

Histoplasmosis cerebral

Cerebral histoplasmosis

Iván Mauricio Peña Castellanos (1), Julián David Santana Porras (2), Karen Sulay Rodríguez Díaz (3)

RESUMEN

La histoplasmosis cerebral primaria es poco frecuente, en la mayoría de los casos se presenta en forma secundaria a la diseminación desde un foco primario pulmonar. El histoplasma es un hongo dimórfico y endémico que ha sido identificado en Estados Unidos, Canadá, México, Centro y Sudamérica, y es menos común en África, Asia y Europa. La infección se produce por la inhalación inadvertida de las conidias contenidas en los cuerpos fructíferos; el pulmón es el sitio de infección primaria. De las infecciones documentadas por histoplasma en individuos inmunocompetentes, entre el 50% y el 90% son asintomáticas, y de las infecciones sintomáticas, el 80% no requiere terapia y resuelve en forma espontánea; sin embargo, el histoplasma puede diseminarse por toda la economía, incluyendo el sistema nervioso central (SNC). La presentación clínica de histoplasmosis con compromiso del SNC es inespecífica y puede simular otras patologías más comunes. El diagnóstico es particularmente difícil en casos en los que solamente se presenta compromiso aislado del SNC. La histoplasmosis diseminada conlleva un alto riesgo de mortalidad; el tratamiento consta de una fase de inducción seguida de una fase de mantenimiento.

PALABRAS CLAVE: histoplasma; histoplasmosis. (DeCS).

SUMMARY

Primary cerebral histoplasmosis is rare and in the majority of cases presents in secondary to dissemination from a primary pulmonary focus. Histoplasma is a dimorphic and endemic fungus. It has been identified in the United States, Canada, central Mexico and South America and is less common in Africa, Asia, and Europe. The infection is caused by inadvertent inhalation of the conidia contained in the fruiting bodies, the lung is the site of primary infection. Of documented histoplasma infections in individuals immunocompetent, between 50% and 90% are asymptomatic, and of symptomatic infections, 80% do not require therapy and resolve spontaneously, however, histoplasma can spread throughout the economy including the central nervous system (CNS). The presentation Histoplasmosis with CNS involvement is nonspecific and can mimic other most common pathologies. Diagnosis is particularly difficult in cases where it only presents isolated CNS involvement. Disseminated histoplasmosis carries a high risk of mortality; treatment consists of an induction phase followed by a maintenance.

KEYWORDS: Histoplasma; histoplasmosis.(MeSH).

- (1) Médico, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia; neurólogo, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; profesor de Neurología, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia; Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia; neurólogo, Grupo de Trasplante Médula Ósea, Fundación Oftalmológica de Santander, Bucaramanga, Colombia.
- (2) Médico, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; residente de III año de Neurología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- (3) Médica, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia; residente de II año de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis fue descrita inicialmente en 1906 por Darling, en Panamá (1), en un caso de infección diseminada con compromiso de pulmón, hígado, bazo y nódulos linfáticos. El primer caso descrito de compromiso del sistema nervioso central (SNC) data 1934 (2). El histoplasma es un hongo dimórfico: levadura a temperatura cálida y filamentosos, en forma de micelios con cuerpos fructíferos, a temperaturas más bajas. Es endémico y ha sido identificado en Estados Unidos, Canadá, México, Centro y Sudamérica; es menos común en África, Asia y Europa.

La infección se produce por la inhalación inadvertida de las conidias contenidas en los cuerpos fructíferos; el pulmón es el sitio de infección primaria. Debido a la mayor temperatura dentro de los pulmones en comparación con el medio ambiente, las esporas crecen como células de levadura haploide unicelular y son fagocitadas por macrófagos alveolares, y el hongo puede seguir viviendo dentro de los fagosomas de los macrófagos. De las infecciones documentadas por histoplasma en individuos inmunocompetentes, entre el 50 % y el 90 % son asintomáticas, en tanto que de las infecciones sintomáticas, el 80 % no requiere terapia y resuelve en forma espontánea; sin embargo, el histoplasma puede diseminarse por toda la economía, incluido el SNC, dependiendo de los factores de riesgo y la presencia de inmunosupresión en el huésped.

FACTORES DE RIESGO

Todos los individuos que residen en zonas endémicas están en riesgo de desarrollar histoplasmosis, la probabilidad de adquirir la infección de manera sintomática depende del balance entre dos factores: la cantidad del inóculo y la eficiencia de respuesta del sistema inmune. Las personas sometidas a una cantidad menor del inóculo o inmunocompetentes pueden experimentar síntomas pulmonares menores o incluso tener un curso asintomático, con un riesgo estimado de desarrollar histoplasmosis diseminada de 1 en 2000 casos de infección aguda, mientras que en personas sometidas a un gran inóculo, con algún grado de inmunocompromiso, o en extremos de la vida, la posibilidad de desarrollar una forma diseminada es 10 veces mayor (3). Los principales factores de riesgo para desarrollar una infección diseminada y por consiguiente una mayor probabilidad de compromiso del SNC son: personas con VIH/SIDA, especialmente con conteo de Cd4 < 150 cel/ μ L, trasplantados, pacientes con enfermedades reumatológicas o que siguen tratamientos inmunosupresores como esteroides o inhibidores del factor de necrosis tumoral (4). En una de las mayores series de casos de histoplasmosis con compromiso del SNC se encontró que el 44% de los pacientes tenía

diagnóstico de VIH/SIDA, el 14% recibía medicamentos inmunosupresores, el 13% eran trasplantados, otro 13% eran mayores de 54 años y, notablemente, el 16% no tenía comorbilidades o edad avanzada (5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de histoplasmosis con compromiso del SNC es inespecífica y puede simular otras patologías más comunes, como criptococosis o tuberculosis meníngea, o incluso pueden coexistir. El diagnóstico es particularmente difícil en casos en que solamente se presenta compromiso aislado del SNC sin ninguna otra evidencia de compromiso diseminado (6); solo aproximadamente el 50 % de los pacientes con histoplasmosis del SNC tiene un claro compromiso diseminado (4).

Las manifestaciones clínicas comunes incluyen fiebre, fatiga, malestar general, inapetencia, pérdida de peso y síntomas respiratorios. Los órganos comprometidos con mayor frecuencia en la forma diseminada son el hígado, el bazo, el tracto gastrointestinal y la médula ósea; también se puede encontrar compromiso en piel, glándula suprarrenal y endocardio (3). Los síntomas propios de la afección del SNC van por naturaleza de subagudos a crónicos, y los más reportados en las series de casos son cefalea y confusión, seguidos de alteración del estado de conciencia, síntomas neurológicos focales, crisis y déficit de pares craneales (5,7). Son formas reconocidas de histoplasmosis con compromiso del SNC la meningitis linfocitaria crónica, las lesiones con apariencia de masa intraparenquimatosa cerebral o medular, el ataque cerebrovascular debido a embolismo o vasculitis y la encefalitis difusa (4).

El examen físico con frecuencia revela linfadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia y lesiones cutáneas y orales; las pruebas de laboratorio generalmente muestran anemia, leucopenia, trombocitopenia y aumento de enzimas hepáticas y bilirrubinas. La enzima lactato deshidrogenasa y la ferritina elevadas son inespecíficas, pero sugestivas de histoplasmosis diseminada. El choque con insuficiencia hepática, renal y respiratoria, incluido el síndrome de distrés respiratorio de adulto y la coagulopatía, puede complicar los casos graves y confundirse con sepsis de origen bacteriano (3).

Con respecto a los hallazgos al examen neurológico, en una serie que analizó 104 pacientes se describió que el 29% experimentaba alteración del estado de conciencia, el 22% presentaba síndrome confusional y el 19% tenía déficit de pares craneales, mientras que otras alteraciones neurológicas focales representaban el 16% de todos los pacientes. El meningismo únicamente se encontró en el 8% de los pacientes (7).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico generalmente se retrasa más de un mes en el 60% de los casos, varios solo se confirman en la autopsia y existen casos descritos diagnosticados tras cuatro años de síntomas (8).

El diagnóstico diferencial es amplio e incluye neurosarcoidosis, tuberculosis, toxoplasmosis, enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central y neoplasia.

La meningitis por histoplasma se presenta como una meningitis linfocitaria crónica, sin embargo, hasta un 17% de los líquidos cefalorraquídeos (LCR) pueden ser normales en la primera punción. Se observa predominio linfocitario en el 50% de los pacientes, hiperproteinorraquia en el 77% e hipogluorraquia en el 53% (9).

Se requieren imágenes cerebrales con contraste en búsqueda evidencia de inflamación meníngea o parenquimatosa; claramente, estos hallazgos son inespecíficos.

Los hallazgos más frecuentes son: lesiones focales con aspecto de masa (20%), dilatación ventricular (9%), realce meníngeo (8%), aumento de señal T2 (7%), infartos (3%) y múltiples anomalías (17%). Finalmente, hasta el 28% de las imágenes fueron normales en una serie de casos (10-12).

En la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza con base en la determinación de antígeno o anticuerpos anti-histoplasma en LCR. Un estudio reciente revela sensibilidad del 78% y especificidad del 97% (9). Los principales métodos de detección de anticuerpos incluyen la inmunodifusión, la fijación de complemento y los inmunoensayos enzimáticos para IgG e IgM. La sensibilidad y la especificidad de estos ensayos pueden variar de acuerdo con el estado inmunológico del paciente (13). La disponibilidad de estas pruebas es variable y en ocasiones no están disponibles fuera de los Estados Unidos. En Colombia, el Laboratorio de Micología Médica y Experimental de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) ofrece técnicas de diagnóstico molecular por reacción en cadena de polimerasa.

También se puede utilizar la medición de antígeno sérico, urinario y en LCR, aunque en este último caso no está completamente estandarizado.

En ocasiones, puede ser necesario la realización de biopsia cerebral de lesiones específicas para obtener el diagnóstico (14-16). En la histoplasmosis se debe tener en cuenta el diagnóstico diferencial de hidrocefalia obstructiva crónica, especialmente en casos de persistencia de la sintomatología posterior a derivación (17-19). La presentación de histoplasmosis como empiema o colección subdural es muy rara (20).

La histoplasmosis cerebral primaria es poco frecuente y en la mayoría de los casos se presenta en forma secundaria

a la diseminación desde un foco primario pulmonar o como parte de una forma sistémica diseminada, por lo que es útil buscar el patógeno en pulmón u otros órganos en casos de patología cerebral en los que no se logra identificar su etiología.

TRATAMIENTO

Profilaxis primaria en paciente con virus de la inmunodeficiencia humana

La profilaxis farmacológica está indicada en pacientes con VIH/SIDA con conteos de linfocitos (L) T CD4+ menores de 150 cel/mm³ que viven en regiones endémicas, caso en el cual el itraconazol puede reducir la frecuencia de la enfermedad; sin embargo, no se ha probado impacto en la mortalidad. La dosis de profilaxis es 200 mg diarios de itraconazol vía oral (21-23).

La profilaxis está indicada hasta que el conteo de CD4+ sea mayor a 150 cel/mm³ durante al menos seis meses; en caso de resistencia al antiretroviral o pérdida de la adherencia con aparición de conteos de LTCD4+ menores a 150 cel/mm³ se debe reiniciar (21).

Histoplasmosis diseminada en paciente con VIH

En el paciente con VIH la histoplasmosis diseminada conlleva un alto riesgo de mortalidad; el tratamiento consta de una fase de inducción seguida de una fase de mantenimiento (24), como se muestra a continuación.

• Enfermedad moderada-severa

Fase de inducción

Anfotericina B deoxicolato 0,7 mg/kg/día IV por dos semanas o hasta que el paciente mejore clínicamente. También se puede administrar anfotericina liposomal a dosis de 3 mg/kg/día IV por dos semanas, esta última indicada en pacientes con falla renal o con enfermedad grave diseminada, dado que a la fecha se ha demostrado su superioridad en eficacia, mortalidad y toxicidad (22-27).

Fase de mantenimiento

Itraconazol vía oral, 200 mg tres veces al día durante tres días, seguido de 200 mg dos veces al día, durante 12 meses como mínimo (22,25).

• Enfermedad leve-moderada

Itraconazol vía oral 200 mg tres veces al día durante tres días, seguido de 200 mg dos veces al día durante 12 meses (22,25).

Histoplasmosis en sistema nervioso central

La anfotericina B desoxicolato y el liposomal pueden

reducir la carga de hongos en el cerebro de manera completa, sin embargo, la anfotericina B liposomal alcanza concentraciones más altas en el cerebro, aproximadamente seis veces más alta que la desoxicolato (28). Adicionalmente, debido a la toxicidad reducida (29), características farmacodinámicas superiores, mayor concentración en el tejido cerebral, así como una mejor supervivencia, la anfotericina B liposomal es el tratamiento de elección para la histoplasmosis del SNC. El esquema de manejo consta de dos fases (30):

- Fase inducción: se debe administrar anfotericina B liposomal 5 mg/kg/día durante 4-6 semanas (25).
- Fase de mantenimiento: itraconazol 200 mg 2-3 veces al día durante un año si hay resolución de las alteraciones del LCR (25).

Se debe hacer seguimiento a los pacientes para detectar recaídas después de interrumpir el tratamiento, durante al menos un año (7).

Las dosis recomendadas en regímenes alternativos (21) son:

- Posaconazol 400 mg vía oral dos veces al día (30)
- Voriconazol 400 mg vía oral dos veces al día por 1 día, seguido de 200 mg vía oral dos veces al día (31)
- Fluconazol 800 mg vía oral una vez al día (32), aunque está reportado que presenta menor eficacia.

Inicio de tratamiento antirretroviral

Melzani y colaboradores (32) ratifican en su serie de casos que el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) es una entidad poco común entre los pacientes con VIH/SIDA, por lo que se recomienda iniciar el TAR en casos de reciente diagnóstico, o dejar de suspender el TAR ya iniciado, con el objetivo de permitir equilibrar la respuesta del huésped contra este oportunista (32).

Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento se evalúa con el antígeno urinario de histoplasma; un aumento en el nivel de antígeno sugiere recaída (21).

Profilaxis secundaria en paciente con VIH

Las indicaciones de la profilaxis secundaria se enfocan en pacientes con enfermedad diseminada severa o compromiso del SNC que hayan completado el tratamiento; se debe administrar terapia supresora de largo plazo con itraconazol 200 mg vía oral al día.

El paciente con más de un año de tratamiento con itraconazol, hemocultivos para hongos negativos, antígeno urinario de histoplasma menos de 2 ng/dl y recuentos de LT CD4+ mayores a 150 células/mm³ con TAR eficaz durante seis meses, puede finalizar la profilaxis secundaria. En caso de resistencia al TAR o mala adherencia, con conteo sérico de LT CD4+ menores a 150 cel/mm³, se debe reiniciar (21,34-36).

Consideraciones especiales durante el embarazo

En el embarazo se recomienda el uso de anfotericina B deoxicolato intravenosa 0,7 mg/kg/día, o anfotericina B liposomal (preferida) a dosis de 3 mg/kg/día durante 4- 6 semanas o hasta el parto. Posaconazol y voriconazol son altamente teratogénicos y no se recomienda su uso (27). En el momento del parto, los bebés nacidos de mujeres tratadas con anfotericina B deben ser evaluados por disfunción renal e hipopotasemia (21).

Conflicto de interés

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

REFERENCIAS

1. Darling ST. A protozoon general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necrosis in the liver, spleen, and lymph nodes. *JAMA*. 1906; 1283-5.
2. Dodd K, Tompkins E. A case of histoplasmosis of darling in an infant. *Am J Trop Med*. 1934;14:127-37.
3. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):207-27. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.009.
4. Saccente M, McDonnell RW, Baddour LM, Mathis MJ, Bradsher RW. Cerebral histoplasmosis in the azole era: report of four cases and review. *South Med J*. 2003;96(4):410-6. doi: 10.1097/01.SMJ.0000051734.53654.
5. Riddell J 4th, Wheat LJ. Central nervous system infection with histoplasma capsulatum. *J Fungi (Basel)*. 2019;5(3):70. doi: 10.3390/jof5030070.
6. Nyalakonda H, Albuérne M, Suazo Hernandez LP, Sarria JC. Central Nervous system histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med Sci*. 2016;351(2):177-86. doi: 10.1016/j.amjms.2015.11.016.
7. Wheat J, Myint T, Guo Y, Kemmer P, Hage C, Terry C, Azar MM, Riddell J, Ender P, Chen S, et al. Central nervous system histoplasmosis: multicenter retrospective study on clinical features, diagnostic approach and outcome of treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13):e0245. doi: 10.1097/MD.00000000000010245. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(16):e0537.
8. Berger JR, Greenberg RN. Isolated central nervous system histoplasmosis in an immunocompetent patient:

- 53-month hiatus to diagnosis and treatment. *J Neurovirol.* 2010;16(6):472-4. doi: 10.1007/BF03210853.
9. Bloch KC, Myint T, Raymond-Guillen L, Hage CA, Davis TE, Wright, et al. Improvement in diagnosis of histoplasma meningitis by combined testing for histoplasma antigen and immunoglobulin g and immunoglobulin m anti-histoplasma antibody in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis.* 2018;66(1):89-94. doi: 10.1093/cid/cix706.
 10. Muñoz CO, Cano LE, González A. Detección e identificación de *Histoplasma capsulatum* por el laboratorio: de los métodos convencionales a las pruebas moleculares. *Infect.* 2010;14 Suppl 2: S145-58.
 11. Schestatsky P, Chedid MF, Amaral OB, Unis G, Oliveira FM, Severo LC. Isolated central nervous system histoplasmosis in immunocompetent hosts: A series of 11 cases. *Scand J Infect Dis.* 2006;38(1):43-8. doi: 10.1080/00365540500372895.
 12. Starkey J, Moritani T, Kirby P. MRI of CNS fungal infections: review of aspergillosis to histoplasmosis and everything in between. *Clin Neuroradiol.* 2014;24(3):217-30. doi: 10.1007/s00062-014-0305-7.
 13. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):115-32. doi: 10.1128/CMR.00027-06.
 14. Rangel-Castilla L, Hwang SW, White AC, Zhang YJ. Neuroendoscopic diagnosis of central nervous system histoplasmosis with basilar arachnoiditis. *World Neurosurg.* 2012;77(2):399. E9-13. doi: 10.1016/j.wneu.2011.06.016.
 15. Hariri OR, Minasian T, Quadri SA, Dyrgerova A, Farr S, Miulli DE, Siddiqi J. Histoplasmosis with deep CNS involvement: case presentation with discussion and literature review. *J Neurol Surg Rep.* 2015;76(1):e167-72. doi: 10.1055/s-0035-1554932.
 16. Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 2005;40(6):844-52. doi: 10.1086/427880.
 17. Ranganath S, McGhie TA, LaRosa S, Lehman W, Fader R. Clinical and laboratory diagnosis of central nervous system histoplasmosis. *Am J Med.* 2012;125(10):e1-2. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.12.011.
 18. Carod-Artal F, Venturini M, Gomes E, de Mello M. Histoplasmosis crónica del sistema nervioso central en un paciente inmunocompetente. *Neurología.* 2008;23(4):263-8.
 19. Veeravagu A, Ludwig C, Camara-Quintana JQ, Jiang B, Lad N, Shuer L. Fungal infection of a ventriculoperitoneal shunt: histoplasmosis diagnosis and treatment. *World Neurosurg.* 2013;80(1-2):222.e5-13. doi: 10.1016/j.wneu.2012.12.016.
 20. Abdulla MC, Narayan R, Mampilly N, Kumar P. Subdural empyema in disseminated histoplasmosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2017;20(4):414-5. doi: 10.4103/aian.AIAN_306_17.
 21. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR Recomm Rep.* 2018;58(4):1-207. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/prevention-and-treatment-of-opportunistic-infections-among-adults-and-adolescents/>
 22. Nacher M, Adenis A, Basurko C, Vantilcke V, Blanchet D, Aznar C, Carme B, Couppié P. Primary prophylaxis of disseminated histoplasmosis in HIV patients in French Guiana: arguments for cost effectiveness. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(6):1195-8. doi: 10.4269/ajtmh.13-0082.
 23. McKinsey DS. Histoplasmosis in AIDS: advances in management. *AIDS Patient Care STDS.* 1998;12(10):775-81. doi: 10.1089/apc.1998.12.775.
 24. Baddley JW, Sankara IR, Rodriguez JM, Pappas PG, Many WJ Jr. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;62(2):151-6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.05.006.
 25. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007;45(7):807-25. doi: 10.1086/521259.
 26. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, Powderly WG, Hafner R, Kauffman CA, Dismukes WE; U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. 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(2):105-9. doi: 10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00008.
 27. Murray M, Hine P. Treating progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD013594. doi: 10.1002/14651858.CD013594.
 28. Groll AH, Giri N, Petraitis V, Petraitiene R, Candelario M, Bacher JS, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis.* 2000;182(1):274-82. doi: 10.1086/315643.
 29. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs.* 2013;73(9):919-34. doi: 10.1007/s40265-013-0069-4.
 30. Freifeld A, Proia L, Andes D, Baddour LM, Blair J, Spellberg B, Arnold S, Lentnek A, Wheat LJ. Voriconazole use for endemic fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(4):1648-51. doi: 10.1128/AAC.01148-07.
 31. 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(3):223-32. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00151-4.
 32. 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(4):643-52. doi: 10.1093/cid/ciz247.
 33. Negroni R, Messina F, Arechavala A, Santiso G, Bianchi M. Eficacia del tratamiento y de la profilaxis antifúngica secundaria en la histoplasmosis asociada al sida. Experiencia del Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. *Rev Iberoam Micol.* 2017;34(2):94-8. doi: 10.1016/j.riam.2016.10.002.
 34. Negroni R. Micosis sistémicas tropicales asociadas al sida. *Enf Emerg.* 2003;5(1):27-40. Disponible en: <http://enfermedadesemergentes.com/articulos/a137/s-5-1-007.pdf>
 35. Negroni R, Helou SH, López-Daneri G, Robles AM, Arechavala AI, Bianchi MH. Interrupción de la profilaxis secundaria antifúngica en la histoplasmosis asociada al sida. *Rev Iberoam Micol.* 2004;21(2):75-8.
 36. Tobón ÁM. Protocolo de estudio y manejo de histoplasmosis. *Infectio.* 2012;16:126-8. doi: 10.1016/S0123-9392(12)70039-5.