

Un caso inusual de sintomático respiratorio en infección por VIH

An unusual case of an individual with lingering respiratory symptoms in HIV infection

CARMELO JOSÉ ESPINOSA-ALMANZA, CARLOS CRUZ-MARROQUÍN, RAÚL DELGADO-MARRUGO, JORGE ALBERTO CORTES-LUNA • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.3008>

Caso clínico

Se valoró un hombre de 68 años en la consulta externa de infectología por un diagnóstico reciente de infección por VIH. Consultó 15 meses antes por pérdida no intencionada de peso (30 kg) asociada a astenia y adinamia. Aunado al cuadro, llevaba seis meses presentando tos con expectoración, sin disnea, sin otra sintomatología relacionada. Negó distermias, sudoración nocturna, disnea o síntomas gastrointestinales. No obstante, dos días previos a la consulta ambulatoria presentó fiebre no cuantificada, sudoración y diaforesis.

Tenía antecedente de diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada tres meses antes con hemoglobina glicada de 10.1%; polineuropatía sensitiva desmielinizante en miembros inferiores de etiología no clara, estaba en estudio; lupus eritematoso sistémico (LES) desde hacía cuatro meses, diagnosticado al parecer por sospecha de nefritis lúpica sin estudio histopatológico y trombocitopenia inmune. Tomaba deflazacort de 30 mg (sin especificar el momento de inicio), enalapril 2.5 mg/día, atorvastatina 20 m/noche, y carvedilol 6.25 mg/cada 12 horas. También le habían indicado tomar hidroxicloroquina y micofenolato mofetilo para el tratamiento del lupus; además, metformina + sitagliptina e insulina (no recuerda dosis), el paciente no los había iniciado. No tenía antecedentes quirúrgicos, alérgicos, tóxicos ni exposicionales de importancia.

Al examen físico fue encontrado febril, taquicárdico, taquipneico y con saturación de oxígeno en límite inferior (88-90% a 2500 msnm), presentaba adenopatías axilares bilaterales menores a 2 cm, no dolorosas, sin otros hallazgos remarcables al examen físico. Su talla era de 1.73m y su peso de 60 kg. Ingresó a hospitalización para ampliar estudios.

Luego de ingresado el paciente aportó los paraclínicos ambulatorios registrados en la historia clínica, los cuales pueden observarse en la Tabla 1. Los paraclínicos tomados al ingreso de la hospitalización se encuentran en la Tabla 2. (*Acta Med Colomb 2022; 48*. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.3008>).

ACMI EN LAS
UNIVERSIDADES

Dr. Carmelo José Espinosa-Almanza: Médico Internista e Intensivista, Departamento de Medicina Interna Universidad Nacional de Colombia. Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario Nacional (HUN); Dres. Carlos Cruz-Marroquín, Raúl Delgado-Marrugo: Residentes de Medicina Interna Universidad Nacional de Colombia; Dr. Jorge Alberto Cortes-Luna: Médico Infectólogo, Departamento de Medicina Interna Universidad Nacional de Colombia. Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario Nacional (HUN). Bogotá, D.C. (Colombia). Correspondencia: Dr. Carmelo José Espinosa-Almanza. Bogotá, D.C. (Colombia). E-Mail: cjespinosaa@unal.edu.co
Recibido: 28/VI/2023 Aceptado: 01/VIII/2023

Especialista

Se trata de un paciente de 65 años con pérdida no intencionada de peso y sintomático respiratorio desde hace seis meses. Ingresó por presentar síndrome febril agudo con franca respuesta inflamatoria sistémica. Llama la atención el antecedente de debut de LES en un hombre mayor de 50 años y la ausencia de otra sintomatología cursando con trombocitopenia y enfermedad renal que aún no ha sido estudiada

con biopsia, por lo que este diagnóstico es poco probable. De hecho, cuando se encuentra un paciente diagnosticado recientemente con LES y VIH se debe dudar del primer diagnóstico, toda vez que el curso del VIH en asociación a enfermedad autoinmune es inversamente proporcional; es decir, a medida que empeora la inmunosupresión por VIH, la enfermedad autoinmune se apaga; cuando mejora el estado inmune con el tratamiento, la enfermedad reumatológica puede presentar mayor sintomatología. De hecho, la combinación lupus con VIH no es frecuente: en una revisión

Tabla 1. Paraclínicos previos al ingreso.

Fecha	Paraclínicos	Valor
08/03	ANAS	Positivos (no reportan valor en HC)
	Anti-DNA	Positivo: 453 UI/mL
	ENAS	Reportados como negativos
	C3	108 mg/dL (80-143 mg/dL)
	C4	9.10 mg/dL (15-48 mg/dL)
10/05	HbA1c	10,1%
16/06	HbA1c	5,1%
01/07	HBsAg	No reactivo
	HCV Ac	No reactivo
	HIV prueba rápida	Reactiva
	Coombs directo	Positivo (no especifican cruces)
07/07	VIH (no aclaran tipo de prueba)	Reactivo
	Cadenas livianas libres lambda en suero	126 mg/dL (3.3-19.4)
	Cadenas livianas libres kappa en suero	298 mg/dL (5.7-26.3)
	Relación	2,36
	ALT	27 U/L
	AST	35 U/L
21/07	Leucocitos	3670 /mm ³
	Neutrófilos	2140/mm ³
	Linfocitos	1240/mm ³
	Hemoglobina	12.1 g/dL
	Hematocrito	35.4%
	Plaquetas	29 000/mm ³
	Creatinina	1.11 mg/dL
	BUN	17.24 mg/dL
	Potasio	3.9 mEq/L
	Sodio	129 mEq/L
	21/07	HbA1c
Proteinuria 24 horas		886 mg

de casos reportados hasta 2015 en literatura en inglés, se encontraron sólo 79 casos, con una prevalencia muy baja de diagnóstico simultáneo (1). En adición a esto debemos tener en cuenta que algunas infecciones como el VIH (2), la tuberculosis (3), y otras infecciones bacterianas o micóticas agudas pueden generar falsos positivos en exámenes de autoinmunidad como los anticuerpos antinucleares (ANAs) o anticardiolipinas y, eventualmente, en anticuerpos anti-DNA (4). Considerando entonces la ausencia de una clínica significativa de LES, este antecedente es poco probable.

Dada la edad y la pérdida de peso, además de la infección por VIH, las neoplasias linfoproliferativas deben estar entre las posibilidades diagnósticas, aunque en este paciente explicarían el cuadro crónico, dejarían un interrogante sobre los síntomas respiratorios y el cuadro febril agudo debido a que estos síntomas orientan más a una enfermedad infecciosa

Tabla 2. Paraclínicos de ingreso.

Paraclínicos	Valor
Leucocitos	4910/mm ³
Neutrófilos	3110/mm ³
Linfocitos	1450/mm ³
Hemoglobina	10.2 g/dL
Hematocrito	34.5%
VCM	81.7 fL
HCM	26.5 pg/c
Plaquetas	97 000/mm ³
Creatinina	0.76 mg/dL
BUN	28.78 mg/dL
Potasio	4.05 mEq/L
Sodio	126.9 mEq/L
Cloro	96.94 mEq/L
pH	7.52
PCO ₂	28 mmHg
HCO ₃	22.9 mEq/L
BE	0.6 mEq/L
PO ₂	62 mmHg
PAFI	258 mmHg
FIO ₂	24%
Lactato	1 mmol/L
Albúmina	2.1 g/dL
Proteínas totales	7.41 g/dL
Bilirrubina directa	0.26 mg/dL
Bilirrubina indirecta	0.36 mg/dL
Bilirrubina total	0.62 mg/dL
TGO/AST:	28.83 U/L
TGP/ALT:	33.31 U/L
Uroanálisis	pH 6, sangre: aproximada 200, proteínas: 30 mg/dL Sedimento: cel epiteliales 0-2x cpo, leucocitos 0-2x cpo, eritrocitos 8-10x cpo, 100% crenados, Bacterias +, cilindros granulados 0-1xc, cristales de urato amorfo ++, cristales de oxalato de calcio ++
Bilirrubina directa	0.26 mg/dL
Bilirrubina indirecta	0.36 mg/dL
Bilirrubina total	0.62 mg/dL

en donde dado el pronóstico a corto plazo es indispensable buscar activamente estas patologías.

Una mirada a los síntomas y hallazgos paraclínicos del paciente puede ser confusa y sugerir varios diagnósticos; al reunirlos es posible evidenciar la presencia de inmunosupresión en progresión. La clínica de pérdida de peso hace pensar en un síndrome de desgaste en relación con el VIH; la hiponatremia es muy frecuente en pacientes que son hospitalizados con diagnóstico de SIDA [hasta 80% (5)]; la neuropatía es también otro hallazgo relativamente frecuente, especialmente con CD4 entre 200-500; la enfermedad renal manifestada como proteinuria también se puede explicar por

el VIH, aunque en este caso se considera un diagnóstico de exclusión. Por último, el paciente está recibiendo corticoide a dosis altas y tiene infección por VIH de la cual en el momento desconocemos el estadio, por lo que muy probablemente se trate de un paciente severamente inmunosuprimido que con el síndrome febril y la sintomatología pulmonar crónica se debe sospechar principalmente tuberculosis y gérmenes oportunistas; en este caso histoplasmosis, neumocistosis y criptococosis aumentan su probabilidad. Otras infecciones oportunistas son menos frecuentes (blastomicosis, coccidioidomicosis) o configuran diagnósticos de descarte en inmunosupresión severa (citomegalovirus), pero en especial porque requieren de exposición con antecedente geográfico específico. Sopesando la incidencia, el diagnóstico más probable se ubica entre la tuberculosis y la histoplasmosis, el último siendo más probable en presencia de trombocitopenia, hallazgo frecuente en esta patología tanto en inmunosuprimidos (6) como en inmunocompetentes (7). No es raro encontrar en estos tipos de pacientes una cantidad de diagnósticos que casi iguala a sus síntomas, con muchos paraclínicos positivos que generan una gran confusión y, muchas veces, tienen un diagnóstico distinto dependiendo de la especialidad que los valore por el sesgo de disponibilidad de cada una de ellas (8, 9).

PRESENTADOR: se tomó una radiografía y tomografía de tórax, que se muestran en la Figura 1.

Neumología

En la radiografía de tórax se observan opacidades intersticiales y ensanchamiento mediastinal (Figura 1A); en pacientes inmunosuprimidos la radiografía no tiene buena especificidad ni sensibilidad para detección de patologías respiratorias y para discernir entre ellas. En la TACAR de tórax se encuentra microneódulo aleatorio o difuso (Figura 1C), aunque es más notorio el centrilobulillar, asociado a

nódulos sólidos, particularmente uno de ellos espiculado en el lóbulo superior derecho (Figura 1B). Los microneódulos de esta distribución sugieren diseminación hematogena y generan el diagnóstico diferencial de tuberculosis miliar, histoplasmosis y otras micosis como la candidiasis y la blastomicosis diseminada; también se incluyen las metástasis hematogenas de tumores extrapulmonares, principalmente tiroides, melanoma, mama y riñón (10).

Por otro lado, nódulos como los observados son sugestivos de tuberculosis y de micosis, especialmente criptococosis; cuando se rodean de vidrio esmerilado, uno de los diagnósticos diferenciales es el sarcoma de Kaposi.

PRESENTADOR: durante la hospitalización el paciente tuvo una evolución estacionaria con tendencia a la mejoría, y fue llevado a fibrobroncoscopia con biopsia y biopsia de adenopatía axilar. Se muestran los resultados de los demás estudios diagnósticos y patologías en la Tabla 3.

Experto

Los nuevos paraclínicos de autoinmunidad no aportan mucho en el sentido de que pueden verse alterados por el proceso infeccioso y la inmunosupresión actual. Hay elevación de las cadenas ligeras y en la electroforesis de proteínas existe un patrón policlonal, compatible con un proceso inflamatorio activo. La B2 microglobulina se usó al principio de la pandemia del VIH como un predictor sérico de progresión a SIDA (11); esto explica la razón por la cual en este paciente estuviese cinco veces sobre el valor de corte.

El diagnóstico definitivo del paciente es coinfección de tuberculosis miliar con histoplasmosis diseminada en el contexto clínico de infección por VIH estadio SIDA. El antígeno urinario para *Histoplasma* tiene una buena sensibilidad y especificidad (alrededor del 90%) para el diagnóstico de histoplasmosis diseminada en pacientes con inmunosupresión por VIH (12). Dadas las características diagnósticas del

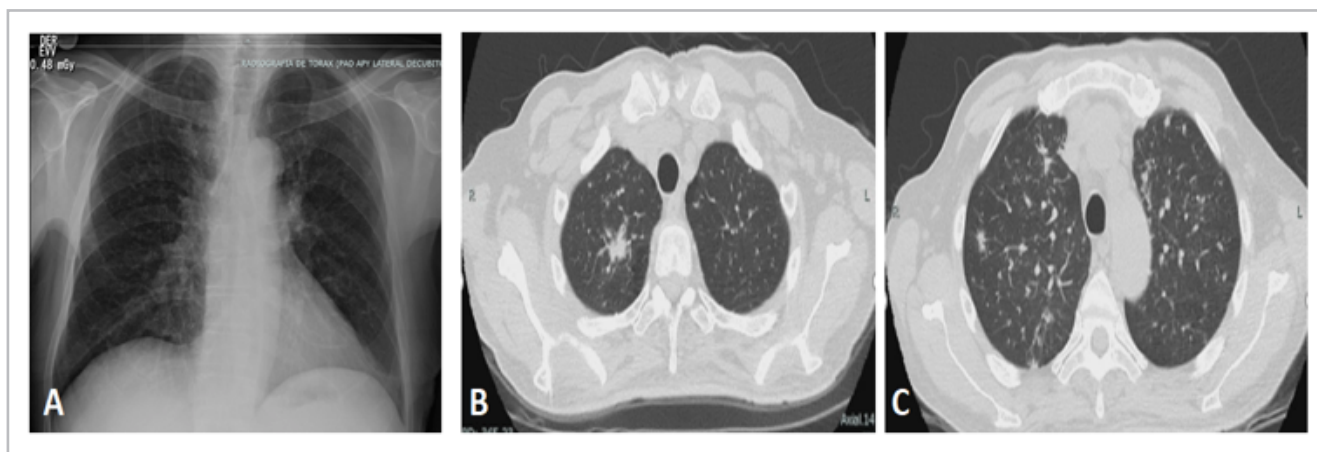


Figura 1. A) Radiografía de tórax de ingreso al hospital. B) TAC de tórax de alta resolución, nódulo sólido espiculado de lóbulo superior. C) TAC de tórax de alta resolución, microneódulo aleatorio difuso.

Tabla 3. Laboratorios de serología avanzada, perfil de pruebas para enfermedades autoinmunes, al final resultados de estudios de patología.

Paraclínicos	Valor
C3	65 (80-143 mg/dL)
C4	10.2 (15-48 mg/dL)
ANAS	Positivos, patrón moteado fino, dilución 1/ 320
Anticuerpos antiDNA	Negativo
Coombs directo	3+
Haptoglobina	< 8 mg/dL
Carga viral	7'450.543 Copias/mL (HIV-1 RNA/mL) Logaritmo: 6.87
Beta 2 Microglobulina	10,38 mg/L (menor a 2,6)
Cadenas ligeras libres kappa en suero	330 mg/L (3.30 - 19.4 mg/L)
Cadenas ligeras libres lambda en suero	150.89 mg/L (5.71 - 26.3 mg/L)
Relación cadenas livianas libres	2.187 (0.26 - 1.65)
Antígeno urinario histoplasma	2.6 (positivo)
Antígeno sérico cryptococcus	Negativo
Carga viral citomegalovirus	Negativa
Fibrobroncoscopia:	1/09/2021: PCR para Mycobacterium tuberculosis: Detectado en BAL. Lavado broncoalveolar: Crecimiento mycobacterium tuberculosis (17 días)
Biopsia de médula ósea	Citometría de flujo: Disminución de los linfocitos T ayudadores, plasmocitosis ligera sin aberrancias y escasos linfocitos B sin expresión de cadenas ligeras. Los linfocitos B maduros son positivos con CD19/CD20, no se observa expresión clara de cadenas ligeras Kappa/Lambda y no expresan CD5. Biopsia: Negativo para infiltración tumoral. Médula hiper celular, con hiperplasia eritroide y plasmocitosis (fenotipo de plasmocitos normal, <10%).
Biopsia de ganglio axilar	Infiltrado inflamatorio linfohistioplasmocitario difuso. Escasas estructuras redondeadas refringentes fagocitadas sugestivas de levaduras de Histoplasma.

test de antígeno para *Cryptococcus* en suero, el resultado negativo nos permite descartar esta infección (13).

La coinfección tuberculosis – histoplasmosis no es infrecuente en pacientes con VIH estadio SIDA. Hay reportes de prevalencia en Guinea francesa y en Panamá que oscilan entre 8 y 15% de coinfección con tuberculosis en pacientes con histoplasmosis diseminada y VIH. En Latinoamérica la prevalencia varía notablemente, y existen dos estudios en Colombia que reportan prevalencias de 16% (14) y de 34% (15) de coinfección con tuberculosis en pacientes con histoplasmosis y VIH. En un estudio realizado en Medellín se estudiaron 14 pacientes con esta coinfección y se encontró que en su mayoría eran hombres (85%), con una mediana

de edad de 36 años, mediana de conteo de CD4 de 70, carga viral mediana de 231 393 copias/mL, un tercio tenían otra infección oportunista y los síntomas más comunes (más de 60%) eran pérdida de peso, anemia, fiebre, infiltrados pulmonares en radiografía de tórax, linfadenopatías, hepatomegalia y elevación de LDH. Un tercio de los pacientes tenía trombocitopenia (16).

La decisión terapéutica inicial en estos pacientes antes de tener los diagnósticos definitivos no es sencilla; ensombrece el panorama el hecho de que incluso mediante estudios histopatológicos el diagnóstico de tuberculosis puede ser elusivo. Generalmente en un paciente con VIH de estas características y con esta sintomatología, que presenta una tomografía de tórax con los nódulos centrilobulillares o difusos, se puede iniciar el tratamiento antituberculoso de forma empírica. Dadas las características de los síntomas y los hallazgos imagenológicos no es usual que requieran manejo antibiótico empírico para gérmenes comunes; la decisión más dificultosa termina radicando en el inicio empírico de tratamiento antifúngico, que debe hacerse según la probabilidad que exista de esta coinfección de acuerdo con la historia clínica y según los hallazgos de laboratorio como la trombocitopenia y otras citopenias.

Para finalizar, la coinfección tuberculosis/histoplasmosis no es sólo importante desde el punto de vista pronóstico y terapéutico inicial, sino que obliga al tratante a realizar una formulación antifúngica y antifúngica concienzuda y que evite las interacciones medicamentosas; el problema es aún mayor cuando el paciente es apto para el inicio de antirretrovirales. Se consideran las siguientes potenciales interacciones:

- **Antituberculosos y antifúngicos:** la rifampicina (uno de los cuatro medicamentos indicados en el tratamiento inicial de la tuberculosis en Colombia) interactúa con el itraconazol, que funge como terapia de mantenimiento para histoplasmosis; lo hace induciendo la actividad del citocromo P450 lo que aumenta el metabolismo del antifúngico, reduciendo sus niveles incluso hasta ser indetectables (17). La OPS recomienda considerar las siguientes opciones: prolongar la terapia de inducción con anfotericina, aumentar la dosis de itraconazol y vigilar su concentración sanguínea, cambiar a otro azol, o sustituir la rifampicina por rifabutina (poco disponible); varios autores han propuesto el cambio de rifampicina por una quinolona (16, 18).
- **Antifúngicos y antirretrovirales:** los inhibidores de la transcriptasa inversa (INNT) como el efavirenz y la nevirapina inducen el citocromo P450 disminuyendo la concentración de itraconazol. Los inhibidores de la proteasa como el lopinavir y ritonavir aumentan la concentración de itraconazol; estas consideraciones deberán ser tomadas cuando se inicie el tratamiento antirretroviral (19).

El paciente recibió el tratamiento con anfotericina B para la inducción del manejo de histoplasmosis y se inició

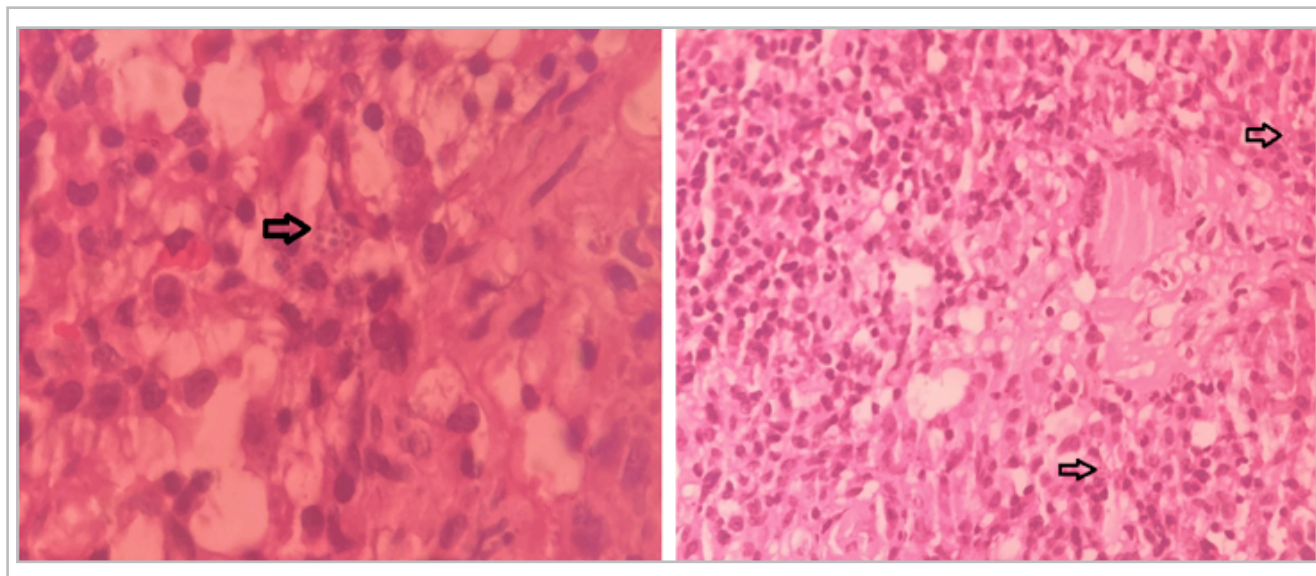


Figura 2. Biopsia de ganglio linfático, informe con ampliación (izquierda), sin ampliación (derecha); se observa Infiltrado inflamatorio linfo-histioplasmocitario difuso. Escasas estructuras redondeadas refringentes fagocitadas sugestivas de levaduras de *Histoplasma* (Flechas). (Foto tomada por Dr. Oscar Andrés Franco – Hospital Universitario Nacional).

tetraconjugado RHZE como tratamiento de tuberculosis. Cuando se indicó terapia de mantenimiento con itraconazol se modificó el tratamiento antituberculoso, retirando la rifampicina e iniciando moxifloxacina. Egresó a su hogar finalizando el tratamiento antituberculoso y antifúngico, inició el antirretroviral, se descartó enfermedad reumatológica y desde entonces no ha requerido nuevas hospitalizaciones.

El curso y razonamiento clínicos aplicados al caso de este paciente es interesante no solo por todo el componente cognoscitivo que requiere para su resolución, sino por la integración e interpretación de gran cantidad de datos que existen y que necesariamente inclinan a confusiones. Como se mencionó anteriormente, se trataba de un paciente con una mirada de síntomas, signos y paraclínicos positivos, y asimismo aparentaba tener una mirada de diagnósticos. A propósito del caso se recuerda la tensión eterna de la medicina entre dos máximas contrarias e igualmente válidas; en este caso, entre la máxima extrapolada de la filosofía de Occam, o la navaja de Occam: “No se deben multiplicar las entidades (o proponer la pluralidad) más allá de lo necesario”; y entre la respuesta que se dio en el siglo XX y que fue adjudicada a Hickam: “el paciente puede tener tantas enfermedades como desee” o ley de la plenitud (20, 21). Como clínicos dedicados al ejercicio diagnóstico, el internista debe ser flexible y oscilar entre estos dos extremos, y recordar que hay puntos medios como este caso, que satisfacen todas las máximas: visto desde el sentido estrictamente microbiológico, el paciente tiene tres enfermedades, o todas aquellas que desee; visto desde el sentido fisiopatológico, el paciente tiene una enfermedad –la infección por VIH en estadio avanzado– y el resto son explicadas por el curso biológico de esta y su resultante inmunosupresión.

Referencias

1. Roszkiewicz J, Smolewska E. Kaleidoscope of autoimmune diseases in HIV infection. *Rheumatol Int.* 2016;**36**(11):1481–91.
2. Davenport A, Grant PJ. False Positive Auto-Antibodies in H IV Infection. 1991;515–6.
3. Cheng MP, Butler-Laporte G, Parkes LO, Bold TD, Fritzler MJ, Behr MA. Prevalence of Auto-antibodies in Pulmonary Tuberculosis. *Open Forum Infect Dis.* 2019;**6**(4):1–5.
4. Faheem Shahzad. Raised dsDNA autoantibodies in tuberculosis patients. *Egyptian J Chest Dis Tuberc* [Internet]. 2018;**67**(1):56–61. Available from: <http://www.ejcdt.eg.net/article.asp?issn=0422-7638;year=2019;volume=68;issue=1;page=28;epage=31;aulast=Shahzad>
5. Shu Z, Tian Z, Chen J, Ma J, Abudureyimu A, Qian Q, et al. HIV/AIDS-related hyponatremia: An old but still serious problem. *Ren Fail* [Internet]. 2018;**40**(1):68–74. Available from: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2017.1419975>
6. Rodrigues F, Neves L, Santos T, Pereira C, Badaro F. Hematological changes in patients diagnosed with histoplasmosis in a reference hospital in the state of Bahia-Brazil. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2018;**73**(2018):279. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2018.04.4052>
7. Kutkut I, Vater L, Goldman M, Czader M, Swenberg J, Fulkerson Z, et al. Thrombocytopenia and disseminated histoplasmosis in immunocompetent adults. *Clin Case Reports.* 2017;**5**(12):1954–60.
8. Tversky A, Kahneman D. Judgment under Uncertainty: *Heuristics and Biases.* 1974;**185**(4157):1124–31.
9. O'sullivan ED, Schofield SJ. Cognitive bias clinical medicine. *J R Coll Physicians Edinb.* 2018;**48**(3):225–32.
10. Kim J, Dabiri B, Hammer MM. Micronodular lung disease on high-resolution CT: patterns and differential diagnosis. *Clin Radiol* [Internet]. 2021;**76**(6):399–406. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2020.12.025>
11. A R Lifson, N A Hessol, S P Buchbinder, P M O'Malley, L Barnhart, M Segal, M H Katz SDH. Serum B2-microglobulin and prediction of progression to AIDS in HIV infection. *Lancet.* 1992;**339**(8807):1436–40.
12. Martínez-Gamboa A, Niembro-Ortega MD, Torres-González P, Santiago-Cruz J, Velázquez-Zavala NG, Rangel-Cordero A, et al. Diagnostic accuracy of antigen detection in urine and molecular assays testing in different clinical samples for the diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in patients living with hiv/aids: A prospective multicenter study in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;**15**(3):1–26.
13. Vijayan T, Chiller T, Klausner JD. Sensitivity and specificity of a new cryptococcal antigen lateral flow assay in serum and cerebrospinal fluid. *MLO Med Lab Obs.* 2013;**45**(3):16–20.

14. **Uribe GV, Rueda ZV, Vélez LA, Aguirre DC, Gómez-Arias RD.** Histoplasmosis en pacientes con sida. Un estudio de cohorte en Medellín, Colombia. *Infectio.* 2010;**14**:99–106.
15. **Caceres DH, Tobón AM, Cleveland AA, Scheel CM, Berbesi DY, Ochoa J, et al.** Clinical and laboratory profile of persons living with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome and histoplasmosis from a Colombian hospital. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;**95**(4):918–24.
16. **Agudelo CA, Restrepo CA, Molina DA, Tobón AM, Kauffman CA, Murillo C, et al.** Tuberculosis and histoplasmosis co-infection in AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;**87**(6):1094–8.
17. **Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S.** Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of itraconazole in normal volunteers and AIDS patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;**54**(2):155–8.
18. **OPS.** Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH. Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH. 2020.
19. **Caceres DH, Valdes A.** Histoplasmosis and tuberculosis co-occurrence in people with advanced HIV. *J Fungi.* 2019;**5**(3).
20. **Autzen B.** Diagnostic Parsimony. *Philos Med.* 2022;**3**(1):1–12.
21. **Montgomery K.** How doctors think. Oxford University Press; 2006.

