

Histoplasmosis: claves para el manejo

Antonio Camiro Zúñiga



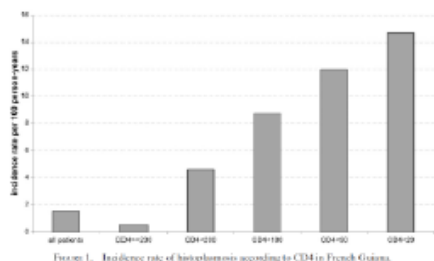
Simposio Regional

Comunidad y ciencia unidas para la eliminación de la epidemia de VIH en América Latina

Distribución y población en riesgo

Principales factores de riesgo

- Vivir en zona hiperendémica
- Exposición a tierra/polvo contaminado
- Nivel de inmunosupresión



*As the CD4 count decreased
histo incidence increased !*

Nacher et al. AJTMH. 2013

Predictores de mortalidad

- Síndrome hemofagocítico
- HFS > 5, SOFA > 11 (falla orgánica)
- Retraso a inicio de tratamiento

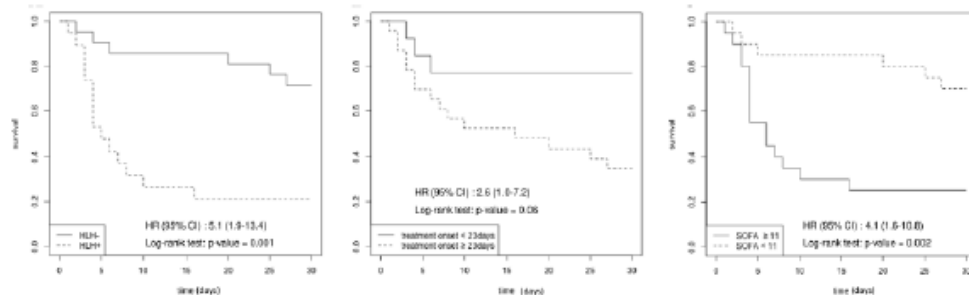


Fig. 2 Kaplan-Meier survival estimates according to the presence or not of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH, **A**), time from symptom onset to treatment (more or less than 23 days, **B**), and severity on ICU admission (Sequential Organ Failure Assessment [SOFA] score below vs above or equal 11, **C**)

Camous & al. Ann. Intensive Care, 2023



Ashraf & al., Mycopathol, 2020

En quien buscar histoplasmosis diseminada

Personas con VIH y:

Sintomas consuntivos

Fiebre de evolución subaguda

Tos de evolución subaguda
(disnea, patrón miliar)

Diarrea, dolor abdominal

Linfadenopatías

Hepatoesplenomegalia

Lesiones dermatológicas

Citopenias +/- LDH y transaminasas ↑↑

CUALQUIERA CON <200 CD4



Tamizaje y diagnóstico

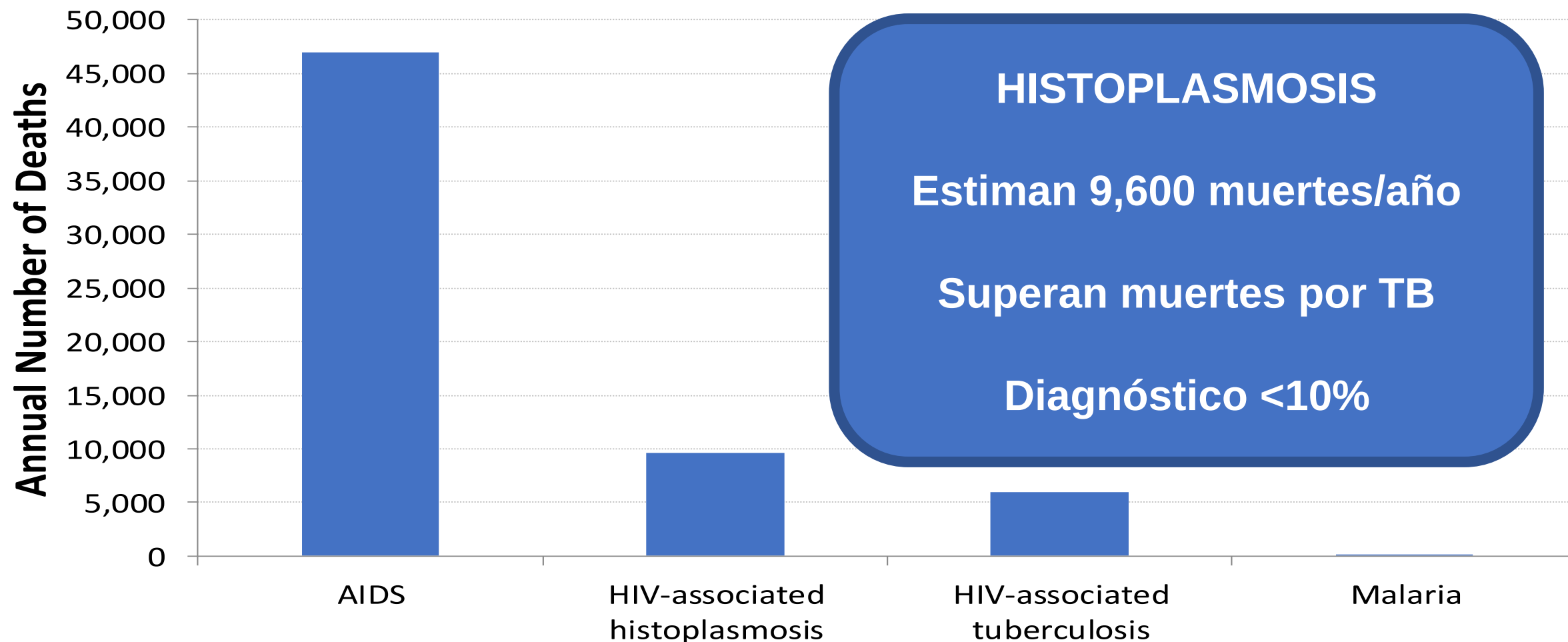
Brecha diagnóstica – principal barrera

Disseminated histoplasmosis in Central and South America, the invisible elephant: the lethal blind spot of international health organizations

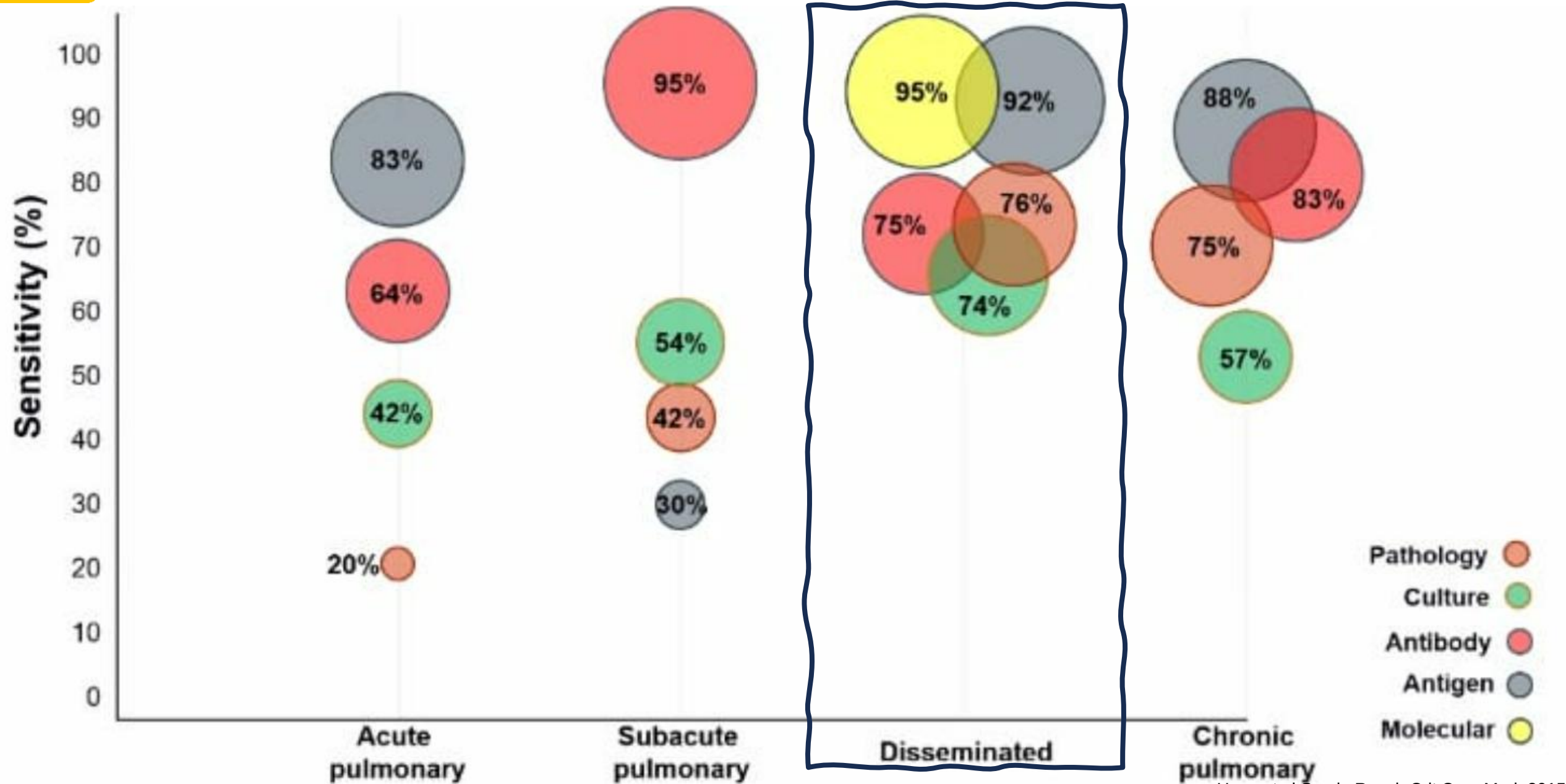
The neglected histoplasmosis in Latin America Group

AIDS 2016, 30:167–170

**Estimated number of Deaths per year
for different major infectious diseases in Latin America**



Rendimiento de pruebas diagnósticas



N= 144 pacientes VIH

Hombres: 72%, edad
(mediana): 39 años.

Mediana CD4⁺: 24
cel/ μ L (IQR 3-32)

PREVALENCIA:

15%

**Histoplasma galactomannan* EIA (HGM-EIA)

Automated methodology: EVOLIS Twin Plus System (BIORAD®).

Patients/ Test	UAgHc*	Blood Culture	HP/ microscopy	Blood RT-PCR	Serology
1	POSITIVE	POSITIVE	-	POSITIVE	-
2	POSITIVE	-	-	POSITIVE	UR
3	POSITIVE	-	POSITIVE	-	-
4	POSITIVE	-	-	POSITIVE	-
5	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	-
6	POSITIVE	POSITIVE	-	POSITIVE	-
7	POSITIVE	POSITIVE	-	POSITIVE	-
8	POSITIVE	-	POSITIVE	-	-
9	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	-	-
10	POSITIVE	POSITIVE	-	POSITIVE	POSITIVE
11	POSITIVE	-	POSITIVE	POSITIVE	-
12	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	-	-
13	POSITIVE	POSITIVE	-	POSITIVE	-
14	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	-	-
15	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	-	-
16	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	-	-
17	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	-	-
18	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	-
19	POSITIVE	-	-	-	-
20	POSITIVE	POSITIVE	-	-	-
21	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE	-

-Claudia Frola, Buenos Aires, Argentina-

UR: unrealized

Presentaciones de HUAg



Sensitivity

98%

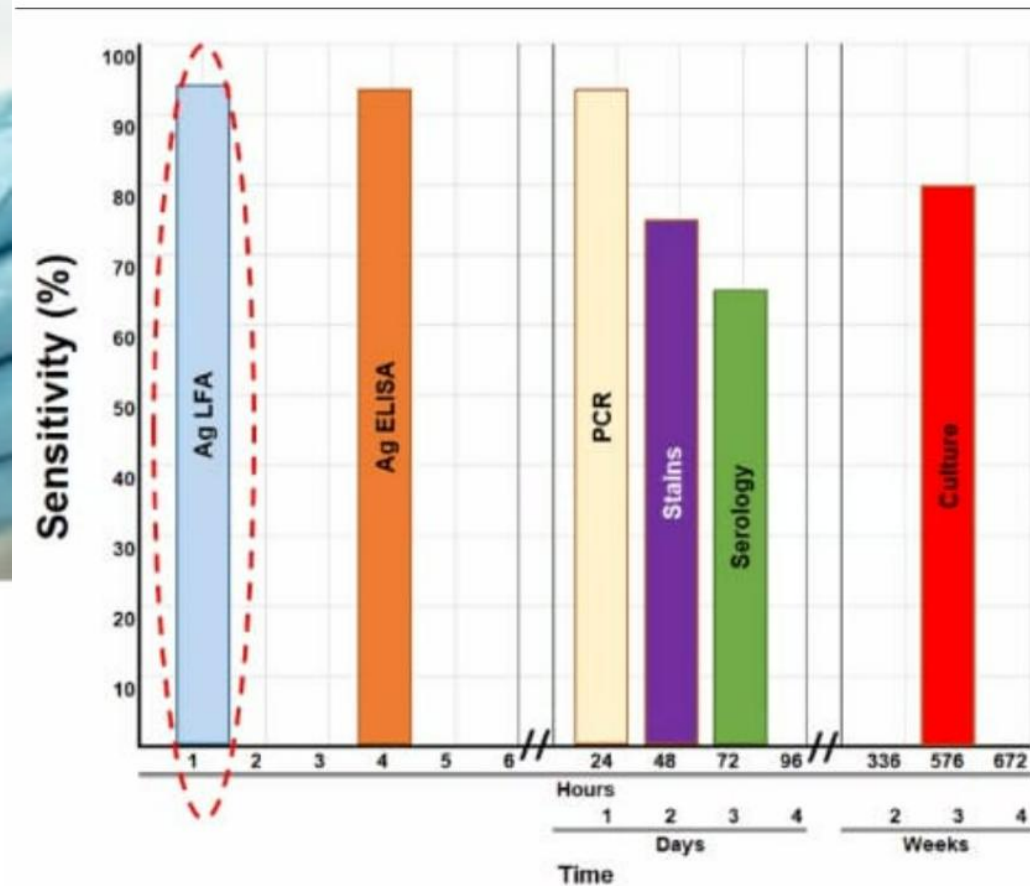
Specificity

97%

Cáceres DH et al. J Clin Microbiol. 2018

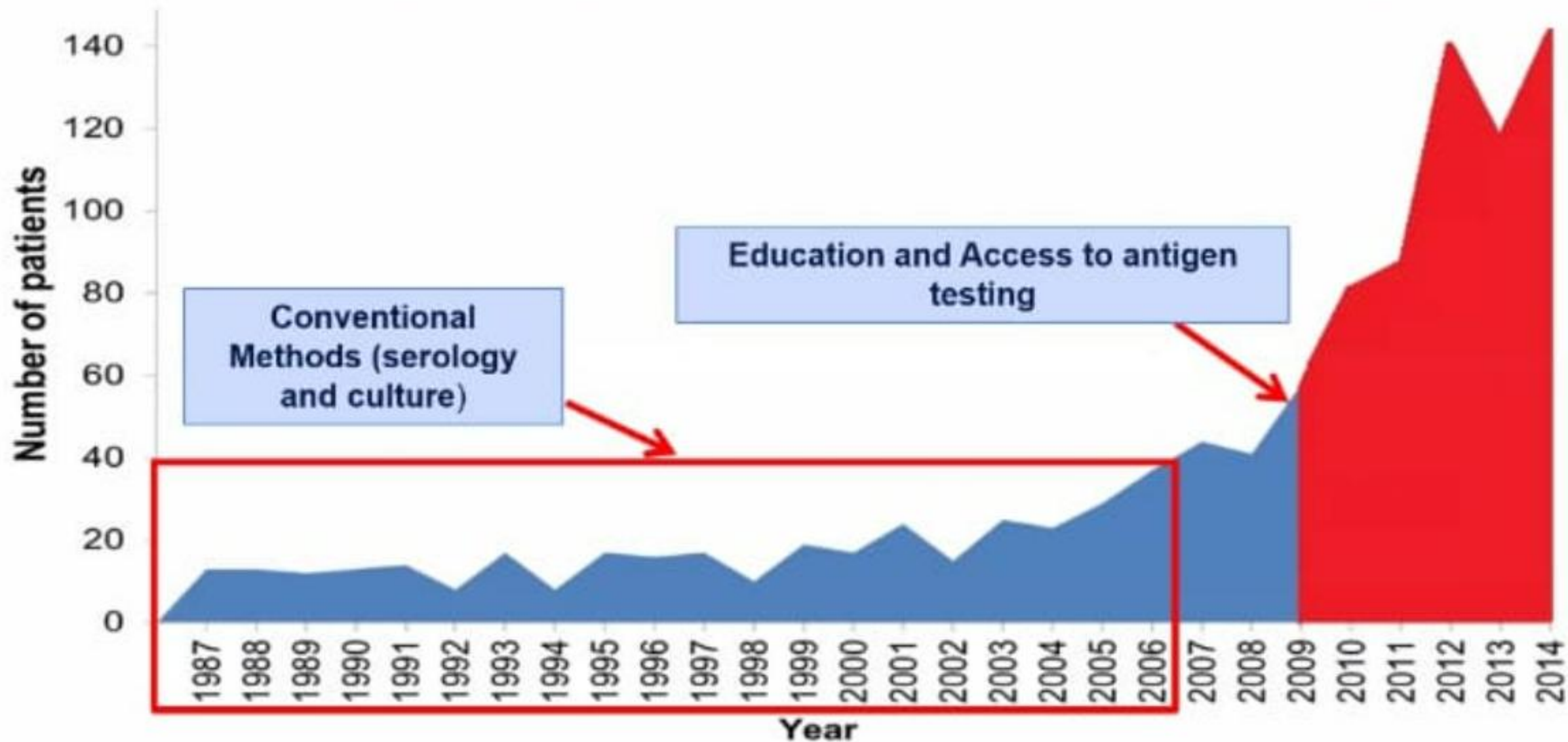


Sensibilidad y
especificidad
mayor al 90%



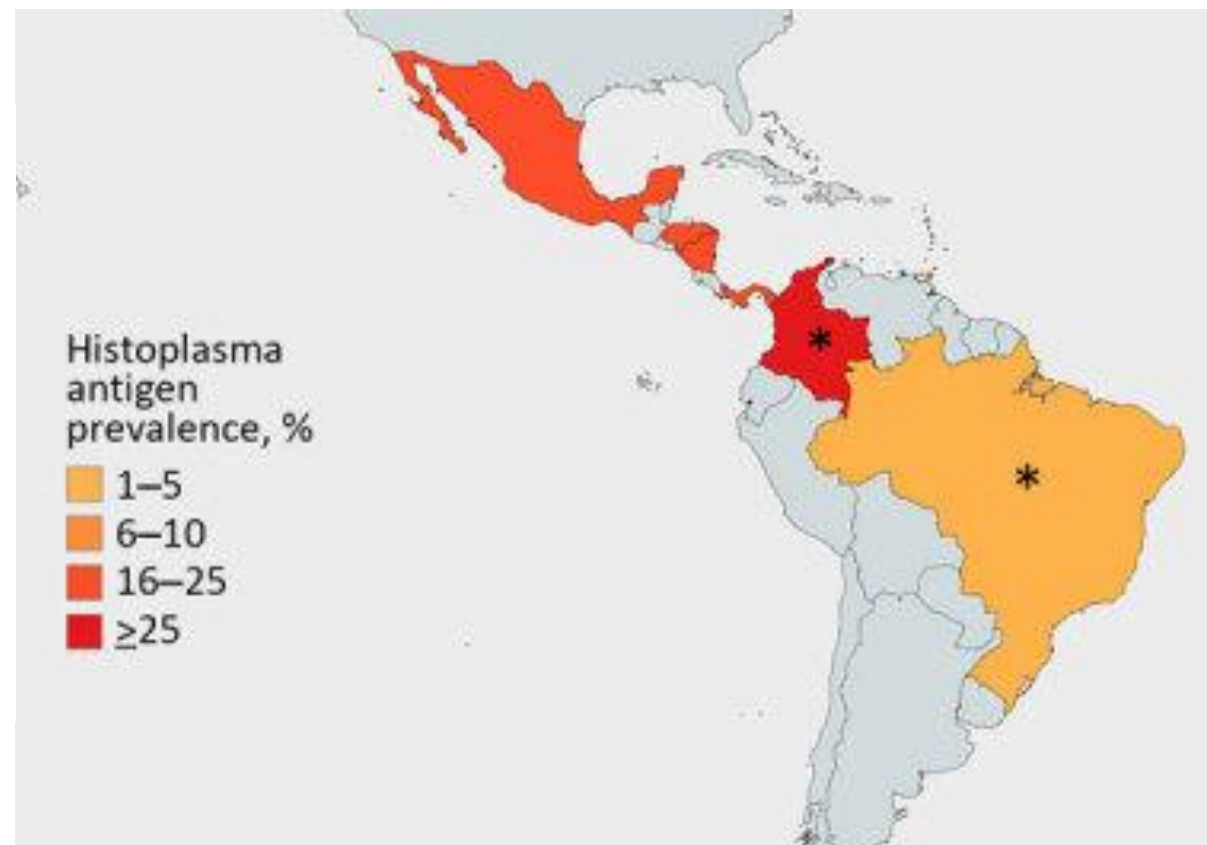
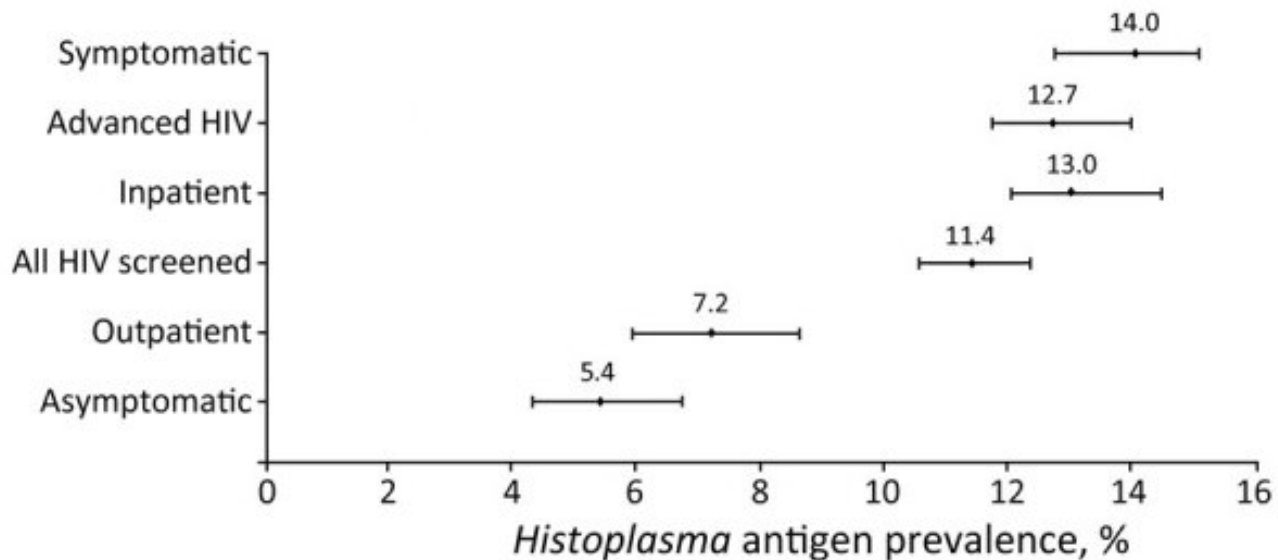
Cáceres D, et al, Mycoses, 2019

Paradigma de tamizaje con HUAg



Alta prevalencia de antigenuria *Histoplasma* spp.

Systematic Review of Prevalence of *Histoplasma* Antigenuria in Persons with HIV in Latin America and Africa



El screening es costo-efectivo

Tamizaje evita 17% de muertes en personas con EAV

ICER de 26 USD/año de vida salvado (607\$ si se usa Amb-L)

Table 3. Cost-effectiveness results of *Histoplasma* antigen screening.

	Cost (USD)	Incremental Cost	Effectiveness (life years)	Incremental effectiveness	ICER (Cost/LYS)
No <i>Histoplasma</i> antigen screening	\$33,763,183	--	423,567	--	--
<i>Histoplasma</i> antigen screening	\$35,975,763	\$2,212,580	507,886	84,319	\$26

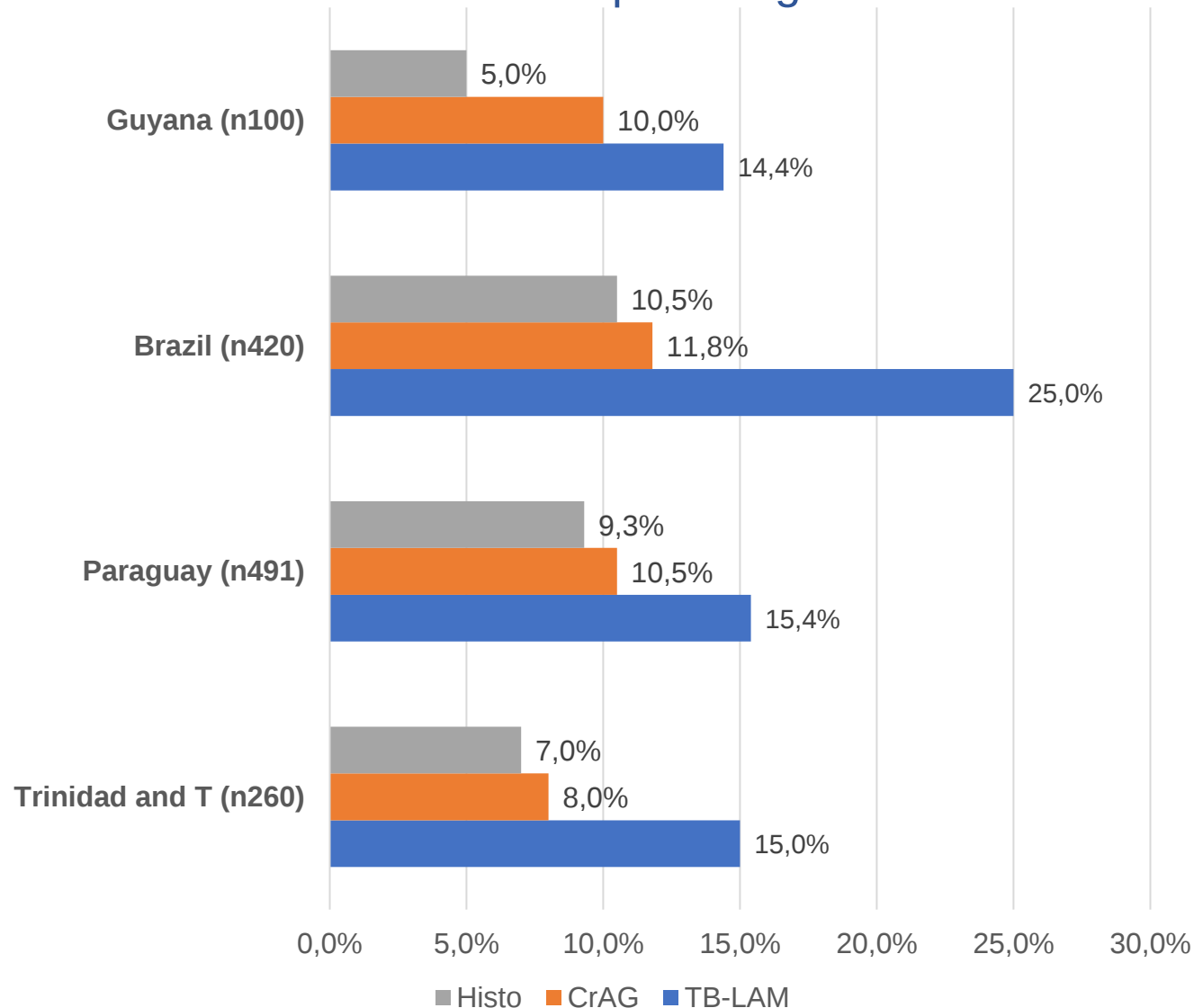
<https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001861.t003>

Rajasingham R, et al, PLOS Global Public Health, 2023

Insumo	Indicación	Producto en el fondo estratégico	Costo [USD]
EIA Histoplasma	Tamizaje Histoplasmosis	HISTOPLASMA GALACTOMANNAN EIA, RAPID TEST KIT, 96 T/KIT (CAT# HGM201)	~7
LFA Histoplasma	Tamizaje Histoplasmosis	HISTOPLASMA URINE ANTIGEN LFA, RAPID TEST KIT, 25 T/KIT (CAT# 310)	~7-10
Anfotericina Liposomal	Tratamiento criptococosis	AMPHOTERICIN B LIPOSOMAL 50 MG, POWDER FOR INJECTION, 20 ML VIAL, 1X1	16.25
Itraconazol	Tratamiento histoplasmosis	ITRACONAZOLE 100 MG, CAPSULE, BLISTER, 5X3	~0.75

Implementación vida real

Porcentaje de personas con EAH con IO identificada por antígenos



Aguilar et al. BMC Infectious Diseases (2024) 24:406
<https://doi.org/10.1186/s12879-024-09257-5>

BMC Infectious Diseases

RESEARCH

Open Access



Implementation of a rapid diagnostic assay package for cryptococcosis, histoplasmosis and tuberculosis in people living with HIV in Paraguay

Gloria Aguilar^{1,2}, Gladys Lopez¹, Omar Sued³, Narda Medina⁴, Diego H. Caceres^{5,6}, Jose Pereira⁷, Alexander Jordan⁸, Virgilio Lezzano⁹, Cristina Vicenti⁹, Gustavo Benitez⁹, Tania Samudio¹ and Freddy Perez^{3,10*}



Article

Implementation of Antigen-Based Diagnostic Assays for Detection of Histoplasmosis and Cryptococcosis among Patients with Advanced HIV in Trinidad and Tobago: A Cross-Sectional Study

Ayanna Sebro¹, Jonathan Edwards², Omar Sued^{3,†}, Leon-Omari Lavia², Tricia Elder², Robert Jeffrey Edwards⁴, Patrick Eberechi Akpaka⁵, Nadia Ram-Bhola², Roanna Morton-Williams Bynoe², Yanink Caro-Vega⁶, Isshad John² and Freddy Perez^{3,7,*,†}

Impact of the introduction of a package of care involving early detection of opportunistic infections, a prospective multicenter cohort study of people living with HIV/AIDS in Brazil

The Lancet Regional Health - Americas
2025;45: 101085



Alessandro C. Pasqualotto,^{a,b} Omar Sued,^{c,j} Nicole Reis,^{a,d} Larissa R. Silva,^a Renata B. A. Soares,^{e,f} Cassia S. M. Godoy,^{e,f} Marineide G. Melo,^g Nayla A. Hatem,^a Bruna Regis Razzolini,^d Andressa Noal,^g Tarsila Vieceli,^{a,b} Diego R. Falcí,^{h,i} and Freddy Perez^{a,c,j,*}



Manejo

**LFA de antígeno urinario para
*Histoplasma capsulatum***

**H-UAg
NEGATIVO**

Histoplasmosis descartada
- No dar profilaxis antifúngica.
- Iniciar TAR (<7 días)

**H-UAg
POSITIVO**

Histoplasmosis confirmada

Buscar datos de gravedad
(se considera grave si cumple ≥ 1 criterios):

- Insuficiencia respiratoria o circulatoria
- Signos neurológicos
- Insuficiencia renal
- Trastornos de la coagulación
- Confinado en cama o silla más de la mitad del tiempo de vigilia o capacidad limitada de llevar a cabo cuidados personales (alteración de nivel funcional de la OMS > 2)

Iniciar tratamiento antirretroviral lo antes posible
(retrasar en presencia de signos de meningitis)

Histoplasmosis asintomática o leve

Tratamiento: Itraconazol 200 mg, c/8h por 3 días, posteriormente c/12h, al menos 12 meses.

Histoplasmosis moderada o grave

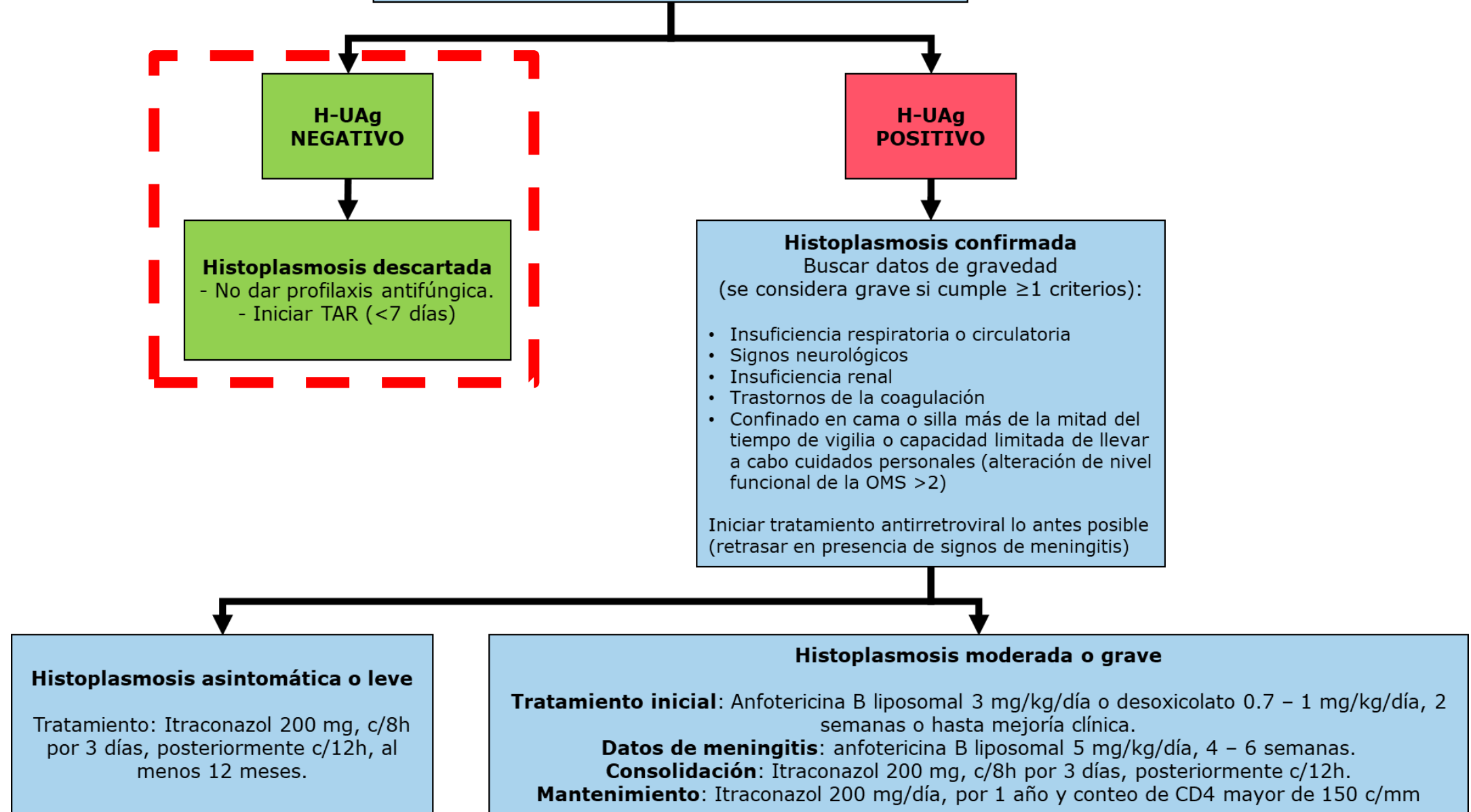
Tratamiento inicial: Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día o desoxicolato 0.7 – 1 mg/kg/día, 2 semanas o hasta mejoría clínica.

Datos de meningitis: anfotericina B liposomal 5 mg/kg/día, 4 – 6 semanas.

Consolidación: Itraconazol 200 mg, c/8h por 3 días, posteriormente c/12h.

Mantenimiento: Itraconazol 200 mg/día, por 1 año y conteo de CD4 mayor de 150 c/mm

LFA de antígeno urinario para *Histoplasma capsulatum*



LFA de antígeno urinario para *Histoplasma capsulatum*

H-UAg
NEGATIVO

Histoplasmosis descartada
- No dar profilaxis antifúngica.
- Iniciar TAR (<7 días)

H-UAg
POSITIVO

Histoplasmosis confirmada

Buscar datos de gravedad
(se considera grave si cumple ≥ 1 criterios):

- Insuficiencia respiratoria o circulatoria
- Signos neurológicos
- Insuficiencia renal
- Trastornos de la coagulación
- Confinado en cama o silla más de la mitad del tiempo de vigilia o capacidad limitada de llevar a cabo cuidados personales (alteración de nivel funcional de la OMS > 2)

Iniciar tratamiento antirretroviral lo antes posible
(retrasar en presencia de signos de meningitis)

Histoplasmosis asintomática o leve

Tratamiento: Itraconazol 200 mg, c/8h por 3 días, posteriormente c/12h, al menos 12 meses.

Histoplasmosis moderada o grave

Tratamiento inicial: Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día o desoxicolato 0.7 – 1 mg/kg/día, 2 semanas o hasta mejoría clínica.

Datos de meningitis: anfotericina B liposomal 5 mg/kg/día, 4 – 6 semanas.

Consolidación: Itraconazol 200 mg, c/8h por 3 días, posteriormente c/12h.

Mantenimiento: Itraconazol 200 mg/día, por 1 año y conteo de CD4 mayor de 150 c/mm

LFA de antígeno urinario para *Histoplasma capsulatum*

H-UAg
NEGATIVO

Histoplasmosis descartada
- No dar profilaxis antifúngica.
- Iniciar TAR (<7 días)

H-UAg
POSITIVO

Histoplasmosis confirmada

Buscar datos de gravedad
(se considera grave si cumple ≥ 1 criterios):

- Insuficiencia respiratoria o circulatoria
- Signos neurológicos
- Insuficiencia renal
- Trastornos de la coagulación
- Confinado en cama o silla más de la mitad del tiempo de vigilia o capacidad limitada de llevar a cabo cuidados personales (alteración de nivel funcional de la OMS > 2)

Iniciar tratamiento antirretroviral lo antes posible
(retrasar en presencia de signos de meningitis)

Histoplasmosis asintomática o leve

Tratamiento: Itraconazol 200 mg, c/8h por 3 días, posteriormente c/12h, al menos 12 meses.

Histoplasmosis moderada o grave

Tratamiento inicial: Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día o desoxicolato 0.7 – 1 mg/kg/día, 2 semanas o hasta mejoría clínica.

Datos de meningitis: anfotericina B liposomal 5 mg/kg/día, 4 – 6 semanas.

Consolidación: Itraconazol 200 mg, c/8h por 3 días, posteriormente c/12h.

Mantenimiento: Itraconazol 200 mg/día, por 1 año y conteo de CD4 mayor de 150 c/mm

LFA de antígeno urinario para *Histoplasma capsulatum*

H-UAg
NEGATIVO

Histoplasmosis descartada
- No dar profilaxis antifúngica.
- Iniciar TAR (<7 días)

H-UAg
POSITIVO

Histoplasmosis confirmada

Buscar datos de gravedad
(se considera grave si cumple ≥ 1 criterios):

- Insuficiencia respiratoria o circulatoria
- Signos neurológicos
- Insuficiencia renal
- Trastornos de la coagulación
- Confinado en cama o silla más de la mitad del tiempo de vigilia o capacidad limitada de llevar a cabo cuidados personales (alteración de nivel funcional de la OMS > 2)

Iniciar tratamiento antirretroviral lo antes posible
(retrasar en presencia de signos de meningitis)

Histoplasmosis asintomática o leve

Tratamiento: Itraconazol 200 mg, c/8h por 3 días, posteriormente c/12h, al menos 12 meses.

Histoplasmosis moderada o grave

Tratamiento inicial: Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día o desoxicolato 0.7 – 1 mg/kg/día, 2 semanas o hasta mejoría clínica.

Datos de meningitis: anfotericina B liposomal 5 mg/kg/día, 4 – 6 semanas.

Consolidación: Itraconazol 200 mg, c/8h por 3 días, posteriormente c/12h.

Mantenimiento: Itraconazol 200 mg/día, por 1 año y conteo de CD4 mayor de 150 c/mm

LFA de antígeno urinario para *Histoplasma capsulatum*

H-UAg
NEGATIVO

Histoplasmosis descartada
- No dar profilaxis antifúngica.
- Iniciar TAR (<7 días)

H-UAg
POSITIVO

Histoplasmosis confirmada

Buscar datos de gravedad
(se considera grave si cumple ≥ 1 criterios):

- Insuficiencia respiratoria o circulatoria
- Signos neurológicos
- Insuficiencia renal
- Trastornos de la coagulación
- Confinado en cama o silla más de la mitad del tiempo de vigilia o capacidad limitada de llevar a cabo cuidados personales (alteración de nivel funcional de la OMS > 2)

Iniciar tratamiento antirretroviral lo antes posible
(retrasar en presencia de signos de meningitis)

Histoplasmosis asintomática o leve

Tratamiento: Itraconazol 200 mg, c/8h por 3 días, posteriormente c/12h, al menos 12 meses.

Histoplasmosis moderada o grave

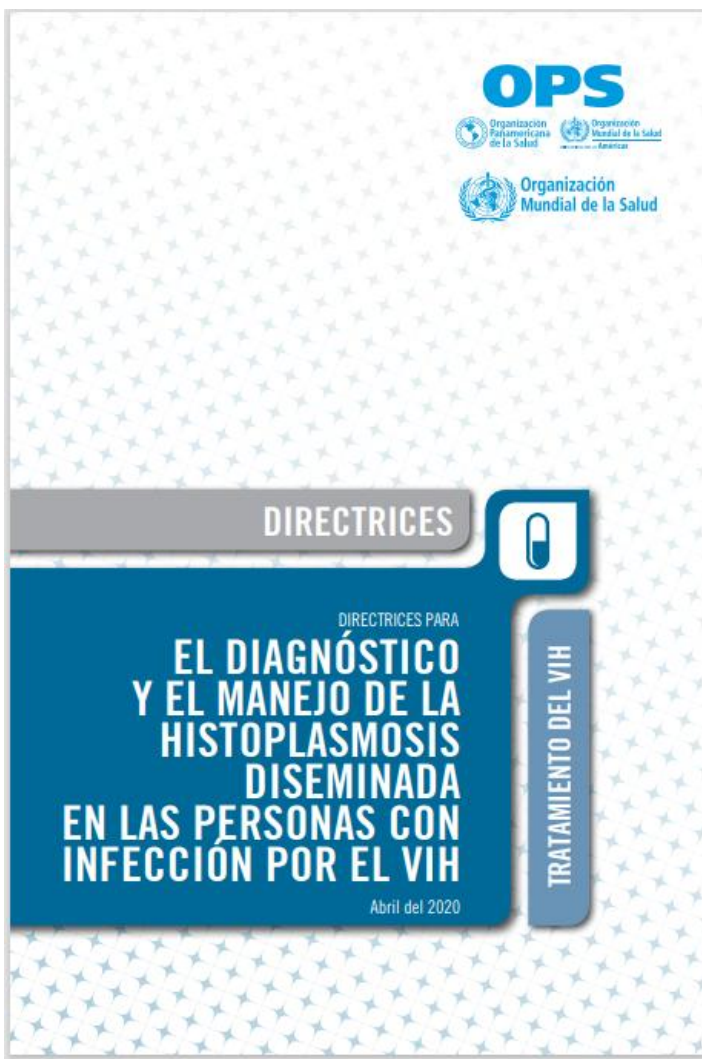
Tratamiento inicial: Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día o desoxicolato 0.7 – 1 mg/kg/día, 2 semanas o hasta mejoría clínica.

Datos de meningitis: anfotericina B liposomal 5 mg/kg/día, 4 – 6 semanas.

Consolidación: Itraconazol 200 mg, c/8h por 3 días, posteriormente c/12h.

Mantenimiento: Itraconazol 200 mg/día, por 1 año y conteo de CD4 mayor de 150 c/mm

Resumen de la guía de histoplasmosis de la OPS/OMS



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

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*).

Que podemos mejorar en el tratamiento

- Disponibilidad de tratamiento
- Tratamiento de personas asintomáticas con HUA_g positivo
- Viabilidad de tratamiento oral / IV dosis única
- Duración optima de tratamiento (<12 meses)
- Manejo en resistencia/intolerancia
- SIRS / Síndrome hemofagocítico
- Coinfección con TB

Datos observacionales – coinfección TB/Histo

1,282 personas EAV, 108 (8.4%) histoplasmosis y 325 (25.3%) TB

46/325 casos de TB (14.1%) tuvieron HUA_g positivo (mediana CD4 de 42)

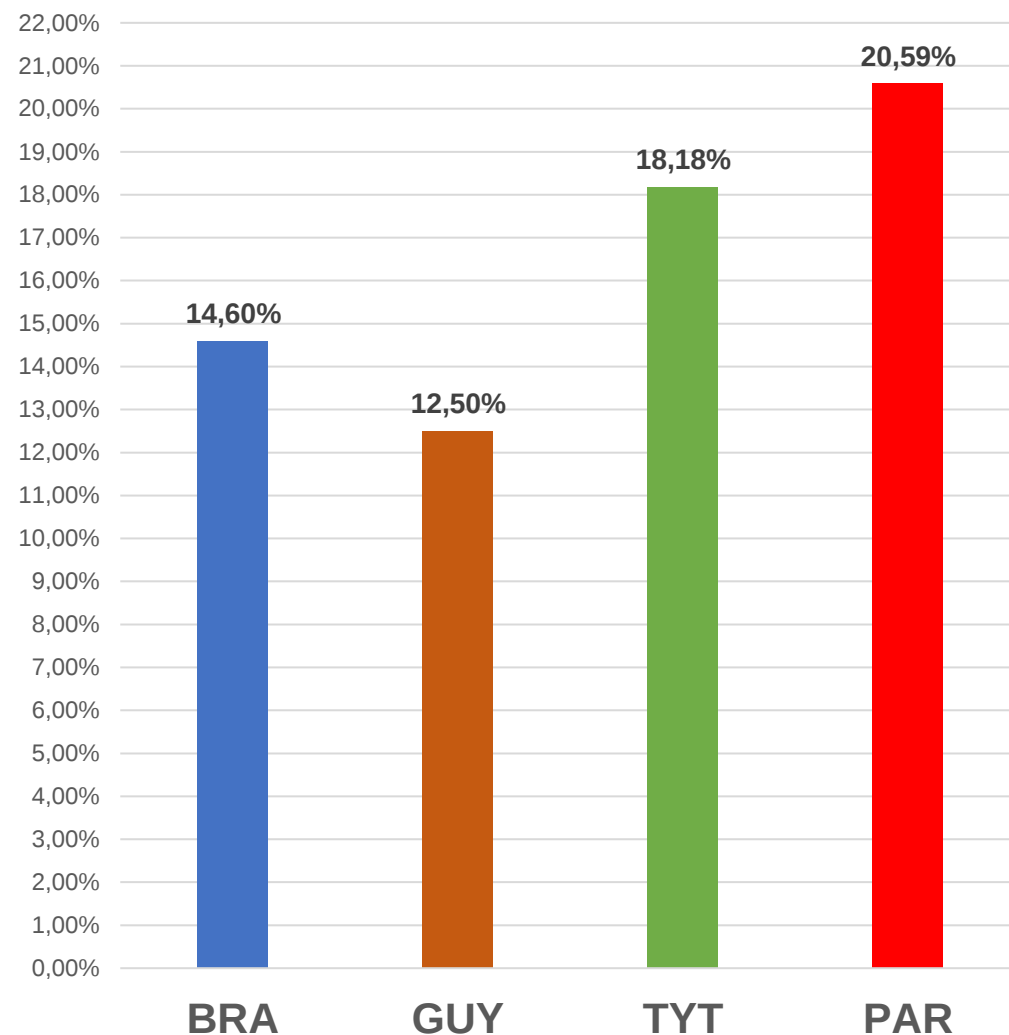
Mortalidad a 90 días 7.8% (TB) versus 34.8% (coinfección) ($p < 0.001$).

Regimens sin interacción itraconazole/rifampicina tendencia a menor mortalidad a 1 año (11.1% vs 57.1%, $p = 0.027$).

Treatment regimens for TB and histoplasmosis and mortality at 90 days

TB treatment/ Histoplasmosis treatment	FLC + AMB	ITC + AMB	No antifungal treatment	Total
H/R/Z/E	1/5 (20%)	3/7 (42.8%)	5/9 (55.5%)	10/21 (47.6%)
Added LVX or substituted rifampin with LVX	0	0/4 (0%)	0/1 (0%)	0/5 (0%)
No anti TB treatment	1/1 (100%)	1/2 (50%)	7/14 (50%)	9/17 (52.9%)
Total	2/6 (33.3%)	4/13 (30.8%)	12/24 (50%)	18/43 (41.9%)

Percentage of TB/histo coinfection amongst
TB cases in RDT implementation studies



Single High-dose of Liposomal Amphotericin B in HIV/AIDS-related Disseminated Histoplasmosis: a Randomized Trial

Pasqualotto et al., 2023 | *Clinical Infectious Diseases*



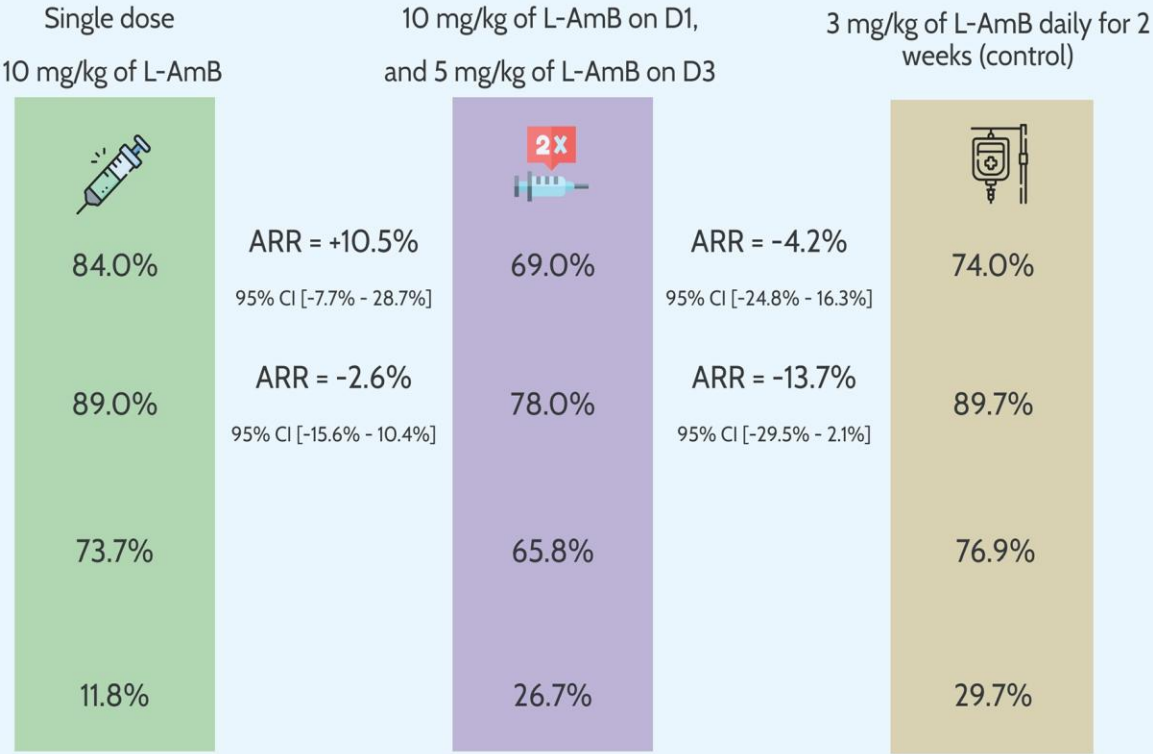
Liposomal amphotericin is the drug of choice for disseminated histoplasmosis, but access is limited due to the high costs of the conventional long regimens.

PARTICIPANTS: Adult people living with HIV, hospitalized and diagnosed with disseminated histoplasmosis, in six Brazilian tertiary medical centers.

METHODS

Prospective randomized multicenter open-label trial. Interventions: One or two-dose induction L-AmB therapy versus control (three arms), all followed by oral itraconazole therapy.

- Clinical response at day 14
- Overall survival at day 14
- 1-year overall survival
- Nephrotoxicity at day 14 (any AKI criteria)



One day induction therapy with 10 mg/kg of L-AmB in AIDS-related histoplasmosis was safe. A phase III clinical trial is needed to confirm clinical response. A single-dose regimen would markedly reduce drug-acquisition costs and shorten and simplify treatment, which are key points in terms of increased access.

***Muchas gracias
por su atención***



Ministerio de Salud Pública