



GUÍAS COMENTADAS. OPS- OMS.

Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminadas en las personas que viven con VIH.

Dra. Elisa Cabeza

Abril 2020.



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminadas en las personas que viven con VIH.

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 OPS: 978-92-75-32249-9 (PDF).

GUÍAS COMENTADAS. OPS- OMS.

Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminadas en las personas que viven con VIH.

Guías comentadas. OPS- OMS. Abril 2020. Dra. Elisa Cabeza.

Asistente Cátedra Enfermedades Infecciosas. Asistente Departamento de Parasitología y micología. Grupo de estudio de infecciones fúngicas Humanas, Facultad de Medicina.

Introducción

El aumento de la accesibilidad a las pruebas diagnósticas y a la terapia antiretroviral (TARV) ha dado lugar a una disminución a nivel mundial de 33% de la mortalidad asociada a la infección por VIH entre el 2010 y el 2018. Sin embargo, 770 000 personas murieron por causas relacionadas con el VIH en el 2018 (1).

Las histoplasmosis es una infección fúngica sistémica causada por *Histoplasma capsulatum*, endémica en algunas zonas de las Américas y particularmente importante en la cuenca del Río de la Plata (2).

Si bien *Histoplasma capsulatum* es un patógeno primario, asistimos con mayor frecuencia su reactivación en pacientes con inmunidad derrumbada, especialmente en personas que viven con VIH. En estos pacientes la sintomatología de esta micosis es inespecífica y frecuentemente confundida con la tuberculosis diseminada, así como otras micobacteriosis diseminadas, lo cual complica su diagnóstico

y tratamiento (2-4).

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 VIH/SIDA cada año en nuestra región. Según estimaciones recientes, en comparación con la tuberculosis, la carga de la histoplasmosis es equivalente en cuanto a la incidencia y presenta mayor mortalidad en las personas con infección por el VIH en América Latina (4).

Los objetivos de esta guía fueron proporcionar 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.

1. Diagnóstico de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH:

La confirmación diagnóstica de la histoplasmosis se basa en pruebas convencionales de laboratorio, como son el cultivo, la histopatología y las tinciones especiales (5,6). Estas pruebas presentan limitaciones importantes, especialmente la necesidad de una infraestructura de laboratorio que permita la manipulación de las muestras clínicas de forma segura (nivel 3 de bioseguridad) y que cuente con personal capacitado y con experiencia en micología médica. A esto se suman las propias dificultades de las técnicas y los plazos extensos que requieren los cultivos micológicos (5-7).

a. Entre quienes se plantea el probable diagnóstico de histoplasmosis, se

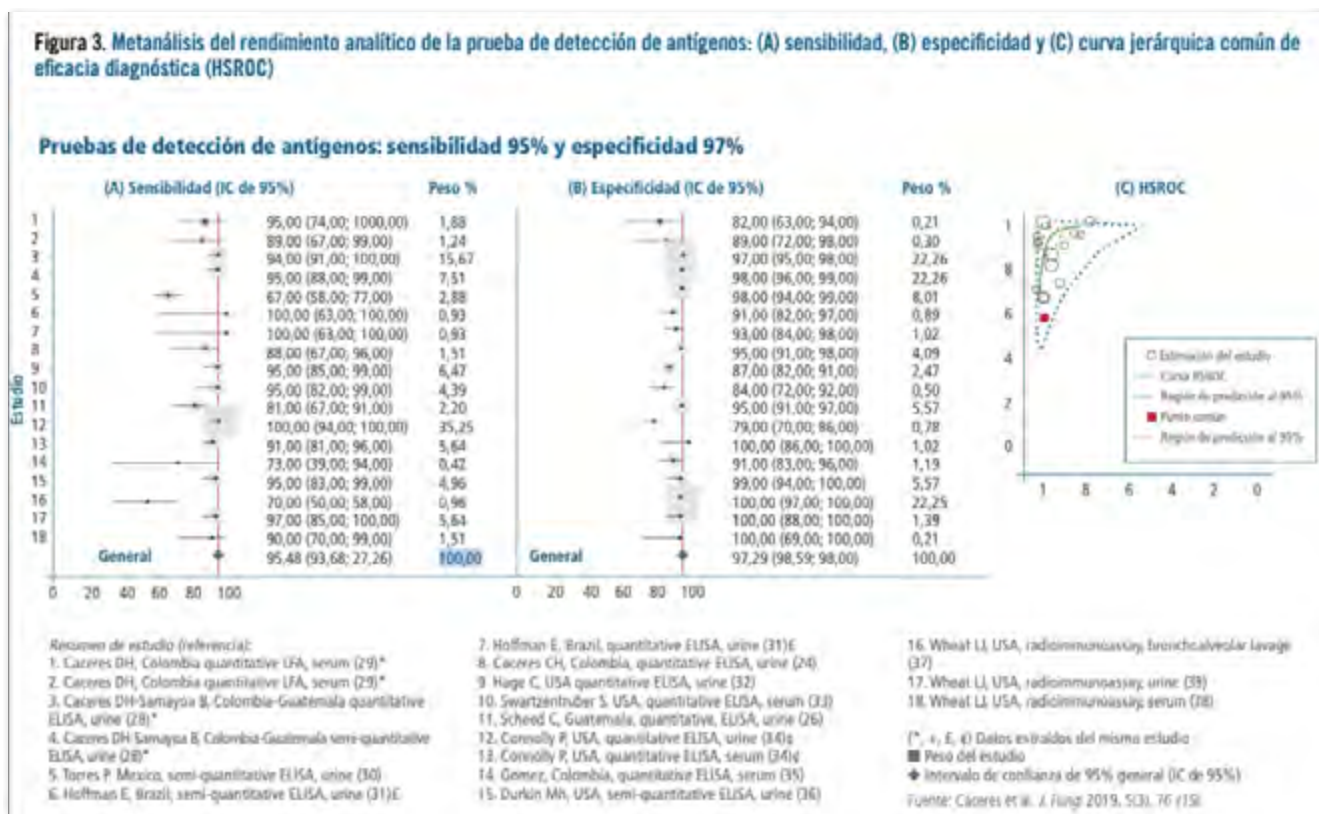
recomienda el diagnóstico mediante la detección de antígenos circulantes de *Histoplasma capsulatum*.

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia disponible, para comparar la precisión diagnóstica de los diferentes métodos diagnóstico en la histoplasmosis con presentación diseminada (8,9). Es así que esta revisión desprende que las pruebas de detección de antígenos ofrecen el rendimiento analítico más alto en el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada en personas infectadas por el VIH. Estas pruebas demostraron tener una sensibilidad del 95% y una especificidad del 97%. Estas pruebas se comercializan como kits, lo que permite su reproducibilidad entre

laboratorios. Además, se destaca, que el nivel de bioseguridad es menor al utilizar estos kit, requiriendo laboratorios con nivel de bioseguridad 1 y 2.

En los lugares donde se ha introducido la prueba de detección de antígenos, el número de casos diagnosticados aumentó de mane-

ra significativa, lo cual ofrece evidencia sobre su mejor desempeño analítico con respecto a las técnicas convencionales. (5, 10-12). Esto sumado a la facilidad, velocidad y por tratarse de una prueba no invasiva, ha acertado los tiempos diagnósticos, y con ello ha reducido la mortalidad asociada a la histoplasmosis (7, 10-12).



Extraído de Cáceres 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.

b. Las pruebas de detección de anticuerpos se desaconsejan dada la mal performance en estos pacientes, demostrando una sensibilidad muy baja.

c. 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, así como la poca accesibilidad de los kits comerciales dificultan la implementación de este tipo de pruebas (8).

d. Si bien el cultivo micológico es el patrón oro en el diagnóstico, el desarrollo de colonias compatibles con *Histoplasma spp* no acompaña lo tiempos clínicos de la mayoría de los pacientes.

Las pruebas de detección de antígenos de *Histoplasma spp*, se prefieren por su excelente performance diagnóstica, facilidad, reproducibilidad, rapidez, y por tratarse de pruebas no invasivas

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

a. Tratamiento de inducción

- » Histoplasmosis 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
- » 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.

Se incluyeron en la revisión cuatro estudios disponibles, incluido un ensayo clínico aleatorizado (ECA), 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. Este ECA demostró que las personas tratadas con anfotericina B liposomal vs las que recibían desoxicolato, 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%) (13, 14).

En la histoplasmosis no grave, el fluconazol

fue inferior al itraconazol. A su vez todos los triazoles fueron inferiores a los polienos en eficacia. (15, 16) Sin embargo no existen ECA que comparen las formulaciones de anfotericina B con los triazoles (17).

b. Tratamiento de mantenimiento

- » Itraconazol en dosis de 200 mg dos veces al día durante 12 meses. Se puede considerar una duración del tratamiento inferior a 12 meses cuando la persona está clínicamente estable, recibe TARV, con CV indetectable y CD4 por encima de 200/mm³.
- » Se puede acortar el tratamiento de mantenimiento, en base a las condiciones previamente mencionadas, a un mínimo de 6 meses, en pacientes que tienen una buena red de contención y que el control clínico y con analítica de laboratorio sea posible al menos durante el primer año.

Esta recomendación se basa en que después la inducción eficaz, las tasas de recaída pueden llegar a ser de hasta 90% si no se recibe terapia de mantenimiento (17). Las recaídas ocurren con mayor frecuencia de 6 a 18 meses después de haberse discontinuado el tratamiento de inducción (18).

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.

En la revisión sistemática se compararon los resultados del inicio temprano frente al inicio tardío de la TARV.

En un ECA, que incluyó 282 participantes, solo en 10 presentaban infección por VIH e histoplasmosis diseminada (diagnóstico presuntivo o confirmado) (19). En el día 30, 1 de 7 personas del grupo que inició precozmente presentó síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) y ningún paciente de los 3 incluidos en inicio tardío. En base a esta

evidencia limitada, se desconocen los resultados con respecto a la eficacia y toxicidad del inicio temprano frente al inicio tardío de la TARV (20).

La recomendación de esta guía, se basa en el riesgo mayor de morir por otra infección oportunista cuando se posterga el TARV y la baja incidencia de SIRI, frente a la morbi mortalidad asociadas que tiene el SIRI en personas que viven con VIH y presentan histoplas-

mosis. El SIRI parece ser poco frecuente en las personas con histoplasmosis diseminada después de iniciar el tratamiento antirretroviral (21). El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado con la histoplasmosis es raro y ocurre en cerca de 0,74 casos por cada 1000 personas/año, en las personas con infección por el VIH. En general, este síndrome se presenta una mediana de 60 días después del inicio del tratamiento antirretroviral (19).

4. Tratamiento de la tuberculosis en las personas co-infectadas por la tuberculosis, el VIH y la histoplasmosis:

Según las características epidemiológicas locales, la co infección tuberculosa con histoplasmosis puede ser frecuente en las personas con infección por el VIH (8%-38%) y durante la investigación diagnóstica se deben buscar activamente ambas etiologías (22).

Existen dificultades vinculadas al tratamiento cuando existe co infección, en concreto la rifampicina provoca disminuciones de la concentración de itraconazol, que pueden llevar a un tratamiento ineficaz de la histoplasmosis (23). Concomitantemente debemos prestar especial atención a las interacciones del tratamiento antituberculoso, el tratamiento de la histoplasmosis y la TARV.

Debido a la posible disminución de las concentraciones de itraconazol relacionada con algunos tipos de fármacos antirretrovirales y de la rifampicina, se sugiere:

- » Dosificar la concentración de itraconazol
- » Considerar prolongar la duración del tratamiento de inducción con anfotericina B
- » Administrar ciclos una vez por semana de anfotericina B
- » Aumentar la dosis de Itraconazol
- » Preferir fármacos antirretrovirales que no

presenten interacciones frente a la terapia antituberculosa ni al itraconazol. Evitar los inhibidores de la proteasa.

- » Considerar el uso de otros azoles para el tratamiento de la histoplasmosis: posaconazol o voriconazol.
- » Considerar sustituir la rifampicina por la rifabutina, en casos en los cuales no pueda dosificar el itraconazol, no sea posible prolongar la inducción con Anfotericina B y no tenga acceso a otros azoles.

En cuanto a las reacciones adversas vinculadas al tratamiento a largo plazo con itraconazol, las más frecuentes son náuseas y vómitos, erupción cutánea y edema pedio (16, 24, 27). Una limitación importante al uso del itraconazol es la biodisponibilidad variable; por esto se recomienda vigilar las concentraciones séricas de itraconazol en la histoplasmosis diseminada (25).

- » El itraconazol se deberá dosificar, cuanto esté disponible, después de dos semanas de tratamiento. El objetivo de la concentración terapéutica es entre 1 µg/ml y 2 µg/ml (26).

Efectos adversos vinculados al Itraconazol (16, 24, 27)

Efectos adversos vinculados al itraconazol	Frecuentes a dosis habituales	Frecuentes a dosis elevadas	Infrecuentes
Intolerancia digestiva	+		
Erupción cutánea	+		
Edema de pies		+	
Toxicidad hepática	+		
Toxicidad medular	+		
Hipotensión arterial			+
Hipopotasemia		+	
Cefalea		+	

Interacciones medicamentosas frecuentes con el Itraconazol (26,27).

Fármacos con los que interacciona itraconazol	Diminuye los niveles de itraconazol	Aumenta los niveles de itraconazol	El itraconazol aumenta sus niveles
Rifabutina	X		
Rifampicina	XX		
Ritonavir	XX		
Carbamacepina	XXX		
Fenitoína	X		
Barbitúricos de acción prolongada	X		
Cimetidina		X	
Omeprazol		X	
Cisaprida			XXX
Ciclosporina			XX
Sirolimus			XX
Tacrolimus			XX
Benzodiazepinas			X
Prednisona			X
Bloqueadores del Calcio			X
Warfarina			X
Sulfonilureas			X

(X): Posible asociación con monitorización de niveles

(XX): Posible asociación con ajuste de dosis y monitorización de niveles del itraconazol y el otro fármaco implicado.

(XXX): Asociación contraindicada.

Bibliografía

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 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.
3. 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.
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. 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.
6. Azar MM, Hage CA. Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis. *Clin Chest Med* 2017;38(3):403–15.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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>
15. 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.
16. 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.
 17. Drew RH. Pharmacotherapy of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Pharmacother* 1993;27:1510–8.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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>.
 21. 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.
 22. Caceres DH, Valdes A. Histoplasmosis and tuberculosis co-occurrence in people with advanced HIV. *J Fungi (Basilea)* 2019;5.
 23. Drayton J, Dickinson G, Rinaldi MG. Coadministration of rifampin and itraconazole leads to undetectable levels of serum itraconazole. *Clin Infect Dis* 1994;18:266.
 24. 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.
 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. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:24–34.
 27. Catalán M y Montejó JC. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 39-49



Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina



Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"
Piso 16. Av. Italia, S/N.
Montevideo, 11600. Uruguay.



clinfec@fmed.edu.uy



+598 2 4876981



@Infectologia_uy



/infectologia.edu.uy



www.infectologia.edu.uy