en las personas con infección por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral y que tienen histoplasmosis. El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria parece ser poco frecuente en las personas con histoplasmosis diseminada después de iniciar el tratamiento antirretroviral (38).

La mayor parte de la bibliografía sobre el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria consiste en informes de casos o series de casos pequeñas, que no pueden aportar evidencia sobre la incidencia del síndrome o el mejor momento para iniciar el tratamiento antirretroviral (anexo 2).

Esta recomendación no aplica a personas con afectación del sistema nervioso central, con el objetivo de evitar el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria del sistema nervioso central.

3.3.4 Tratamiento del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado con la histoplasmosis

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado con la histoplasmosis es raro y ocurre en cerca de 0,74 casos por 1000 persona/años, en las personas con infección por el VIH (39). En general, este síndrome se presenta una mediana de 60 días después del inicio del tratamiento antirretroviral. Las características de este síndrome asociado con la histoplasmosis son inespecíficas y se parecen a la histoplasmosis diseminada, con síntomas como fiebre, pérdida de peso, tos, diarrea y dolor abdominal. Normalmente, no es necesario ajustar el tratamiento antimicótico. Se recomiendan los siguientes pasos para tratar el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado con la histoplasmosis:

- continuar el tratamiento antirretroviral; y
- garantizar un tratamiento antimicótico óptimo.

Se puede considerar la posibilidad de administrar un tratamiento con corticosteroides orales de corta duración cuando aparecen complicaciones potencialmente mortales durante el tratamiento adecuado de la histoplasmosis. En estos casos, se ha recomendado administrar 1-2 mg/kg por día de prednisona o su equivalente durante 1 a 2 semanas, seguidas de una disminución gradual de la dosis durante 2 semanas.

3.4 Tratamiento de la tuberculosis en las personas coinfectadas por la tuberculosis, el VIH y la histoplasmosis

Las personas con infección por el VIH, la tuberculosis y la histoplasmosis deben recibir tratamiento contra la tuberculosis en conformidad con las directrices de tratamiento de la OMS (*recomendación condicional; evidencia con un grado de certeza muy bajo*).

3.4.1 Antecedentes y fundamento

La coinfección por tuberculosis e histoplasmosis plantea un reto porque los síntomas son inespecíficos. La coinfección es frecuente, aunque probablemente subestimada, ya que los médicos pueden interrumpir la investigación después del diagnóstico inicial y, en consecuencia, no detectan las coinfecciones. Según las características epidemiológicas locales, esta situación puede ser frecuente en las personas con infección por el VIH (8%-38%) y durante la investigación se deben tener en cuenta las dos sospechas diagnósticas (12). Cuando se diagnostican coinfecciones se complica el manejo de los pacientes, puesto que las interacciones medicamentosas pueden alterar el tratamiento de la infección por el VIH, la tuberculosis y la histoplasmosis. En concreto, la rifampicina provoca disminuciones de la concentración de itraconazol, que pueden llevar a un tratamiento ineficaz de la histoplasmosis (40) (anexo 6).

3.4.2 Revisión sistemática

Con el propósito de abordar este problema se realizó una revisión sistemática para evaluar si es necesario ajustar el tratamiento de la tuberculosis en las personas coinfectadas por la tuberculosis y la histoplasmosis. En esta revisión se encontraron solo dos estudios (incluido un informe de casos) que informaban sobre los resultados del tratamiento en las personas coinfectadas (40, 41). Por consiguiente, el fundamento de esta recomendación se sustenta en la experiencia del Grupo de Elaboración de Directrices, además de que se tienen en cuenta las directrices existentes sobre el control de la coinfección por tuberculosis y VIH (anexo 2).

3.4.3 Recomendación

Las personas con infección por el VIH, la tuberculosis y la histoplasmosis deben recibir tratamiento rápidamente después del diagnóstico según las directrices de tratamiento de la OMS. La recomendación sopesa el riesgo de resistencia de *M. tuberculosis* y el riesgo de interacciones medicamentosas (rifampicina e itraconazol) que produzcan concentraciones subterapéuticas del itraconazol y un posible tratamiento ineficaz de la histoplasmosis. El Grupo de Elaboración de Directrices consideró que puede existir una variabilidad importante con respecto al valor que atribuyen las personas con histoplasmosis, los médicos y los responsables de formular políticas al resultado principal, pero que la intervención era factible y aceptable (anexo 2).

Esta recomendación tiene varias consecuencias posibles en materia de recursos. Es importante examinar las posibles opciones de tratamiento antirretroviral para las personas con coinfección y hacer los ajustes necesarios como se recomienda en las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de medicamentos antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH. Debido a la posible disminución de las concentraciones de itraconazol relacionada con algunos tipos de tratamiento antirretroviral, de ser posible, sería útil vigilar la concentración de itraconazol (42). Cuando no se logra controlar la histoplasmosis debido a las interacciones entre la rifampicina y el itraconazol, los médicos pueden considerar, en función del contexto local, prolongar la duración del tratamiento de inducción con anfotericina B, administrar ciclos una vez por semana de anfotericina B, aumentar la dosis de itraconazol y vigilar la concentración sanguínea y la toxicidad, así como pensar en la posibilidad de usar otros medicamentos de tipo azoles (posaconazol, voriconazol o fluconazol). Por último, los médicos pueden considerar sustituir la rifampicina por la rifabutina.

Puede ser necesario revisar el tratamiento de las personas que presentan toxicidad, interacciones medicamentosas o tipos de resistencia que exigen inhibidores de la proteasa o medicamentos contra la tuberculosis de segunda línea. Cuando sea posible, la genotipificación de la resistencia a los antirretrovirales y las pruebas de sensibilidad a los fármacos de *M. tuberculosis* pueden facilitar la toma de decisiones clínicas. La determinación de la concentración sérica de itraconazol puede no estar al alcance en algunos lugares.

3.5 Prevención, seguimiento y manejo de la histoplasmosis en las personas con infección por el VIH

3.5.1 Seguimiento de la toxicidad del tratamiento con anfotericina B

- La toxicidad y los efectos colaterales del tratamiento con anfotericina B y las interacciones medicamentosas asociadas con el uso de itraconazol son obstáculos importantes al éxito del tratamiento en las personas con infección por el VIH e histoplasmosis, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos (anexo 5).
- La administración segura de la anfotericina B es una prioridad y puede requerir la remisión a un centro que cuente con los recursos necesarios para tratar la toxicidad.
- Debe evaluarse la función renal con el fin de prevenir, vigilar y tratar los efectos tóxicos como la nefrotoxicidad, la hipopotasemia, las reacciones asociadas con la infusión y la anemia.
- Se debe medir la función renal con el fin de disminuir el riesgo de daño renal, procurar una reposición adecuada de los líquidos y los electrolitos, además de la infusión de medicamentos en 4-6 horas (para la anfotericina B desoxicolato) (43).

3.5.1.1 Antecedentes y fundamento

Los efectos adversos del tratamiento con anfotericina B incluyen nefrotoxicidad, anemia, hipopotasemia, hipomagnesemia y reacciones agudas relacionadas con la infusión. En una revisión sobre el uso de formulaciones de anfotericina B para el tratamiento de las personas con infección por el VIH e histoplasmosis se encontró que la nefrotoxicidad era frecuente (18%), igual que los efectos tóxicos relacionados con la infusión (36%) (24). En un estudio realizado en Uganda en personas con meningitis por *Cryptococcus*, el manejo proactivo de los líquidos y los electrolitos como parte del tratamiento basado en anfotericina se asoció con un aumento de la supervivencia (44).

Las reacciones adversas más comunes asociadas con el itraconazol en el tratamiento de las personas con histoplasmosis son náuseas y vómito, erupción cutánea y edema pedio (31, 45). Una limitación importante al uso del itraconazol es la biodisponibilidad variable; las directrices de la Sociedad de Infectología de Estados Unidos recomiendan vigilar las concentraciones séricas de itraconazol en la histoplasmosis diseminada (25). Las concentraciones séricas son útiles para determinar si el itraconazol se absorbe de manera adecuada y también pueden ser útiles para evaluar el cumplimiento terapéutico y el impacto de las interacciones medicamentosas. La toxicidad se ha asociado con concentraciones séricas más altas de itraconazol en las personas con aspergilosis (46).

3.5.2 Seguimiento de la respuesta al tratamiento

- La respuesta clínica, incluida la resolución de la fiebre, la fatiga y los cambios en el peso, así como otros síntomas asociados con la gravedad de la enfermedad (hipotensión e hipoxia), debe evaluarse diariamente durante el período inicial del tratamiento de inducción (13).
- Las concentraciones sanguíneas de itraconazol, cuando estén disponibles, se deben vigilar después de dos semanas de tratamiento. Se reconocen como eficaces las concentraciones sanguíneas entre 1 µg/ml y 2 µg/ml de itraconazol. Las concentraciones superiores a 15 µg/ml

se han asociado con la aparición de efectos tóxicos (42). La incapacidad para determinar las concentraciones sanguíneas no debe ser un obstáculo al tratamiento con itraconazol

- Es necesario investigar la aparición concomitante de otras infecciones oportunistas mediante la evaluación clínica y las pruebas de laboratorio específicas para diagnosticarlas (12, 47).

3.5.3 Enfoque diagnóstico de los síntomas persistentes o recurrentes

Cerca de 25% de las personas con histoplasmosis diseminada presenta síntomas persistentes o recurrentes. Los síntomas persistentes pueden deberse al fracaso del tratamiento de inducción o de mantenimiento (dosis o duración inadecuada) o a una infección concomitante como la tuberculosis (12, 24, 47). Los síntomas recurrentes, que reaparecen después de haber desaparecido inicialmente, pueden ocurrir por dosis inadecuadas del tratamiento de mantenimiento (concentración del medicamento e interacciones medicamentosas), incumplimiento terapéutico, otra enfermedad concomitante o el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (25).

Es importante examinar los antecedentes de tratamiento con el fin de determinar si el esquema terapéutico, la dosificación o la duración de tratamiento contribuyeron al fracaso terapéutico. Se deben investigar el cumplimiento terapéutico, las concentraciones sanguíneas de itraconazol y las posibles interacciones medicamentosas.

- Examine el cumplimiento terapéutico de los pacientes.
- Realice investigaciones pertinentes para diagnosticar otras enfermedades concomitantes como la tuberculosis, especialmente en las personas con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/mm³.
- Considere la posibilidad del síndrome inflamatorio paradójico de reconstitución inmunitaria en las personas que comenzaron el tratamiento antirretroviral.
- Vigile el progreso mediante la prueba de detección de antígenos de *Histoplasma* después de iniciar el tratamiento (25, 48).
- Procure que se mantengan las concentraciones apropiadas del medicamento, según sea necesario (42).

3.5.4 Tratamiento de las recaídas

En caso de persistencia o recurrencia de los síntomas de histoplasmosis diseminada, se debe reiniciar el tratamiento de inducción. Es importante velar por el cumplimiento terapéutico y la dosis adecuada, la concentración sanguínea del medicamento y la duración del tratamiento.

Declaraciones de buenas prácticas clínicas

- Medir el antígeno de *Histoplasma* en orina y realizar otras pruebas de laboratorio complementarias como el cultivo (25, 48).
- Reiniciar el tratamiento de inducción o mantenimiento (véase el apartado 3.2).
- Prevenir, tratar y supervisar la toxicidad medicamentosa.
- Procurar lograr concentraciones sanguíneas adecuadas de los medicamentos, según sea necesario (42).

4. ASPECTOS RELACIONADOS CON LA IMPLEMENTACIÓN

Entre los retos de la implementación se encuentran los siguientes: 1) el acceso a métodos de diagnóstico rápido; 2) el acceso a medicamentos antimicóticos óptimos; y 3) la formación y la capacitación de los prestadores de atención de salud.

4.1 Acceso a métodos de diagnóstico rápido

Puesto que el diagnóstico temprano y el inicio oportuno del tratamiento son fundamentales para disminuir la mortalidad por histoplasmosis, los países tienen que dar prioridad al acceso a los métodos de diagnóstico in vitro de alta calidad para la detección rápida de antígenos de *Histoplasma* (17, 18, 21, 22). La lista modelo de la OMS de pruebas diagnósticas in vitro esenciales incluyó recientemente inmunoensayos de detección de antígenos de *Histoplasma*, para su ejecución en los laboratorios clínicos (14). Pronto estarán disponibles las pruebas de diagnóstico rápido de histoplasmosis mediante inmunocromatografía, que ofrecerán otro medio para diagnosticar rápidamente la histoplasmosis en el punto de atención (49). Es necesario crear mecanismos de negociación de precios y compras mancomunadas, con el fin de mejorar el acceso, sobre todo en los países donde la histoplasmosis es sumamente endémica. En América Latina y el Caribe, el Fondo Rotatorio Regional de la OPS para Suministros Estratégicos de Salud Pública es una posible fuente de apoyo. La aplicación de esta recomendación implica la adopción de medidas apropiadas que garanticen la disponibilidad adecuada de la prueba de antígenos en los establecimientos de salud que tratan la infección avanzada por el VIH. Es preciso vigilar la distribución de kits y sus costos con el fin de que las pruebas sean accesibles.

4.2 Acceso a medicamentos antimicóticos óptimos

La lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales (15) incluye medicamentos antimicóticos óptimos para tratar a las personas con histoplasmosis (anfotericina B desoxicolato y liposomal, e itraconazol).

No obstante, estos medicamentos no están ampliamente disponibles en muchos países con una carga alta de histoplasmosis y el costo del tratamiento es extremadamente alto, sobre todo en el caso de la anfotericina B liposomal. Los obstáculos al acceso a medicamentos antimicóticos para tratar la histoplasmosis pueden superarse con las siguientes medidas:

- abogar por una reducción del precio de los medicamentos, ampliar la cobertura de las iniciativas mundiales de precio de acceso, tanto en cuanto al alcance (como incluir la histoplasmosis en el precio de acceso actual de la anfotericina B liposomal para la leishmaniasis y la meningitis por *Cryptococcus*) como en cuanto a los países que reúnen los requisitos, y promover la producción de medicamentos genéricos, en especial de la anfotericina B;
- llevar a cabo la garantía de la calidad de las presentaciones farmacéuticas genéricas disponibles;
- lograr que se registren todos los medicamentos antimicóticos a escala nacional e incorporarlos en las listas nacionales de medicamentos esenciales, con base en la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales de la OMS;
- adquirir los medicamentos por conducto de mecanismos de compras regionales mancomunadas como el Fondo Estratégico de la OPS;

- garantizar cadenas de suministro adecuadas a escala nacional; y
- elaborar sistemas apropiados de proyección de las necesidades de medicamentos y de seguimiento.

4.3 Formación y capacitación de los prestadores de atención de salud

Los prestadores de atención de salud deben considerar la histoplasmosis en las personas con infección avanzada por el VIH y estar capacitados para el diagnóstico diferencial de la tuberculosis y otras micosis sistémicas. Se deben realizar mayores esfuerzos para capacitar a los prestadores de atención sanitaria y proporcionar orientación normativa a nivel nacional sobre el manejo de la histoplasmosis en las personas con infección por el VIH. La ejecución eficaz de las directrices exige además sistemas de supervisión de apoyo e instrumentos de ayuda a la toma de decisiones sobre la prescripción de medicamentos.

4.4 Difusión, adaptación y ejecución de las directrices

Las presentes directrices están disponibles como un producto en línea para su difusión y están respaldadas por las publicaciones arbitradas en las revisiones sistemáticas en las cuales se basaron estas recomendaciones. Si bien las directrices se elaboraron inicialmente con un interés principal en la Región de las Américas, las recomendaciones son aplicables a escala mundial y, por ende, se integrarán en la próxima edición de las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de medicamentos antirretrovirales para tratar y prevenir la infección por el VIH. Está previsto que estas directrices unificadas se revisen y actualicen cada 2 a 3 años.

La OMS y la OPS colaborarán estrechamente con los ministerios nacionales de salud y los asociados que participan en la ejecución, con el fin de planificar una rápida difusión, adaptación y puesta en práctica de las recomendaciones. Las actividades principales en cuanto a la difusión son la presentación de las recomendaciones en las conferencias internacionales, la realización de talleres destinados a apoyar la adaptación en los países, el desarrollo rápido de herramientas de adaptación que ayuden a los países a definir las prioridades en el contexto de sus recursos limitados y que faciliten la ejecución plena con el transcurso del tiempo, y la realización de sesiones de información y planificación conjunta de la difusión con los asociados nacionales e internacionales encargados de la ejecución. La incorporación de las recomendaciones en las directrices nacionales se evaluará periódicamente.

4.5 Necesidades de investigación

Las siguientes preguntas de investigación surgen de los debates y del análisis de la evidencia por el Grupo de Elaboración de Directrices:

- ¿Cuál es el desempeño de la detección de antígenos de *Histoplasma* fuera del contexto de la infección avanzada por el VIH?
- En las personas con infección avanzada por el VIH, ¿es posible utilizar la detección de antígenos de *Histoplasma* como una estrategia de tamizaje de la histoplasmosis?
- ¿Puede aumentarse el rendimiento de la detección de antígenos de *Histoplasma* al diseñar nuevos anticuerpos con un apoyo firme a la investigación básica sobre *H. capsulatum*?

- ¿Sería útil una prueba de liberación de interferón γ para *Histoplasma* con el fin de detectar la histoplasmosis latente en los casos de infección avanzada por el VIH, prevenir el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado con la histoplasmosis y ayudar a acortar el tiempo hasta el inicio del tratamiento antirretroviral en las personas con diagnóstico reciente de infección por el VIH?
- ¿Pueden los estudios de detección de antígenos de *Histoplasma* documentar la carga real de la histoplasmosis desde una perspectiva mundial?
- ¿Podría la prueba inmunocromatográfica de detección de antígenos de *Histoplasma*, desarrollada recientemente, convertirse en el método diagnóstico común de la histoplasmosis diseminada en las personas hospitalizadas con histoplasmosis, en el método de tamizaje para pacientes ambulatorios o ambos?
- ¿Cómo podría evaluarse la repercusión específica de la detección de antígenos de *Histoplasma* sobre la incidencia y las tendencias de la mortalidad por histoplasmosis asociada con el VIH, en comparación con las prácticas clásicas de diagnóstico de la histoplasmosis y el desarrollo futuro de otras pruebas moleculares?
- ¿Cuáles son las mejores definiciones de gravedad de la enfermedad en las personas con histoplasmosis?
- ¿Es posible discontinuar de manera segura el tratamiento antimicótico de mantenimiento antes de 12 meses, en las personas con una respuesta clínica e inmunitaria al tratamiento?
- ¿Presentan las personas con afectación de sistema nervioso central una incidencia mayor de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria relacionado con la histoplasmosis y la mortalidad asociada? A este respecto, ¿cuál es momento óptimo para comenzar tratamiento antirretroviral?
- ¿Cuándo comenzarán a ser asequibles las pruebas de detección de antígenos de *Histoplasma* y la anfotericina B liposomal para las personas con histoplasmosis en los países de ingresos bajos y medianos?
- ¿Cuáles son los resultados del tratamiento de la coinfección por tuberculosis e histoplasmosis?
- ¿Cuál es la repercusión de las variedades genéticas de *Histoplasma* en las características epidemiológicas y la respuesta al tratamiento de la histoplasmosis?
- ¿Cuáles son las opciones de medicamentos antimicóticos o de gestión del tratamiento en curso de desarrollo que podrían aumentar la eficacia y disminuir los efectos secundarios y la toxicidad del tratamiento recomendado?

No se ha determinado la dosis óptima de la anfotericina B liposomal para las personas con infección por el VIH que presentan histoplasmosis diseminada. Según la experiencia con la leishmaniasis y, más recientemente, con la criptococosis, las dosis altas de anfotericina B liposomal administradas por períodos cortos (incluso como una dosis única) pueden ser tan eficaces como las dosis corrientes (3 mg/kg) administradas durante dos semanas. En la actualidad, un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de fase 2 (NCT04059770) evalúa la actividad de tres esquemas terapéuticos con anfotericina B liposomal en Brasil, contra la histoplasmosis diseminada en los adultos hospitalizados con infección por el VIH, a saber: 1) dosis única de 10 mg/kg; 2) 10 mg/kg en el día uno seguidos de 5 mg/kg en el día tres; y 3) 3 mg/kg durante dos semanas. Todos los esquemas de inducción se continuarán con itraconazol en dosis de 400 mg/día durante un año. Se calcula el que estudio finalizará en octubre del 2021. La incidencia del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria debe cuantificarse prospectivamente y se describirá su gravedad.

ANEXO 1. MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS DIRECTRICES

La OPS/OMS, asesorada por expertos externos, convocó un proceso de elaboración de directrices sobre el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada progresiva en las personas con infección por el VIH. Desde mayo del 2018 hasta octubre del 2019, tres grupos trabajaron para definir las preguntas clave, analizar la evidencia y elaborar las directrices: 1) el comité directivo de la OMS, conformado por expertos de la organización; 2) el Grupo de Elaboración de Directrices independiente; y 3) el grupo de revisión externa. El Grupo de Elaboración de Directrices y el grupo de revisión externa estuvieron integrados por expertos con una gran diversidad de experiencias y conocimientos en histoplasmosis e infección por el VIH. Se tuvieron en cuenta las perspectivas de género, equidad, derechos humanos y comunitarias, sobre la base de la pericia del Grupo de Elaboración de Directrices. Los miembros del grupo de revisión externa se seleccionaron de países de todas las regiones de la OMS, con el propósito de incluir perspectivas diversas. El Grupo de Elaboración de Directrices formuló todas las recomendaciones con base en el enfoque GRADE.

Reunión del Grupo de Elaboración de Directrices

El Grupo de Elaboración de Directrices elaboró las directrices sobre el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH, según sus conocimientos de los métodos óptimos para el diagnóstico y manejo de la histoplasmosis, usando como referencia las revisiones sistemáticas que se emprendieron y teniendo en cuenta las limitaciones de los entornos con recursos limitados. El grupo realizó teleconferencias bimestrales entre junio del 2018 y febrero del 2019, y una reunión presencial en marzo del 2019. Las revisiones sistemáticas y la evidencia de apoyo, incluidos los valores y las preferencias, la aceptabilidad, la factibilidad y los costos, se presentaron al Grupo de Elaboración de Directrices. Se prepararon los cuadros de la evidencia para la toma de decisiones en conformidad con el proceso GRADE y se presentaron al Grupo de Elaboración de Directrices. Un metodólogo brindó apoyo a la formulación de las recomendaciones y facilitó los debates. El Grupo de Elaboración de Directrices tomó las decisiones mediante un mecanismo de consenso; todas las decisiones fueron unánimes y no fue necesaria la votación. Después de la reunión presencial en marzo del 2019, el grupo organizó reuniones posteriores por videoconferencia el 31 de mayo, el 26 de junio, el 31 de julio y el 28 de agosto del 2019 para examinar las versiones preliminares de esta publicación.

Revisión por pares

Las directrices preliminares se distribuyeron para ser examinadas por los miembros del Grupo de Elaboración de Directrices y el grupo de revisión externa. El Grupo de Elaboración de Directrices analizó las observaciones y las incorporó en el documento final primero con la debida consideración de cualquier conflicto de intereses de los miembros del grupo de revisión externa.

Declaración de intereses

Todos los colaboradores externos en la elaboración de las directrices y los miembros del Grupo de Elaboración de Directrices, el grupo de revisión externa, el equipo de revisión sistemática y los colaboradores para recabar la evidencia de apoyo completaron un formulario de la OMS de declaración de intereses, en conformidad con la política de la OMS (50). El comité directivo del Grupo Consultivo de Directrices de la OPS/OMS recabó y examinó una biografía breve de cada miembro del Grupo de Elaboración de Directrices antes de que se reunieran por primera vez. No se presentó ninguna objeción

con respecto a los miembros de este grupo. Al comienzo de la reunión de elaboración de las directrices, se comunicaron todos los conflictos de intereses encontrados y el plan de gestión de cualquier conflicto a los participantes en la reunión. De los miembros del Grupo de Elaboración de Directrices, uno recibió kits de diagnóstico sin costo alguno de empresas comerciales (estas directrices no incluyen ninguna relación con los kits o las intervenciones de diagnóstico), un miembro recibió una subvención de investigación para realizar ensayos clínicos (ninguna medicación ni intervenciones relacionadas con el contenido de estas directrices) y dos miembros habían recibido una subvención para asistir a conferencias (por parte de una empresa privada, pero sin vínculo con ninguna intervención incluida en estas directrices). Ningún conflicto de intereses justificó que se excluyera a alguna persona del debate de recomendaciones específicas. Para garantizar la coherencia, el comité directivo de la OPS/OMS de las directrices aplicó los criterios para evaluar la gravedad de los conflictos de intereses del *Manual de la OMS para la elaboración de directrices* (51). Se solicitó a todos los colaboradores que notificaran con prontitud a la OPS/OMS si alguna parte de la información revelada se modificaba durante el curso de este trabajo.

El funcionario técnico a cargo examinó los formularios de declaración de intereses de los miembros del grupo de revisión externa, en conformidad con política de elaboración de directrices de la OMS y transmitió los resultados al comité directivo de las directrices. Todo conflicto de intereses encontrado se tuvo en cuenta cuando se interpretaban las observaciones de los miembros del grupo de revisión externa durante el proceso de revisión externa (51).

Todos los formularios de declaración de intereses permanecen en un archivo electrónico en el Departamento de la OPS de Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales de la Salud, y se conservarán durante 10 años.

Métodos de valoración de la evidencia

El comité directivo de las directrices redactó las preguntas en el formato PICO (población, intervención, comparación y resultado, por su sigla en inglés) para orientar las revisiones sistemáticas utilizadas en la formulación de las presentes directrices (52). Se definieron las siguientes tres preguntas.

- En las personas con infección por el VIH, ¿la prueba de detección de antígenos de *Histoplasma* comparada con las técnicas microbiológicas convencionales de diagnóstico se asocia con un aumento en el diagnóstico de histoplasmosis y con una disminución de la mortalidad?
- En las personas con infección por el VIH e histoplasmosis diseminada, ¿cuáles son los esquemas terapéuticos óptimos según la gravedad de la enfermedad y el nivel de recursos del país?
- ¿Cómo debe modificarse el tratamiento de la infección por el VIH o de la tuberculosis a fin de obtener resultados satisfactorios en el tratamiento de la histoplasmosis en las personas coinfectadas por la tuberculosis, el VIH y el *H. capsulatum*?

Se distribuyó una lista de los posibles resultados de interés para cada pregunta a todos los miembros del Grupo de Elaboración de Directrices y los miembros aportaron observaciones para clasificar la importancia de estos resultados y fundamentar la toma de decisiones.

Recuperación, síntesis y presentación de la evidencia: síntesis cuantitativa de la evidencia y evidencia para las recomendaciones

El grupo de revisión externa preparó los protocolos para las preguntas 1, 2 y 3 encontrando los estudios, evaluando el riesgo de sesgo y resumiendo la investigación con los métodos corrientes. En los anexos 3, 5 y 6 se sintetizan estas revisiones.

Con el fin de fundamentar la elaboración de las presentes directrices se recuperó la evidencia a partir de tres revisiones sistemáticas sobre los siguientes temas:

1. los resultados del diagnóstico de histoplasmosis usando la prueba de detección de antígenos, en comparación con las técnicas microbiológicas convencionales de diagnóstico en los hospitales locales y de referencia;
2. la eficacia (éxito clínico y muerte) y la toxicidad (nefrotoxicidad e interrupción de medicamentos) del tratamiento inicial contra la histoplasmosis diseminada progresiva grave o moderadamente grave con anfotericina B, en comparación con otros tratamientos antimicóticos en las personas con infección por el VIH e histoplasmosis diseminada progresiva grave o moderadamente grave en los países de ingresos bajos y medianos; y
3. ¿de qué manera es necesario modificar el tratamiento de la infección por el VIH o de la tuberculosis para obtener resultados satisfactorios en las personas coinfectadas por la tuberculosis, el VIH y el *H. capsulatum*?

Con el propósito de examinar los aspectos relativos a la factibilidad y el sistema de salud, la aceptabilidad, algunas cuestiones financieras y económicas y los aspectos de derechos humanos y equidad, se llevaron a cabo búsquedas estructuradas en PubMed, LILACS y Health Systems Evidence (entre enero del 2009 y marzo del 2019). Los estudios encontrados se analizaron durante el proceso del marco GRADE de la evidencia a la toma de decisiones.

Se utilizó el método GRADE (clasificación de la valoración, la formulación y la evaluación, de las recomendaciones, por su sigla en inglés) para calificar el grado de certeza de la evidencia y determinar la firmeza de las recomendaciones (53). La firmeza de una recomendación expresa el grado en que el Grupo de Elaboración de Directrices estuvo convencido de que los efectos deseables (posibles beneficios) de la recomendación superan los efectos indeseables (posible daño). Los efectos deseables pueden incluir resultados benéficos en materia de salud (como disminución de la morbilidad y la mortalidad), la disminución de la carga para las personas o los servicios de salud y la posible reducción de costos. Los efectos indeseables incluyen efectos sobre las personas, las familias, las comunidades o los servicios de salud. Otros aspectos incluyeron el uso de los recursos y las implicaciones de costos al poner en práctica las recomendaciones y los resultados clínicos (como la farmacoresistencia y la toxicidad medicamentosa). El Grupo de Elaboración de Directrices tuvo en cuenta los valores y las preferencias de los pacientes, los médicos y los responsables de formular políticas. Conformaron este grupo médicos, especialistas de laboratorio y ejecutivos del ministerio. La perspectiva de los pacientes y las familias estaba representada por un miembro del Grupo de Elaboración de Directrices que colabora con una organización no gubernamental que defiende los criterios de los pacientes y las familias frente a las instituciones médicas. Además, antes de la reunión en Manaos (Brasil), se llevó a cabo una búsqueda sistemática en PubMed con los términos histoplasmosis O *Histoplasma* Y *patient preference* (preferencia de los pacientes) O *values* (valores) O *choices* (opciones) O *expectation* (expectativa) O *attitude* (actitud) O *point of view* (punto de vista) O *acceptance* (aceptación) O *user perspective* (perspectiva de los usuarios) O *equity* (equidad) O *human rights* (derechos humanos). De 102 referencias analizadas, se conservaron once porque ayudarían a documentar el proceso de formulación de las recomendaciones.

Una recomendación puede ser firme o condicional

Una recomendación firme (a favor o en contra) es una recomendación sobre la cual existe confianza en que los efectos deseables del cumplimiento de la recomendación superan claramente los efectos indeseables.

Una recomendación condicional (a favor o en contra) es una recomendación sobre la cual el grado de certeza de la evidencia puede ser baja o se aplica solo a grupos o entornos específicos.

El Grupo de Elaboración de Directrices formuló recomendaciones basadas en el grado de certeza de la evidencia, el balance entre los beneficios y el daño, los valores y las preferencias (incluidos los pacientes, los trabajadores de salud y las instancias normativas), las implicaciones de recursos y la aceptabilidad y la factibilidad. El Grupo de Elaboración de Directrices evaluó estos criterios mediante debate entre los miembros. Se utilizó el marco de la evidencia a la toma de decisiones al abordar cada pregunta PICO.

Equidad y derechos humanos

Durante toda la elaboración de las presentes directrices y el proceso del marco GRADE de la evidencia a la toma de decisiones, se valoró cada recomendación en función de cómo podría eventualmente afectar los derechos humanos y la equidad. En términos generales, el Grupo de Elaboración de Directrices consideró que mejorar el acceso a las intervenciones recomendadas en las directrices no reduciría la equidad ni infringiría los derechos humanos. Las personas con infección por el VIH o tuberculosis de los grupos marginados o estigmatizados cuentan con un acceso limitado a los servicios de salud. El acceso a una prueba diagnóstica de la histoplasmosis en el punto de atención puede mejorar el diagnóstico y el tratamiento de las personas con histoplasmosis y contribuir a superar algunos de los obstáculos al acceso en estas poblaciones.

Reunión sobre histoplasmosis en la Región de las Américas

Una Reunión Regional del Grupo Internacional de Promoción del Control de la Histoplasmosis (IHAG, por sus siglas en inglés) se celebró en Manaus (Brasil), del 22 al 24 de marzo del 2019. Más de 100 participantes de 24 países (21 de la Región de las Américas) asistieron a esta reunión de tres días para tratar aspectos relacionados con la vigilancia epidemiológica, el diagnóstico y el tratamiento de la histoplasmosis en América Latina. Se informó que 65% de países contaba con pruebas de diagnóstico rápido de la histoplasmosis al menos en un laboratorio para el diagnóstico convencional. Más de 90% de los países comunicó la disponibilidad del itraconazol y la anfotericina B desoxicolato, pero el acceso a la anfotericina B liposomal fue limitado (61%). Solo dos países (Estados Unidos y Nicaragua) incluían la histoplasmosis en sus sistemas de vigilancia, con una notificación limitada en Estados Unidos (de notificación obligatoria en menos de 15 estados).

Se realizó un análisis regional de tipo FODA (fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas), centrándose en los siguientes tres temas principales: 1) el acceso a las pruebas diagnósticas, haciendo hincapié en las pruebas *in vitro* para diagnóstico rápido; 2) el acceso al tratamiento antimicótico específico; y 3) la vigilancia de la histoplasmosis asociada con la infección por el VIH (centrándose en la morbilidad y la mortalidad) (54). A continuación, se describen los principales retos y oportunidades encontrados.

Retos

Diagnóstico

- En la mayoría de los países no se ha registrado ningún kit de enzimoimmunoanálisis para el diagnóstico de la histoplasmosis.
- El enzimoimmunoanálisis para el diagnóstico de histoplasmosis está disponible en pocos laboratorios dispersos, que son de referencia y altamente especializados.
- No se han comercializado las pruebas en el punto de atención del paciente.
- No existen estudios de validación fuera del contexto de las personas con infección avanzada por el VIH.

Tratamiento

- La anfotericina B y el itraconazol se han autorizado, pero no están disponibles o no se recetan.
- La evidencia sobre la toxicidad y la eficacia es limitada (ensayos clínicos escasos y antiguos).
- Faltan ensayos clínicos y opciones de medicamentos antimicóticos.
- Falta evidencia en grupos poblacionales específicos (tuberculosis, embarazo, hepatopatías o nefropatías y población infantil).

Vigilancia

- El personal de salud y las autoridades de salud pública carecen de sensibilización y educación.
- La histoplasmosis no es una enfermedad de notificación obligatoria. No se conoce plenamente la carga de la enfermedad.
- La histoplasmosis no está integrada en los programas nacionales o internacionales contra la tuberculosis o la infección por el VIH.

Oportunidades

Diagnóstico

- Se está desarrollando la prueba en el punto de atención para el diagnóstico de histoplasmosis (prueba inmunocromatográfica).
- El plan estratégico de la OPS/OMS busca facilitar el registro de kits de reactivos nuevos.
- La OPS/OMS controla los precios y fomenta la participación de la industria.
- Elaboración de un programa de garantía de la calidad de laboratorio.

Tratamiento

- La OPS/OMS controla los precios y fomenta la participación de la industria.
- La OPS/OMS aumenta el acceso a la anfotericina B liposomal.
- Colaboración con la industria farmacéutica encaminada a aumentar el acceso a nuevos fármacos antimicóticos y estrategias de tratamiento.

Vigilancia

- Estudios de tamizaje en las poblaciones con diversos riesgos de contraer la histoplasmosis.
- Evaluar de qué manera las nuevas pruebas para el diagnóstico influyen en la incidencia y la mortalidad.
- Desarrollo de un sistema electrónico estandarizado de notificación de casos.
- Los viajeros que regresan o los inmigrantes de zonas endémicas conocidas, diagnosticados en los países de ingresos altos, pueden contribuir a la información sobre las zonas endémicas.
- Evaluación del riesgo ambiental de la histoplasmosis (trabajo, industria, agricultura y turismo).
- Fusión con otros programas (tuberculosis, VIH y enfermedades tropicales desatendidas) en el marco del plan estratégico de la OPS/OMS.
- Desarrollo de programas de promoción de la causa, capacitación y educación.

ANEXO 2. RESUMEN DE LAS VALORACIONES: PREGUNTAS PICO SOBRE POBLACIÓN, INTERVENCIÓN, COMPARACIÓN Y RESULTADO

	PICO 1	PICO 2A	PICO 2B	PICO 2C	PICO 3
Problema	En favor de esta opción	Sí	Probablemente no	Sí	Sí
Efectos deseables	En favor de esta opción	Moderados	Moderados	No se sabe	Moderados
Efectos indeseables	En favor de esta opción	Insignificantes	Insignificantes	Pequeños	Grandes
Valores	En favor de esta opción	Sin incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre o variabilidad importante	Incertidumbre o variabilidad posiblemente importante	Incertidumbre o variabilidad posiblemente importante
Balance entre los efectos	En favor de esta opción	Probablemente en favor de la intervención	Probablemente en favor de la intervención		Incertidumbre o variabilidad posiblemente importante
Aceptabilidad	En favor de esta opción	Sí	Sí	No sabe	Probablemente en favor de la intervención
Factibilidad	En favor de esta opción	Sí	Sí	Probablemente sí	Sí
Certeza de la evidencia	–	Baja	Ningún estudio incluido	Sí	Sí
Certeza de la evidencia sobre la precisión de prueba	Probablemente en favor de esta opción	–	–	Ningún estudio incluido	Muy baja
Certeza de la evidencia sobre los efectos de la prueba	Probablemente en favor de esta opción	–	–	–	–
Certeza de la evidencia sobre los efectos del tratamiento	Probablemente en favor de esta opción	–	–	–	–
Certeza de la evidencia sobre los resultados de la prueba y el tratamiento	Probablemente en favor de esta opción	–	–	–	–
Relación costo efectividad	Probablemente en favor de esta opción	–	–	–	–
Certeza de los efectos	Ni en favor de esta opción ni de otras opciones	–	–	–	–
Precisión de la prueba	En favor de esta opción	–	–	–	–

-: no procede; PICO: población, intervención, comparación y resultado. PICO 1. En las personas con infección por el VIH, ¿la prueba de detección de antígenos de *Histoplasma* comparada con las técnicas microbiológicas convencionales de diagnóstico se asocia con un aumento en el diagnóstico de histoplasmosis y una disminución de la mortalidad? PICO 2A. ¿Tiene la anfotericina B liposomal como tratamiento inicial contra la histoplasmosis diseminada progresiva grave o moderadamente grave una mejor eficacia y menor toxicidad que otros tratamientos antimicóticos? PICO 2B. ¿Existe una diferencia con respecto a la tasa de recaída de la histoplasmosis entre una duración de menos de 12 meses o de más de 12 meses del tratamiento antimicótico oral de mantenimiento contra la histoplasmosis diseminada progresiva en las personas con infección por el VIH? PICO 2C. ¿Es preferible el tratamiento antirretroviral temprano (menos de dos semanas) al tratamiento antirretroviral tardío (dos semanas o más) en las personas con infección por el VIH e histoplasmosis diseminada progresiva? PICO 3. ¿Cómo debe modificarse el tratamiento de la infección por el VIH o de la tuberculosis a fin de obtener resultados satisfactorios en las personas coinfectadas por la tuberculosis, el VIH y el *H. capsulatum*?

ANEXO 3 . REVISIÓN SISTEMÁTICA: DESEMPEÑO DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (PREGUNTA PICO 1)

Objetivos

Evaluar el desempeño analítico de las pruebas de laboratorio para diagnosticar la histoplasmosis diseminada progresiva en las personas con infección por el VIH.

Búsqueda de métodos

Métodos

Bases de datos: MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), resúmenes CAB (Ovid), Global Health (Ovid), Scopus, Biblioteca Cochrane, PubMed Central y LILACS.

Fecha de procesamiento: 20 de febrero del 2019 para los términos histoplasmosis, VIH y los términos de las pruebas diagnósticas evaluadas, incluidos sus sinónimos, en el título, el resumen, las palabras clave o los epígrafes temáticos. También se llevó a cabo una búsqueda más amplia en las mismas bases de datos para histoplasmosis y VIH y se adaptó un filtro de búsqueda de los métodos diagnósticos a partir de las estrategias de búsqueda recomendadas por la unidad de investigación de información en salud de la Universidad McMaster. Las búsquedas se limitaron a los estudios publicados en inglés, español y portugués.

Tipos de estudios: revisión sistemática

Los estudios estaban relacionados con la validación de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de histoplasmosis. Se excluyeron los que no se centraban en la aplicación humana o que consistían sobre todo en informes de casos, estudios clínicos, ambientales o epidemiológicos, o revisiones bibliográficas sin componente de validación.

De los estudios relacionados con la validación de las pruebas de laboratorio para diagnosticar la histoplasmosis, se excluyeron los estudios de personas sin infección por el VIH, los estudios de concordancia y aquellos sin un número claro de personas examinadas. Con el fin de conservar la precisión del estudio, no se incluyeron las referencias en el análisis cuando no incluían el cultivo o análisis histopatológicos para determinar los casos confirmados.

Análisis estadístico y síntesis de los datos: metanálisis

Se extrajeron los datos de los estudios seleccionados y se reconstruyeron las tablas 2×2 . Se realizó el metanálisis usando los códigos metandi y metan del programa STATA. Los datos se resumieron usando diagramas de tipo *forest plot* y curvas jerárquicas comunes de eficacia diagnóstica para el metanálisis.

Resultados principales

Se determinó que las pruebas de detección de antígenos de *Histoplasma* eran el método más exacto para diagnosticar la histoplasmosis diseminada progresiva en la infección avanzada por el VIH. Las pruebas moleculares parecen prometedoras para diagnosticar con precisión la histoplasmosis, pero la falta de consenso sobre las técnicas fue un factor limitante. Los cultivos mostraron una sensibilidad variable relacionada con el tipo de muestras y la manipulación en el laboratorio. Las pruebas para la detección de anticuerpos demostraron una especificidad alta, pero sensibilidad baja (19).

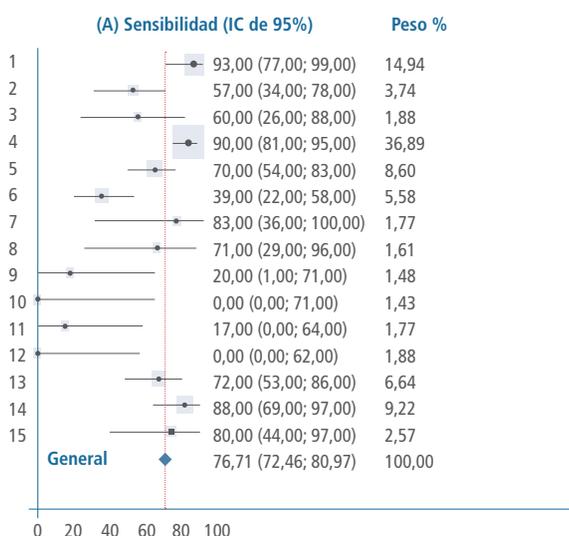
Conclusiones de los autores

Los resultados del metanálisis indicaron que las pruebas de laboratorio basadas en la detección de antígenos circulantes de *Histoplasma* ofrecen el mejor rendimiento analítico. Dado que la evidencia tiene un grado de certeza muy bajo, se recomiendan nuevas investigaciones prospectivas.

Rendimiento analítico de las pruebas

Figura 1. Metanálisis de la sensibilidad del rendimiento analítico de las pruebas de cultivo

Cultivo: sensibilidad 77% (sin datos para el cálculo de especificidad)



Resumen del estudio (referencia):

- Messina F, Argentina, blood culture [lysis centrifugation] (16)
- Oliveira F, Brazil, blood culture [lysis centrifugation] (17)
- Unis G, Brazil, conventional fungal media, respiratory samples (18)
- Bianchi M, Argentina, blood culture [lysis centrifugation] (19)
- Arechavala A, Argentina, conventional fungal media, multiple type samples (20)
- Zarabi C, USA, conventional fungal media, multiple type samples (21)*
- Zarabi C, USA, conventional fungal media, blood (21)*
- Zarabi C, USA, conventional fungal media, bone marrow (21)*
- Zarabi C, USA, conventional fungal media, tissue (21)*
- Zarabi C, USA, conventional fungal media, sputum (21)*
- Zarabi C, USA, conventional fungal media, lower respiratory samples (21)*
- Zarabi C, USA, conventional fungal media, body fluids (21)*
- Nightingale S, USA, conventional fungal media, blood (22)*
- Nightingale S, USA, conventional fungal media, blood + smear (22)*
- Nightingale S, USA, conventional fungal media, bone marrow (22)*

(* , +) Datos extraídos del mismo estudio

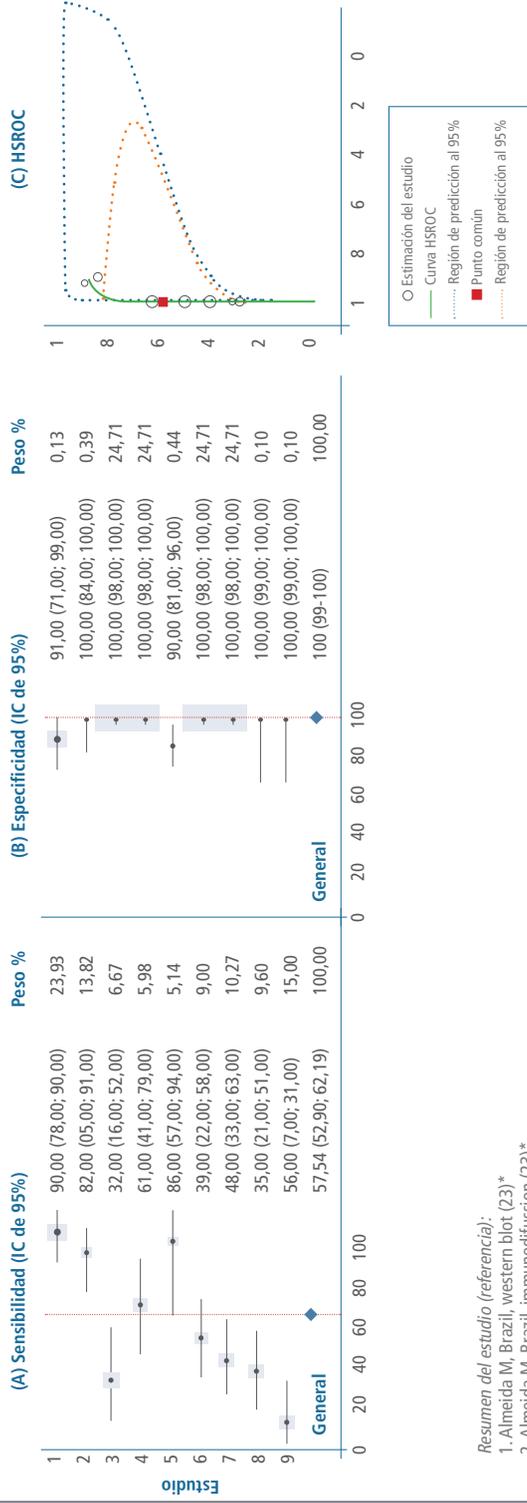
■ Peso del estudio

◆ Intervalo de confianza de 95% general (IC de 95%)

Fuente: Caceres et al. *J. Fungi* 2019, 5(3), 76 (19).

Figura 2. Metanálisis del rendimiento analítico de la prueba de detección de anticuerpos: (A) sensibilidad, (B) especificidad y (C) curva jerárquica común de eficiencia diagnóstica (HSROC)

Pruebas de detección de anticuerpos: sensibilidad 58% y especificidad 100%



(* , +, -, f, c) Datos extraídos del mismo estudio

■ Peso del estudio

◆ intervalo de confianza de 95% general (IC de 95%)

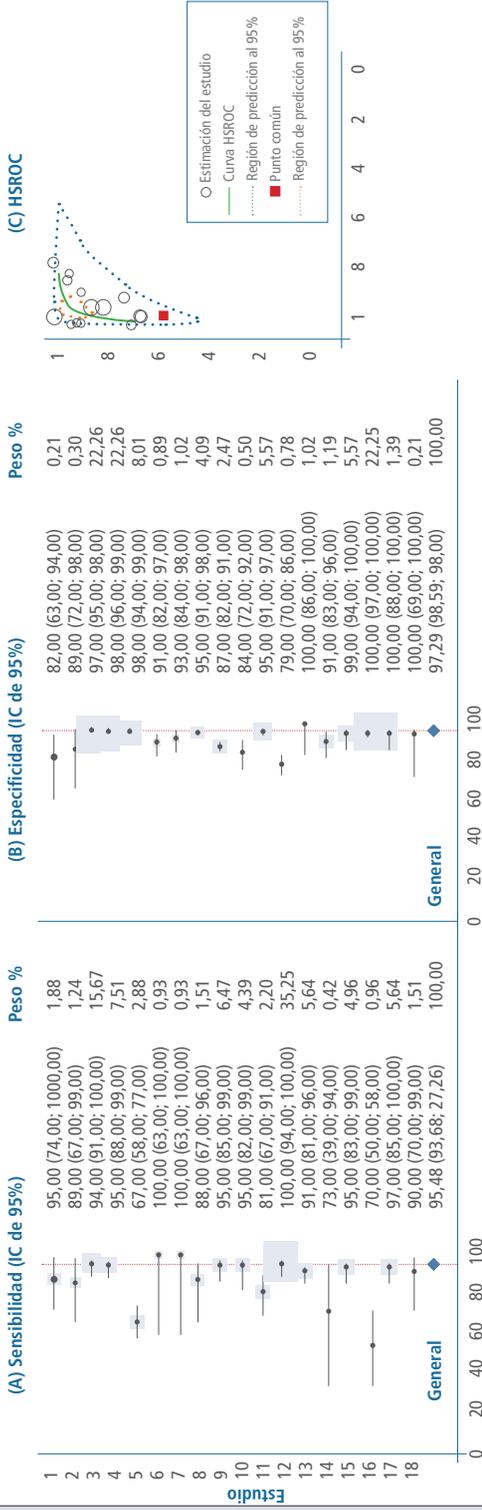
Fuente: Caceres et al. *J. Fungi* 2019, 5(3), 76 (19).

Resumen del estudio (referencia):

1. Almeida M, Brazil, western blot (23)*
2. Almeida M, Brazil, immunodiffusion (23)*
3. Caceres DH, Colombia, complement fixation (24)*
4. Caceres DH, Colombia, immunodiffusion (24)*
5. Guimarães A, Brazil, ELISA (25)
6. Scheel CM, Guatemala, complement fixation (26)E
7. Scheel CM, Guatemala, immunodiffusion (26)E
8. Negroni R, Argentina, counterimmunoelectrophoresis (27)E
9. Negroni R, Argentina, complement fixation (27)E

Figura 3. Metanálisis del rendimiento analítico de la prueba de detección de antígenos: (A) sensibilidad, (B) especificidad, (C) curva jerárquica común de eficacia diagnóstica (HSROC)

Pruebas de detección de antígenos: sensibilidad 95% y especificidad 97%



Resumen de estudio (referencia):

1. Caceres DH, Colombia quantitative LFA, serum (29)*
2. Caceres DH, Colombia quantitative LFA, serum (29)*
3. Caceres DH-Samayoa B, Colombia-Guatemala quantitative ELISA, urine (28)*
4. Caceres DH-Samayoa B, Colombia-Guatemala semi-quantitative ELISA, urine (28)*
5. Torres P, Mexico, semi-quantitative ELISA, urine (30)
6. Hoffman E, Brazil, semi-quantitative ELISA, urine (31)E

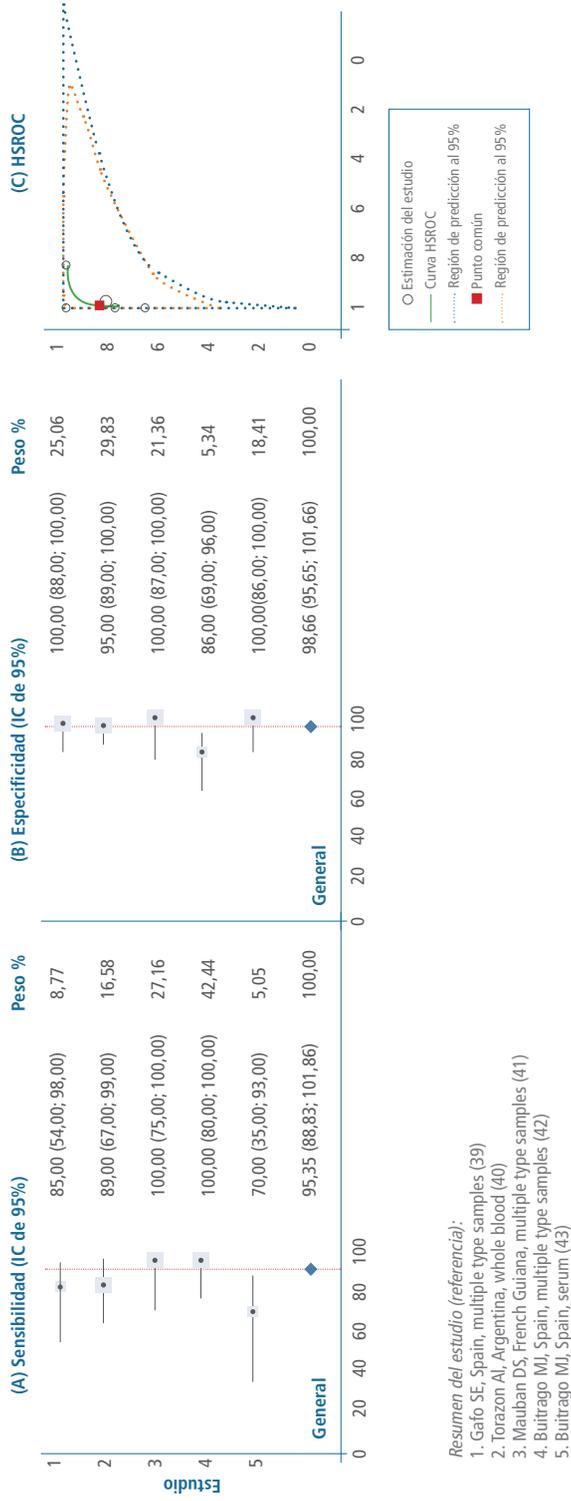
7. Hoffman E, Brazil, quantitative ELISA, urine (31)E
8. Caceres CH, Colombia, quantitative ELISA, urine (24)
9. Hage C, USA quantitative ELISA, urine (32)
10. Swartzentruber S, USA, quantitative ELISA, serum (33)
11. Scheed C, Guatemala, quantitative ELISA, urine (26)
12. Connolly P, USA, quantitative ELISA, urine (34)E
13. Connolly P, USA, quantitative ELISA, serum (34)E
14. Gomez, Colombia, quantitative ELISA, serum (35)
15. Durkin Mh, USA, semi-quantitative ELISA, urine (36)

16. Wheat LJ, USA, radioimmunoassay, bronchoalveolar lavage (37)
17. Wheat LJ, USA, radioimmunoassay, urine (38)
18. Wheat LJ, USA, radioimmunoassay, serum (38)

(* , +, E, G) Datos extraídos del mismo estudio
 ■ Peso del estudio
 ◆ Intervalo de confianza de 95% general (IC de 95%)
 Fuente: Caceres et al. *J. Fungi* 2019, 5(3), 76 (19).

Figura 4. Metanálisis del rendimiento analítico de las pruebas de detección de ADN (moleculares): (A) sensibilidad, (B) especificidad y (C) curva jerárquica común de eficacia diagnóstica (HSROC)

Pruebas de detección de ADN (moleculares): sensibilidad 95% y especificidad 99%



ANEXO 4 . PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA DETECCIÓN DE PACIENTES CON HISTOPLASMOSIS

Empresa/producto	Antígeno
IMMY/Clarus <i>Histoplasma</i> GM Inmunoensayo enzimático (Referencia HGM201)	Comercial: Etiqueta CE. Detección de antígenos en orina. Para uso exclusivo en investigación en Estados Unidos. La aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos está en curso https://www.immy.com/hgm
MiraVista/ELISA anticuerpo policlonal (código CPT: 87385)	Uso interno en un laboratorio de referencia: Indianápolis, IN, EUA. Detección de antígenos en orina, suero y otros líquidos corporales. https://miravistalabs.com/medical-fungal-infection-testing/antigen-detection/histoplasma-quantitative-eia-test
Molecular	
HOLOGIC/AccuProbe, prueba de identificación de cultivo de <i>Histoplasma capsulatum</i> (Referencia 102910)	Sistema de hibridación in situ para la identificación de cultivos. https://www.hologic.com/sites/default/files/package-insert/102962-IFU-PI_001.pdf
Cultivo	
Abbott/ISOLATOR™ (referencia 50C7)	Comercial: Sistema de lisis y centrifugación https://www.alere.com/en/home/product-details/isolator-10ml-microbial-tubes.html
BD/BACTECT™ Myco/F Lytic (Referencia 442288)	Comercial: Etiqueta CE. Sistema de lisis, sistema automático de incubación http://legacy.bd.com/ds/technicalCenter/inserts/PP162JAA(05).pdf
Anticuerpos	
IMMY/Kit para prueba de inmunodifusión de anticuerpos fúngicos (Referencia ID1001)	Comercial: Etiqueta CE http://www.immy.com/products/immunodiffusion-reagents-and-plates/#1473453177095-9d6fbd00-fc50
Meridian/Reactivos de inmunodifusión (Referencias 100201 y 100601)	Comercial: aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos https://www.meridianbioscience.com/human-condition/other/fungals/histoplasma-antigen-for-fungal-immunodiffusion
IMMY/Reactivos de fijación del complemento (Referencias H10150, H20110, H30150 y H40110)	Comercial: Etiqueta CE y de diagnóstico <i>in vitro</i> http://www.immy.com/complement-fixation-reagents/#1473453809831-e685dea0-e154
IMMY. LA- <i>Histoplasma</i> (Referencia HL1001)	Comercial: aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos y etiqueta CE. https://www.immy.com/latex
Gibson Bioscience. Serología fúngica	Comercial: Emblema de derivado autorizado de la ATCC. http://www.gibsonbioscience.com/GB-Products/Fungal-Serology/

ANEXO 5 . REVISIÓN SISTEMÁTICA: TRATAMIENTO DE LA HISTOPLASMOSIS (PREGUNTA PICO 2)

Resumen

Antecedentes

La histoplasmosis diseminada es una micosis grave que afecta a las personas con infección avanzada por el VIH. Los esquemas de tratamiento óptimo no están bien definidos.

Objetivos

Objetivo 1: Inducción. Comparar la eficacia y la toxicidad del tratamiento inicial con anfotericina B liposomal frente al tratamiento inicial con otros fármacos antimicóticos.

Objetivo 2: Mantenimiento. Comparar la eficacia y la toxicidad del tratamiento de mantenimiento con 12 meses de tratamiento antimicótico oral frente a duraciones más cortas.

Objetivo 3: Tratamiento antirretroviral. Comparar los resultados del inicio temprano frente al inicio diferido del tratamiento antirretroviral.

Métodos de búsqueda

Se realizó una búsqueda en el Registro Especializado del Grupo de Enfermedades Infecciosas Cochrane; el Registro Cochrane Central de los Ensayos Controlados (CENTRAL), publicados en la Biblioteca Cochrane; MEDLINE (PubMed, desde 1966 al presente); Embase (OVID, desde 1947 al presente); Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED, desde 1900), Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI-S, desde 1900) y BIOSIS Previews (desde 1926). También se examinaron la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la OMS (<https://www.who.int/ictrp/es/>), ClinicalTrials.gov y el registro ISRCTN (<https://www.isrctn.com/>) con el fin de encontrar los estudios en curso.

Criterios de selección

Se examinaron los estudios que evaluaban el uso de la anfotericina B liposomal y otros fármacos antimicóticos en el tratamiento de inducción; los que evaluaban la duración de los fármacos antimicóticos en el tratamiento de mantenimiento; y los que evaluaban el momento más oportuno para iniciar el tratamiento antirretroviral. Se incluyeron ensayos aleatorizados, ensayos con un solo grupo, estudios de cohortes prospectivos y estudios de cohortes con un solo grupo.

Recopilación y análisis de datos

Dos revisores evaluaron la admisibilidad y el riesgo de sesgo, extrajeron los datos y valoraron la certeza de la evidencia. Se utilizó la herramienta ROBINS I con el fin de evaluar el riesgo de sesgo en los estudios no aleatorizados. Se resumieron los resultados dicotómicos usando los riesgos relativos (RR).

Resultados principales

Se encontraron 17 estudios individuales, diez de los cuales podían fundamentar los objetivos de la revisión. Se encontró un ensayo aleatorizado que comparaba la anfotericina B liposomal con la anfotericina B desoxicolato. Comparada con la anfotericina B desoxicolato, la anfotericina B liposomal puede tener mayores tasas de éxito clínico (RR 1,46; intervalo de confianza de 95% (IC) 1,01 2,11; 80 participantes, un estudio; evidencia con un grado de certeza bajo) y tasas inferiores de nefrotoxicidad (RR 0,25; IC de 95% 0,09 0,67; 77 participantes, un estudio, evidencia con grado de certeza alta) (29).

Se encontró evidencia con un grado de certeza muy bajo para fundamentar las comparaciones entre las formas farmacéuticas de anfotericina B y los azoles en el tratamiento de inducción.

Se encontró evidencia con un grado de certeza muy bajo para documentar si es preferible un tratamiento antirretroviral temprano o diferido en la histoplasmosis diseminada.

Conclusiones de los autores

La anfotericina B liposomal parece ser preferible a la anfotericina B desoxicolato para tratar a las personas con infección por el VIH que presentan histoplasmosis diseminada en las zonas donde está disponible. Dado que existe evidencia con un grado de certeza muy bajo para fundamentar otras opciones de tratamiento, se recomiendan nuevas investigaciones prospectivas.

Antifotericina liposomal comparada con la anfotericina dexicolato en el tratamiento de inducción contra la histoplasmosis diseminada progresiva

Población: adultos con infección por el VIH e histoplasmosis diseminada progresiva

Entornos: zonas endémicas

Intervención: tratamiento de inducción con anfotericina B liposomal

Comparación: anfotericina B desoxicolato

Resultados	Riesgo basal comparativo ^a		Efecto relativo (IC de 95%)	Número de participantes (estudios)	Grado de certeza de la evidencia (GRADE)	Observaciones
	Riesgo asumido	Riesgo correspondiente				
	Anfotericina B desoxicolato	Anfotericina B liposomal				
Éxito clínico	560 por 1000	818 por 1000 (566 a 1000)	RR 1,46 (1,01-2,11)	80 (un estudio)	⊕⊕⊕⊕ BAJO Debido a la imprecisión ^c	La anfotericina B liposomal puede tener mayores tasas de éxito clínico que la anfotericina B desoxicolato.
Muerte	125 por 1000	19 por 1000 (3 a 173)	RR 0,15 (0,02-1,38)	77 (un estudio)	⊕⊕⊕⊕ BAJO Debido a la imprecisión ^d	El tratamiento con anfotericina B liposomal puede llevar a una mortalidad más baja que el tratamiento con anfotericina B desoxicolato.
Resultados de toxicidad: nefrotoxicidad	375 por 1000	94 por 1000 (34 a 251)	RR 0,25 (0,09-0,67)	77 (un estudio)	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ALTO	El tratamiento con anfotericina B liposomal puede alcanzar tasas inferiores de nefrotoxicidad que el tratamiento con anfotericina B desoxicolato. Esta observación está respaldada por los resultados de una revisión Cochrane que informa una evidencia con grado de certeza moderada ^b .
Resultados de toxicidad: interrupción de medicamentos	83 por 1000	19 por 1000 (2 a 198)	RR 0,23 (0,02-2,38)	77 (un estudio)	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJO Debido a la imprecisión y al riesgo de sesgo ^e	No se sabe si el tratamiento con anfotericina B liposomal da lugar a menos interrupciones del tratamiento que la anfotericina B desoxicolato.

^a La base del riesgo asumido (como la mediana del riesgo de los grupos de referencia en los diferentes estudios) se suministra en las notas a pie de página. El riesgo correspondiente (y su intervalo de confianza de 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC de 95%).
^b Botero-Aguirre JP, Restrepo-Hamid AM. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function. Cochrane Database Syst Rev 2015;(11):CD010481.
 IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Grados de la evidencia del grupo de trabajo GRADE.

Certeza alta: es muy poco probable que la investigación adicional modifique nuestra confianza en la estimación del efecto.

Certeza moderada: es probable que la investigación adicional tenga un impacto considerable sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.

Certeza baja: es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto considerable sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.

Certeza muy baja: estamos muy inseguros acerca de la estimación.

^c Disminuida por 2, debido a una imprecisión muy grave: el intervalo de confianza alcanza la línea de ausencia de efecto y se basa en muy pocos eventos (73 participantes, un ensayo aleatorizado).

^d Disminuido por 2, debido a una imprecisión muy grave: los intervalos de confianza son amplios y cruzan la línea de ausencia de efecto;

^e Disminuido por 1, debido a un riesgo de sesgo grave (debido a criterios de notificación poco claros) y por 2, debido a una imprecisión muy grave (los intervalos de confianza son amplios y cruzan la línea de ausencia de efecto).

ANEXO 6 . REVISIÓN SISTEMÁTICA: COINFECCIÓN POR HISTOPLASMOSIS Y TUBERCULOSIS (PREGUNTA PICO 3)

Objetivos

Evaluar la toxicidad de las estrategias disponibles de tratamiento de la coinfección por tuberculosis e histoplasmosis en las personas con infección por el VIH.

La base de la evidencia es limitada y por consiguiente se adaptaron nuestros objetivos como sigue:

- describir las interacciones medicamentosas reconocidas entre los tratamientos de primera línea contra la histoplasmosis, la tuberculosis y la infección por el VIH; y
- describir los enfoques clínicos a la infección por tuberculosis, histoplasmosis y el VIH

Métodos

Criterios para considerar la inclusión de estudios en esta revisión

Tipos de estudios

- Ensayos aleatorizados
- Ensayos comparativos cuasialeatorizados y ensayos comparativos no aleatorizados
- Estudios de cohortes prospectivos, incluidos los estudios de cohortes con un solo grupo
- Estudios de cohortes retrospectivos, incluidos los estudios de cohortes con un solo grupo
- Series de casos
- Informes de casos

Tipos de participantes

Niños, adolescentes y adultos con infección por el VIH e histoplasmosis diseminada progresiva y tuberculosis concomitantes.

Tipos de intervenciones

- Itraconazol con esquema contra la tuberculosis basado en la rifampicina
- Itraconazol con esquema contra la tuberculosis no basado en la rifampicina

Tipos de medidas de resultados

Resultados primarios

- Mortalidad por todas las causas
- Fracaso terapéutico de la infección por el VIH
- Fracaso terapéutico de la tuberculosis
- Fracaso terapéutico de la histoplasmosis

Resultados secundarios

- Eventos adversos graves
- Duración de la estadía hospitalaria

Métodos

Se elaboró una estrategia de búsqueda con la ayuda de Vittoria Lutje, especialista en información. Se buscaron las siguientes bases de datos: el Registro Especializado del Grupo de Enfermedades Infecciosas Cochrane; el Registro Cochrane Central de los Ensayos Controlados (CENTRAL), publicados en la Biblioteca Cochrane; MEDLINE (PubMed, desde 1966 al presente); Embase (OVID, desde 1947 al presente); Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED, desde 1900), Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI-S, desde 1900) y BIOSIS Previews (desde 1926), las tres en la plataforma Web of Science. También se examinaron la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la OMS (<https://www.who.int/ictrp/es/>), ClinicalTrials.gov y el registro ISRCTN (<https://www.isrctn.com/>) con el fin de encontrar los estudios en curso.

Una revisora (Marylou Murray) escogió los estudios a partir de los resultados de la búsqueda y extrajo los datos.

No se presentan los perfiles de evidencia GRADE, puesto que toda la evidencia presentada tiene un grado de certeza muy bajo debido al diseño de los estudios incluidos.

Resultados

Resultados de la búsqueda

Se encontraron solo dos estudios que podrían documentar directamente las preguntas PICO. Además, se comunican las interacciones medicamentosas anticipadas a partir de bases de datos establecidas, pero esto no representa una revisión farmacocinética.

Efectos de las intervenciones

Un estudio de cohortes retrospectivo (41) comparó los resultados de diferentes estrategias de tratamiento de la histoplasmosis diseminada en personas con tuberculosis e infección por el VIH concomitantes. Los autores no formulan observaciones sobre la elección de los medicamentos antirretrovirales.

Un informe de casos (40) indicó los resultados para una sola persona tratada con rifampicina e itraconazol.

Una persona del ensayo ACTG120 que recibía rifampicina por *Mycobacterium avium-intracellulare*, con concentraciones de itraconazol indetectables, falleció.

Estos efectos se resumen en el siguiente cuadro:

Estudio	Estrategia	Número de personas		Resultados
Agudelo et al. (41)	Itraconazol + RHZE	Al comienzo n = 10	Después del cambio n = 7	Pérdida durante el seguimiento: 1 de 7 Concentraciones de itraconazol detectables: 0 de 3 medidas Éxito del tratamiento: 4 de 6. Muerte: 1 de 6 Recaída (tuberculosis + histoplasmosis diseminada progresiva): 1 de 6.
	Itraconazol + quinolona + HZE	Al comienzo n = 4	Después del cambio n = 7	Pérdida durante el seguimiento: 1 de 7 Concentraciones de itraconazol detectables: 2 de 2 medidas Éxito del tratamiento: 4 de 5 (uno con cambio de RHZE por quinolona HZE debido a fracaso clínico).
Drayton et al. (40)	Itraconazol + RHZE	1		Concentraciones séricas indetectables de itraconazol durante la administración de rifampicina. La interrupción de R llevó a una mejoría de la histoplasmosis diseminada progresiva.

ANEXO 7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: RIFAMICINAS O MEDICAMENTOS ANTIMICÓTICOS FRENTE A LOS MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES

	Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa						Inhibidores de la transferencia de cadena de la integrasa			Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa			Inhibidores de la proteasa	
	TDF	FTC	3TC	AZT	ABC	DTG	RAL	EFV	NVP	LPV/r	ATV/r			
Rifampicina	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Interacción posible: la rifampicina disminuye las concentraciones de AZT	Interacción débil posible	La rifampicina disminuye las concentraciones de DTG; se recomienda ajustar la dosis	La rifampicina disminuye las concentraciones de RAL; se recomienda ajustar la dosis	Disminuye las concentraciones de EFV; no se recomienda ningún ajuste de la dosis	La administración concomitante está contraindicada debido a la disminución de las concentraciones de NVP	La rifampicina disminuye las concentraciones de LPV/r. Es posible ajustar la dosis, pero se asocia con toxicidad	La administración concomitante está contraindicada. La rifampicina disminuye las concentraciones de ATV/r			
Rifabutina	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Disminuye las concentraciones de rifabutina; se recomienda una mayor dosis de rifabutina	La NVP aumenta las concentraciones de rifabutina. Puede aparecer toxicidad en algunas personas	El LPV/r aumenta las concentraciones de rifabutina. Se recomienda disminuir la dosis de rifabutina y supervisar las concentraciones	El ATV/r aumenta las concentraciones de rifabutina. Se recomienda disminuir la dosis de rifabutina y supervisar las concentraciones			
Anfotericina B	Interacción posible: precaución debido a la nefrotoxicidad	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Interacción posible: vigilar la toxicidad	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista			

	Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa						Inhibidores de la transferencia de cadena de la integrasa			Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa			Inhibidores de la proteasa	
	TDF	FTC	3TC	AZT	ABC	DTG	RAL	EFV	NVP	LPV/r	ATV/r			
Fluconazol	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Interacción posible; vigilar la toxicidad	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Interacción posible; FCN aumenta las concentraciones de NVP	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista			
Itraconazol	Interacción posible, pero es poco probable un efecto clínicamente significativo	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Ninguna interacción prevista	Disminuye las concentraciones de itraconazol; no puede formular una recomendación de dosis	Disminuye las concentraciones de itraconazol; las recomendaciones de dosificación difieren	Aumenta las concentraciones de itraconazol	Aumenta las concentraciones de itraconazol y de ATV/r			
Anfotericina B														
Rifampicina	Ninguna interacción prevista											La rifampicina disminuye las concentraciones de fluconazol		
Rifabutin	Ninguna interacción prevista											El fluconazol aumenta las concentraciones de rifabutin; se recomienda supervisar las concentraciones		
	La rifampicina da lugar a concentraciones subterapéuticas de itraconazol											La rifabutin puede disminuir las concentraciones de itraconazol; el itraconazol puede aumentar las concentraciones de rifabutin; se recomienda supervisar las concentraciones		

Fuentes: <http://www.hiv-druginteractions.org> y <http://new.antifungalinteractions.com>

REFERENCIAS

1. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida. Datos 2019. Ginebra: ONUSIDA; 2019. Se puede consultar en: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data>. Consultado el 12 de marzo del 2020.
2. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas, 2018. Washington, D.C.: OPS; 2018. Se puede consultar en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/49510>. Consultado el 12 de marzo del 2020).
3. Organización Mundial de la Salud. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Ginebra: OMS; 2017. Se puede consultar en: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en>. Consultado el 12 de marzo del 2020.
4. 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.
5. Calderon EJ, de Armas Y, Panizo MM, Wissmann G. Pneumocystis jirovecii pneumonia in Latin America. A public health problem? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:565–70.
6. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17:873–81.
7. Neglected Histoplasmosis in Latin America Group. Disseminated histoplasmosis in Central and South America, the invisible elephant: the lethal blind spot of international health organizations. *AIDS* 2016;30:167–70.
8. Bahr NC, Antinori S, Wheat LJ, Sarosi GA. Histoplasmosis infections worldwide: thinking outside of the Ohio River valley. *Curr Trop Med Rep* 2015;2:70–80.
9. Adenis A, Nacher M, Hanf M, Basurko C, Dufour J, Huber F, et al. Tuberculosis and histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected patients: a comparative study. *Am J Trop Med Hyg* 2014;90:216–23.
10. Hage CA, Azar MM, Bahr N, Loyd J, Wheat LJ. Histoplasmosis: up-to-date evidence-based approach to diagnosis and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:729–45.
11. Pasqualotto AC, Quieroz-Telles F. Histoplasmosis dethrones tuberculosis in Latin America. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1058–60.
12. Caceres DH, Valdes A. Histoplasmosis and tuberculosis co-occurrence in people with advanced HIV. *J Fungi (Basilea)* 2019;5.
13. Organización Mundial de la Salud. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Ginebra: OMS; 2018. Se puede consultar en: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/cryptococcal-disease/en>. Consultado el 12 de marzo del 2020.

14. Organización Mundial de la Salud. Second WHO model list of essential in vitro diagnostics. Ginebra: OMS; 2019. Se puede consultar en: https://www.who.int/medical_devices/publications/Standalone_document_v8.pdf?ua=1. Consultado el 12 de marzo del 2020.
15. Organización Mundial de la Salud. WHO model list of essential medicines. Ginebra: OMS; 2019. Se puede consultar en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>. Consultado el 12 de marzo del 2020.
16. Azar MM, Hage CA. Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis. *Clin Chest Med* 2017;38(3):403–15.
17. 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.
18. Caceres DH, Zuluaga A, Arango-Bustamante K, de Bedout C, Tobon AM, Restrepo A, et al. Implementation of a training course increased the diagnosis of histoplasmosis in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 2015;93:662–7.
19. 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 (Basilea)* 2019;5.
20. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813–21.
21. Bansal N, Sethuraman N, Gopalakrishnan R, Ramasubramanian V, Kumar DS, Nambi PS, et al. Can urinary *histoplasma* antigen test improve the diagnosis of histoplasmosis in a tuberculosis endemic region? *Mycoses* 2019;62:505–7.
22. Falci DR, Monteiro AA, Braz Caurio CF, Magalhaes TCO, Xavier MO, Basso RP, et al. Histoplasmosis, an underdiagnosed disease affecting people living with HIV/AIDS in Brazil: results of a multicenter prospective cohort study using both classical mycology tests and *histoplasma* urine antigen detection. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofz073.
23. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:361–74.
24. 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.
25. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007;45:807–25.
26. Murphy RA, Gounder L, Manzini TC, Ramdial PK, Castilla C, Moosa MY. Challenges in the management of disseminated progressive histoplasmosis in human immunodeficiency virus–infected patients in resource-limited settings. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv025.
27. Damasceno LS, Ramos AN Jr, Alencar CH, Goncalves 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.

28. Myint T, Anderson AM, Sanchez A, Farabi A, Hage C, Baddley JW, et al. Histoplasmosis in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS): multicenter study of outcomes and factors associated with relapse. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:11–8.
29. 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>
30. 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.
31. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. *Am J Med* 1995;98:336–42.
32. Drew RH. Pharmacotherapy of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Pharmacother* 1993;27:1510–8.
33. Norris S, Wheat J, McKinsey D, Lancaster D, Katz B, Black J, et al. Prevention of relapse of histoplasmosis with fluconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1994;96:504–8.
34. Sharkey-Mathis PK, Velez J, Fetchick R, Graybill JR. Histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): treatment with itraconazole and fluconazole. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:809–19.
35. 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.
36. Organización Mundial de la Salud. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Ginebra: OMS; 2019. Se puede consultar en: <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-update-2019-policy/en>. Consultado el 12 de marzo del 2020.
37. Negroni R, Messina F, Arechavala A, Santiso G, Bianchi M. [Efficacy of the treatment and secondary antifungal prophylaxis in AIDS-related histoplasmosis. Experience at the Francisco J. Muniz Infectious Diseases Hospital in Buenos Aires]. *Rev Iberoam Micol* 2017;34:94–8.
38. 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 HIV: a 20-year case series and literature review. *Clin Infect Dis* 2020;70:643–52.
39. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009;4:e5575.
40. Drayton J, Dickinson G, Rinaldi MG. Coadministration of rifampin and itraconazole leads to undetectable levels of serum itraconazole. *Clin Infect Dis* 1994;18:266.
41. 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.

42. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:24–34.
43. Bellmann R, Smuszkievicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection* 2017;45:737–79.
44. Bahr NC, Rolfes MA, Musubire A, Nabeta H, Williams DA, Rhein J, et al. Standardized electrolyte supplementation and fluid management improves survival during amphotericin therapy for cryptococcal meningitis in resource-limited settings. *Open Forum Infect Dis* 2014;1:ofu070.
45. Dismukes WE, Bradsher RW Jr, Cloud GC, Kauffman CA, Chapman SW, George RB, et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med* 1992;93:489–97.
46. Lestner JM, Roberts SA, Moore CB, Howard SJ, Denning DW, Hope WW. Toxicodynamics of itraconazole: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 2009;49:928–30.
47. Caceres DH, Tobón Á M, Restrepo Á, Chiller T, Gómez BL. The important role of co-infections in patients with AIDS and progressive disseminated histoplasmosis (PDH): a cohort from Colombia. *Med Mycol Case Rep* 2018;19:41–4.
48. Caceres DH, Scheel CM, Tobon 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.
49. Caceres DH, Gomez BL, Tobon AM, Chiller TM, Lindsley MD. Evaluation of a *Histoplasma* antigen lateral flow assay for the rapid diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in Colombian patients with AIDS. *Mycoses* 2020;63:139–44.
50. Organización Mundial de la Salud. Guidelines for declaration of interests (WHO experts). Ginebra: OMS; 2017. Se puede consultar en: http://www.who.int/medicines/news/2017/Guidelines_for_Declaration_of_Interests_WHO_Experts_51b2CRD.pdf. Consultado el 12 de marzo del 2020.
51. Organización Mundial de la Salud. Manual para la elaboración de directrices. Ginebra: OMS; 2015. Se puede consultar en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254669>. Consultado el 12 de marzo del 2020.
52. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006–12.
53. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
54. Caceres DH, Adenis A, de Souza JVB, Gomez BL, Cruz KS, Pasqualotto AC et al. The Manaus Declaration: current situation of histoplasmosis in the Americas, Report of the II Regional Meeting of the International Histoplasmosis Advocacy Group. *Curr Fungal Infect Rep* 2019;13:244–9.

Para más información, contactar:

525 23rd Street N.W.
Washington, D.C. 20037
Estados Unidos de América

www.paho.org

ISBN 978-92-7-532248-2

