

DETECCIÓN DEL ANTÍGENO DE *HISTOPLASMA CAPSULATUM* EN ORINA COMO PREDICTOR DE GRAVEDAD EN PERSONAS CON INFECCIÓN AVANZADA POR HIV

BELÉN M. DOMEQC¹, CLAUDIA E. FROLA¹, MARIANA ANDREANI², LILIANA GUELFAND²,
ALICIA E. SISTO¹, MARÍA J. ROLÓN¹

¹División Infectología, ²División Laboratorio de Análisis Clínicos, Sector Micología,
Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Belén M. Domecq, División Infectología, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, Av. Cerviño 3356, 1425 Buenos Aires, Argentina

E-mail: belendomecq2@gmail.com

Recibido: 2-V-2024

Aceptado: 3-IX-2024

Resumen

Introducción: El objetivo principal del estudio fue evaluar la asociación entre el valor basal del antígeno urinario de *Histoplasma capsulatum* (AgU) y la gravedad del cuadro de histoplasmosis en contexto de HIV, así como su utilidad para seguimiento de tratamiento antifúngico. En los objetivos secundarios se incluyó determinar el punto de corte adecuado en la detección del AgU para el diagnóstico de histoplasmosis probada.

Materiales y métodos: Estudio de cohorte analítico, retrospectivo en adultos con diagnóstico de HIV con una determinación del AgU, mediante ELISA. Se recolectaron variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio. Se realizó el análisis estadístico mediante *software* R-project®.

Resultados: Se incluyeron 452 individuos con determinación de AgU desde marzo 2018 a julio 2022, con 42 (9.3%) resultados positivos (25 histoplasmosis probadas y 17 probables). Se halló una correlación estadísticamente significativa entre la concentración basal del AgU y los cultivos positivos. No pudo evaluarse la utilidad del AgU como herramienta de seguimiento. El mejor punto de corte para detectar histoplasmosis probada fue un valor de AgU ≥ 2.2 ng/mL (especificidad: 96.3% y sensibilidad: 100%).

Discusión: Se requieren mayores estudios para evaluar la utilidad del AgU como herramienta para seguimiento del tratamiento antifúngico. Un valor de AgU

≥ 2.2 ng/mL, podría equivaler a un diagnóstico de histoplasmosis probada.

Palabras clave: histoplasmosis diseminada, HIV, antígeno urinario de *Histoplasma capsulatum*.

Abstract

Detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in urine as a prognostic tool in patients with advanced HIV infection

Introduction: The main objective of this study was to evaluate the association between the baseline level of *Histoplasma capsulatum* urinary antigen (AgU) and the severity of histoplasmosis in the context of HIV, as well as its utility for treatment monitoring. Secondary objectives included determining the appropriate cutoff point for AgU detection for the diagnosis of proven histoplasmosis.

Materials and methods: The study was an analytical, retrospective cohort study in adults diagnosed with HIV, with at least one determination of AgU using ELISA. Sociodemographic, clinical, and laboratory variables were collected. Statistical analysis was performed using R-project® software.

Results: A total of 452 individuals with AgU were included from March 2018 to July 2022, with 42 (9.3%) positive results (25 proven histoplasmosis and 17 prob-

able cases). An statistically significant correlation was found between the baseline concentration of AgU and positive cultures. However, the utility of AgU as a follow-up tool could not be evaluated.

The optimal cutoff point for detecting proven histoplasmosis was an AgU value ≥ 2.2 ng/mL (specificity: 96.3% and sensitivity: 100%).

Discussion: Further studies are needed to evaluate the utility of AgU as a tool for monitoring antifungal treatment. A value of AgU ≥ 2.2 ng/mL could potentially correspond to a diagnosis of proven histoplasmosis.

Key words: disseminated histoplasmosis, HIV, *Histoplasma capsulatum* urinary antigen

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La histoplasmosis diseminada es responsable de un 5-15% de las muertes relacionadas con el HIV/sida cada año en la región de las Américas. El antígeno urinario de *Histoplasma capsulatum* es un método sensible para el diagnóstico rápido de histoplasmosis diseminada en infección avanzada por HIV.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- En aquellos sitios sin acceso al actual método diagnóstico de certeza, se propone el valor de AgU ≥ 2.2 ng/mL, como una herramienta más para el diagnóstico de histoplasmosis probada.

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en su libre evolución, compromete el estado inmunitario del huésped y favorece la aparición de infecciones oportunistas y otras complicaciones vinculadas al mismo^{1,2}. Una proporción significativa de individuos acude a centros de salud con enfermedad avanzada por HIV, definida como estadio 3-4 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), categoría B-C del Centro para el Control de Enfermedades de EE. UU. o un recuento de linfocitos T CD4+ ≤ 200 cél/ μ L³. En Argentina el diagnóstico de HIV en etapas tardías, medido con la combinación de estas características clínicas e inmunológicas, se ubica en un 30%⁴.

La histoplasmosis es una enfermedad endémica en las Américas, causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*. En personas con alteración del estado inmune como aquellas con infección avanzada por HIV, la forma de presentación más frecuente es la histoplasmosis diseminada progresiva, la cual representa en la actualidad el 90% de los casos observados en Latinoamérica⁵. Es más frecuente en aquellos pacientes que no reciben terapia antirretroviral (TARV) o en los primeros meses de su inicio⁶.

Desde 1987, la histoplasmosis diseminada ha sido incluida entre las infecciones definitorias de HIV/sida, con una prevalencia aproximada de un 2-5% en áreas endémicas^{7,8}, incluso con valores locales más recientes de hasta un 10%⁹. Así mismo, es responsable de aproximadamente un 5-15% de las muertes relacionadas con el HIV/sida cada año en nuestra región¹⁰.

La presentación clínica de la histoplasmosis es inespecífica y puede ser difícil de distinguir de las manifestaciones de otras enfermedades infecciosas, por lo que su diagnóstico es un desafío. Los métodos convencionales de cultivo y examen histopatológico, presentan limitaciones como la necesidad de un laboratorio con cabina de bioseguridad, personal con capacitación en micología, un largo tiempo de espera hasta la positivización de los cultivos y una baja sensibilidad¹¹⁻¹⁴.

En los últimos años se desarrollaron métodos alternativos para el diagnóstico, entre los cuales se encuentra la detección del antígeno de *H. capsulatum* en orina (AgU), mediante el uso de anticuerpos monoclonales por enzimoimmunoanálisis (ELISA)¹¹⁻¹⁷. Dicha técnica es un método sensible para el diagnóstico rápido de histoplasmosis¹⁶, validada en muestras de orina, con elevada sensibilidad (86%) y especificidad (94%)^{12,13}. Entre sus limitaciones se encuentran la baja sensibilidad en formas de presentación clínica sin diseminación (histoplasmosis pulmonar aguda y cavitarias crónicas), así como resultados falsos positivos con otras micosis sistémicas endémicas como la paracoccidiodomicosis¹⁸.

Aunque el cultivo o el examen microscópico de diferentes muestras clínicas permite en general arribar al diagnóstico de histoplasmosis diseminada probada, la obtención de dichos materiales requiere de personal entrenado para

su recolección y procesamiento e infraestructura de laboratorio de relativa complejidad. Por el contrario, la detección del AgU a través de una muestra de orina es un procedimiento no invasivo y de fácil recolección¹¹⁻¹³, con la consiguiente reducción del tiempo hasta el diagnóstico. Esto resulta de vital importancia dada la alta tasa de mortalidad de la infección y justifica el inicio de tratamiento oportuno aún frente a un resultado falso positivo.

Si bien la detección cualitativa del AgU está validada para el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada en infección avanzada por HIV^{12,13}, se desconoce si el valor de la cuantificación basal puede tener correlación con la gravedad del cuadro clínico¹²⁻¹⁵ y su utilidad para el seguimiento de los casos bajo tratamiento antifúngico.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la asociación entre el valor basal del AgU con la gravedad del cuadro clínico inicial y su utilidad como herramienta para seguimiento del tratamiento antifúngico en la población de estudio. Como objetivos secundarios se incluyeron determinar el punto de corte adecuado en la detección del AgU para el diagnóstico de histoplasmosis probada y describir la mortalidad global a los 30 y 180 días desde el diagnóstico de histoplasmosis, en nuestra población.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte analítico retrospectivo, entre marzo de 2018 y julio de 2022, en el Hospital Juan A. Fernández de la Ciudad de Buenos Aires.

Se incluyeron pacientes de edad mayor o igual a 18 años, con diagnóstico documentado de HIV (ELISA y/o test rápido de HIV con carga viral confirmatoria y/o registro de prescripción de antirretrovirales), que presentaran al menos una determinación de AgU, con resultado positivo o negativo. Se excluyeron pacientes sin datos suficientes en la historia clínica que permitiera el análisis de los objetivos primarios y secundarios.

Al tratarse de un diseño retrospectivo, los pacientes se identificaron a partir del reporte de resultados de muestras de orina ya procesadas para la detección y cuantificación del AgU. Dichas muestras fueron solicitadas a pacientes con infección avanzada por HIV y/o sospecha de histoplasmosis, como estándar de cuidado en nuestra institución.

Las variables a estudiar fueron recolectadas desde la historia clínica electrónica de la División de Infectología

del Hospital Juan A. Fernández, así como de la plataforma NextLAB® (sistema informatizado de laboratorio) y del Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA), y fueron plasmados en una planilla de Excel® desarrollada *ad hoc*.

Se recolectaron datos demográficos, de diagnóstico de HIV e histoplasmosis, el estatus inmunológico, la metodología diagnóstica utilizada y las variables clínicas de gravedad del cuadro, así como presencia de otras infecciones oportunistas, tratamiento antifúngico y mortalidad global a 30 y 180 días desde la fecha de diagnóstico de la histoplasmosis.

Las variables de gravedad incluyeron: recuento de linfocitos T CD4+ ≤ 200 células/ μ L, infección oportunista concomitante, años de infección por HIV, falla renal, fungemia, falla multiorgánica (definida como enfermedad grave de dos o más sistemas: falla respiratoria con requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica, falla renal con requerimiento de hemodiálisis, falla hepática con aumento de transaminasas mayor a 3 veces su valor normal, falla hemodinámica definida como hipotensión con requerimiento de vasopresores)^{19,20}, o ausencia de respuesta favorable al tratamiento.

La detección del AgU fue realizada por ELISA utilizando el kit comercial, Clarus *Histoplasma Galactomanano* EIA (HGM, EIA, IMMY, Norman, OK, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante. El ensayo se hizo de forma automatizada con el equipo EVOLIS Twin Plus (BIORAD, CA, USA).

Siguiendo los criterios de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group* y del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* (EORTC/MSG) se consideró: 1) histoplasmosis probable, aquellos casos con AgU positivo y un cuadro clínico compatible (fiebre, pancitopenia, pérdida de peso, lesiones cutáneas y/o mucosas, asociado a compromiso pulmonar consistente en tos y/o disnea con o sin imagen radiológica con infiltrados patológicos); 2) histoplasmosis probada, aquellos casos con aislamiento en cultivo de *H. capsulatum* en cualquier muestra biológica proveniente del paciente o visualización de levaduras intracelulares características a través de coloraciones especiales (Wright o Giemsa); y 3) histoplasmosis descartada, aquellos casos con AgU negativo, sin rescate microbiológico de *H. capsulatum* en cultivos, ni visualización de levaduras intracelulares características a través de coloraciones especiales (Wright o Giemsa)^{13,20}.

Siguiendo las directrices de la OMS se definió histoplasmosis grave a la presencia de al menos un signo o síntoma que comprometiera órganos vitales: falla respiratoria o hemodinámica, signos neurológicos, falla renal, alteración de la coagulación y/o estado funcional de la

OMS >2 (persona postrada en cama o en silla más de la mitad de las horas, y solo capaz de un autocuidado limitado)¹⁰. Se definió histoplasmosis leve a moderada por signos y síntomas que no incluían las características definidas en gravedad¹⁰.

Se definió como fecha de diagnóstico de histoplasmosis aquella que coincidía con la fecha del primer resultado positivo de AgU.

El tratamiento específico sugerido para la histoplasmosis diseminada en contexto de HIV se dividió según la gravedad de la siguiente manera¹⁰:

-Histoplasmosis grave: fase de inducción con anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día por dos semanas o anfotericina B complejo lipídico 5 mg/kg/día (o alternativa con anfotericina desoxicolato 0.7-1 mg/kg/día por dos semanas), seguido de tratamiento de mantenimiento con itraconazol 200 mg dos veces/día hasta alcanzar recuento de linfocitos T CD4+ con un valor superior a 200 cél/μL o hasta completar 12 meses.

-Histoplasmosis leve a moderada: fase de inducción con itraconazol 200 mg tres veces/día por tres días, y luego 200 mg dos veces/día, por dos semanas seguido de mantenimiento con itraconazol 200 mg dos veces/día hasta alcanzar recuento de linfocitos T CD4+ con un valor superior a 200 cél/μL o hasta completar 6 meses.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se informaron con media y desvío estándar (DS) o mediana y rango intercuartil (RIC) de acuerdo a su distribución, las categóricas con número absoluto y porcentaje. Las variables de resultado se informaron con intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Para comparar variables numéricas se utilizó la prueba t de Student (t-test) o Mann-Whitney-Wilcoxon según distribución, y para las variables categóricas el test de Chi-cuadrado o test de Fisher dependiendo del tamaño de la muestra. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$ y aquellos con valores de $p < 0.1$ se consideraron indicadores de tendencia.

Para el análisis de asociación entre la concentración de AgU y las variables de desenlace (mortalidad a 30 y 180 días, gravedad, respuesta clínica al tratamiento) se realizó un análisis bivariado que incluyera variables consideradas de interés *a priori*. Las variables cuya asociación tuviera un valor de $p < 0.05$ fueron incluidas en el análisis multivariado.

Se confeccionó una curva ROC para encontrar el mejor punto de corte en el AgU basal para el diagnóstico de histoplasmosis probada y se estimó el área bajo la curva (AUC). Se evaluaron diferentes puntos de corte a fin de

determinar la especificidad y sensibilidad del test en distintos escenarios.

Se evaluó la *performance* del punto de corte elegido comparando la proporción de pacientes con histoplasmosis probada entre aquellos con AgU mayor y aquellos con AgU menor al punto de corte elegido mediante el test de Chi². Se determinó el valor predictivo negativo del AgU utilizando las categorías conformadas a partir del valor de corte propuesto para el diagnóstico de histoplasmosis probada en pacientes con sospecha de esta enfermedad.

Consideraciones éticas

El estudio fue conducido de acuerdo con el protocolo y las normas de buenas prácticas clínicas, aplicando las regulaciones y guías de investigaciones clínicas, y todas las regulaciones locales aplicables (Ley 3301 del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires) además de las disposiciones internacionales (Código de Núremberg, Declaración de Helsinki y sus modificaciones; así como también la Declaración Universal sobre Genoma Humano y Derechos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO, del 11 de noviembre de 1997).

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Juan A. Fernández, con el número de expediente 8924.

Los datos fueron anonimizados para proteger la confidencialidad del participante. No fue necesaria la obtención del consentimiento informado para el análisis de las muestras de orina en el presente estudio ya que forman parte del estándar de cuidado de todo paciente con infección avanzada por HIV en nuestra institución.

Resultados

Se incluyeron 452 personas con infección por HIV a los que se realizó AgU durante el período de estudio. Se detectaron 42 (9.3%) casos con AgU positivo, de los cuales se analizaron las principales características sociodemográficas y relacionadas a su infección por HIV e histoplasmosis. Veinticinco (60%) se diagnosticaron como histoplasmosis probada y 17 (40%) como histoplasmosis probable (Tabla 1). De los 42 individuos, 16 (38%) desconocían su diagnóstico de HIV y el mismo se realizó en contexto de histoplasmosis diseminada como enfermedad marcador de HIV/sida.

Todos los participantes presentaron carga viral de HIV detectable (> 40 copias/mL). Treinta (71.4%) fueron considerados como histoplasmosis leve a moderada y 12 (28.6%) como histoplasmosis

Tabla 1 | Características de la población con detección positiva para el antígeno urinario de *Histoplasma capsulatum*

	n: 42
Edad (años), mediana (RIC)	31.5 (23.6-35.5)
Género (masculino), n (%)	28 (66.6)
Lugar de nacimiento	
Pampas	32
Litoral	5
Extranjero LA	4
Noroeste	1
Lugar de residencia	
Pampas	38
Litoral	3
Extranjero LA	1
Años del dx HIV / dx <i>Histoplasma</i> , mediana (RIC)	4.5 (0.0-11.7)
CD4 (cél/μL), mediana (RIC)	42.1 (16.6-68.5)
Carga viral de HIV (copias/ml), mediana (RIC)	68 535 (5030-419 246)
Histoplasmosis grave, n (%)	12 (28.6)
Infección oportunista concomitante, n (%)	22 (52)
Neumonía por Pj	7
TB diseminada	4
Criptococosis diseminada	3
Sarcoma de Kaposi	2
Otros	8
Histoplasmosis probada, n (%)	25 (60)
Histoplasmosis probable, n (%)	17 (40)
Muestras de histoplasmosis probada	
Examen directo	16
Hemocultivo lisis centrifugación	14
Cultivo ganglio linfático	4
Cultivo lavado broncoalveolar	2
Cultivo médula ósea	1

RIC: rango intercuartil; LA: Latinoamérica; dx: diagnóstico; cél: células, Pj: *Pneumocystis jirovecii*; TB: tuberculosis

Otros: toxoplasmosis del sistema nervioso central, toxoplasmosis ocular, candidiasis esofágica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, necrosis retiniana por virus herpes simple, criptosporidiasis, leishmaniasis

Delimitación de las regiones geográficas: a) Litoral: Formosa, Chaco, Misiones, Corrientes, Santa Fe y Entre Ríos; b) Noroeste: Jujuy, Salta, Catamarca, La Rioja, Tucumán y Santiago del Estero; c) Cuyo: San Juan, Mendoza y San Luis; d) Sierras: Córdoba; e) Pampas: La Pampa y Buenos Aires; f) Patagonia: Neuquén, Río Negro, Chubut y Santa Cruz y g) Extremo austral: Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur.

Extranjero LA: otro país distinto de Argentina, que pertenezca a la región Latinoamérica. Extranjero no LA: otro país distinto de Argentina, que no pertenezca a la región Latinoamérica

mosis grave. Veintidós (52%) pacientes tuvieron otra infección oportunista concomitante (Tabla 1). En este punto, de los 12 casos considerados como histoplasmosis grave, 9 (75%) tenían otra infección oportunista concomitante, y 3 solo diagnóstico de histoplasmosis. De los 42 pacientes, 36 (85%) requirieron internación, de los

cuales 8 permanecieron en unidad cerrada, y 6 presentaron falla multiorgánica.

La concentración basal de los AgU positivos presentó una mediana de 5.03 ng/mL (RIC 2.98 – 25.00). De los 42 pacientes, 27 (64.3%) tuvieron al menos un AgU de seguimiento, 19 (70.4%) de los cuales fueron negativos, y 8 (29.6%) positivos.

El primer AgU de control fue solicitado en una mediana de 55 días (RIC 37-114). De los 8 pacientes que tuvieron primer control positivo, en la mitad de los casos la detección fue negativa en el segundo control, dos continuaron positivos y dos no se realizaron.

De los 42 pacientes con AgU positivo, 31 (73.8%) presentaron evolución favorable, 7 fallecieron dentro de los 30 días y 11 a los 180 días, con una mortalidad de 16.6% y 26.2%, respectivamente.

En un primer análisis, se evaluó la curva ROC de AgU versus histoplasmosis probada solo sobre aquellos individuos con AgU positivo. Se encontró una correlación entre la concentración basal de AgU y la positividad de los cultivos, con un AUC en el gráfico sensibilidad/especificidad de 85.6%. El mejor punto de corte fue un valor de AgU de 7.8 ng/mL, con una especificidad de 86.9% (IC95% 73.91-100.00) y una sensibilidad de 82.3% (IC95% 64.71-100.00), un valor predictivo negativo de 86.9% y un valor predictivo positivo de 82.3% para detectar histoplasmosis probada (con una prevalencia estimada a

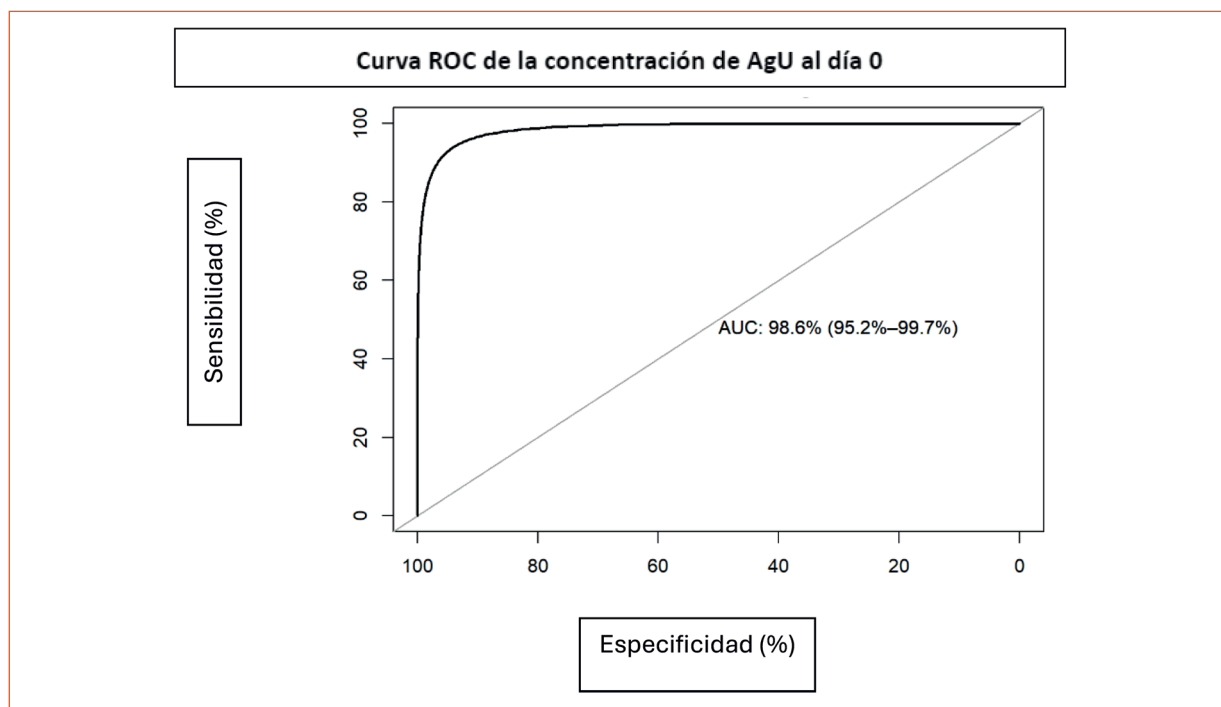
nivel local de histoplasmosis probable/probada de 9.7%⁹). La precisión de este punto de corte fue de 82.3%.

En un análisis posterior se incluyeron además 410 pacientes con potencial riesgo de histoplasmosis y AgU negativo, asignándoles un valor de 0 en el AgU, y luego de ajustar la curva ROC por prevalencia y por peso de falsos negativos, se encontró un nuevo punto de corte de 2.2 ng/mL, con un valor de AUC en el gráfico sensibilidad/especificidad de 98.6% (Fig. 1). La especificidad para este punto de corte fue de 96.3% (IC95% 94.46-97.92), y la sensibilidad de 100% (100 - 100), un valor predictivo negativo de 100% y un valor predictivo positivo de 51.5% para detectar histoplasmosis. La precisión de este punto de corte fue de 96.4%.

Los pacientes con $\text{AgU} \geq 2.2 \text{ ng/mL}$ tienen mayor frecuencia de cultivo positivo para *H. capsulatum* que aquellos con $\text{AgU} < 2.2 \text{ ng/mL}$ (51.5% vs. 0%, Fisher p-valor $< 2.2e-16$).

Todos los análisis posteriores tomando este nuevo punto de corte (2.2 ng/mL) se realizaron sobre los pacientes con AgU positivos, sobre los

Figura 1 | Curva ROC de sensibilidad/especificidad para punto de corte de 2.2 ng/mL



que se tiene información acerca del resto de las variables.

El análisis comparativo entre la concentración de AgU (usando el punto de corte elegido) y las variables de exposición (edad, género, recuento de linfocitos T CD4+, carga viral de HIV, etc.); y entre la concentración del AgU (usando el punto de corte elegido) y las variables de desenlace (mortalidad a 30 y 180 días, gravedad clínica, respuesta clínica al tratamiento), no arrojó resultados significativos (Tabla 2). La mediana (RIC) de carga viral en los pacientes con AgU <2.2 ng/mL fue menor que en aquellos con AgU ≥ 2.2 ng/mL, 2469 (322-6440) vs. 121 919 (20 028-459 929), (Mann-Whitney test p-value = 0.017).

De los 41 pacientes que iniciaron tratamiento antifúngico de inducción, 35 (85.4%) lo completaron (tres murieron antes de su finalización, dos perdieron el seguimiento por alta voluntaria hospitalaria y uno por derivación a otro centro). La mediana de la duración de la fase de inducción fue de 14 días, y la misma se inició con anfotericina B de manera endovenosa en 35 pacientes, itraconazol vía oral en cuatro, y un esquema combinado de ambos antifúngicos en dos de ellos (indicación inicial con itraconazol y posterior cambio a anfotericina B debido a coinfección con tuberculosis). Un paciente no inició tratamiento por óbito a las 24 horas de su admisión y desconocía su diagnóstico de HIV antes de su internación.

El tratamiento antifúngico de consolidación fue iniciado en 30 individuos y 17 (56.6%) de ellos lo completaron (tres no lo completaron por óbito posterior a los 14 días y diez por pérdida de seguimiento). Veintisiete pacientes recibieron itraconazol vía oral, dos anfotericina B (uno diaria y otro trisemanal) y uno fluconazol por coinfección con criptococosis meníngea. Nueve pacientes completaron el tratamiento antifúngico de mantenimiento (profilaxis secundaria) hasta alcanzar buen estatus inmunológico.

Discusión

En el presente estudio se diagnosticaron 42 casos de histoplasmosis probable/probada en infección avanzada por HIV, determinando una prevalencia de 9.3%.

La histoplasmosis diseminada es, en la región de las Américas, una de las infecciones oportunistas asociadas al HIV más frecuente, con un rango de prevalencia entre 7.6 y 43%¹⁰. A nivel local, se ha descrito una prevalencia de histoplasmosis probable/probada de 9.7%⁹, que coincide con nuestros resultados.

En cuanto a las características poblacionales, los pacientes provenían en su mayoría de las regiones "Pampas" y "Litoral". Clásicamente en nuestro país se describió la presencia de *H. capsulatum* en áreas colindantes a la cuenca del Río de La Plata. Publicaciones más recientes redefinen la presencia de endemidad en un ma-

Tabla 2 | Análisis comparativo entre antígeno urinario de *Histoplasma capsulatum* ≥ 2.2 ng/mL variables de exposición y desenlace

Variable	p
Gravedad de histoplasmosis	0.1612
Falla renal	0.5672
Falla multiorgánica	0.5647
Evolución favorable	0.3087
Mortalidad a 30 días	0.5647
Mortalidad a 180 días	0.2972
Género	0.7248
Infección oportunista concomitante	0.6889
Internación	0.2786
Edad	0.9445
Años desde el diagnóstico de HIV	0.1093
Recuento de linfocitos T CD4+	0.5595

AgU: antígeno de *H. capsulatum* en orina

yor territorio del país, abarcando la totalidad del mismo, a excepción de la Patagonia²¹. De los individuos evaluados el mayor porcentaje correspondía a hombres cis, coincidente con las cifras de incidencia anual en diagnóstico de HIV en Argentina⁴, con una mediana de linfocitos T CD4+ <50 células/ μ L, y una carga viral de HIV detectable en todos los casos, lo que refleja una importante inmunosupresión asociada. En estudios previos a nivel local, se encontró una mediana de linfocitos T CD4 + de valores similares^{9,22}.

Dentro del diagnóstico de histoplasmosis, un 60% correspondía a histoplasmosis probada y el 40% restante, a histoplasmosis probable. Esto enfatiza la necesidad de utilizar de manera complementaria los métodos alternativos al cultivo, como la detección del AgU, para aumentar la sensibilidad y especificidad diagnóstica de los métodos convencionales, sobre todo en escenarios de vulnerabilidad inmunitaria como es la infección avanzada por HIV.

El 38% de los casos evaluados desconocían el diagnóstico de infección por HIV y el mismo se realizó en conjunto con el diagnóstico de histoplasmosis diseminada, en concordancia con lo reportado a nivel nacional en cuanto a cifras elevadas de diagnósticos en etapas tardías de infección por HIV⁴.

En el presente estudio, no se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la concentración basal del AgU y la gravedad en la presentación de histoplasmosis diseminada, u otras variables sociodemográficas, probablemente debido al bajo número de individuos incluidos con resultado positivo para AgU.

De los 42 pacientes incluidos en este estudio con AgU positivo, 64% (27) tuvo al menos un AgU de seguimiento, de los cuales el 70% fue negativo. Dicha solicitud de AgU de control estaba dirigida por el médico tratante de cada paciente y no fue protocolizado con este fin. Debido al bajo número de AgU solicitados como control post-inicio de tratamiento antifúngico, no se pudo establecer la utilidad del mismo como herramienta para el seguimiento terapéutico y es necesario realizar estudios controlados prospectivos para evaluar la misma. Si bien en el año 2018 se validó la detección del antígeno de galactomano de *H. capsulatum* mediante ELISA basado en un anticuerpo monoclonal para diagnóstico de

histoplasmosis en contexto de HIV, dicha técnica no fue validada para el seguimiento del tratamiento antifúngico¹³. Aunque en publicaciones previas, de Centroamérica y EE.UU., se ha investigado el uso del antígeno de *H. capsulatum* con este fin en pacientes con y sin coinfección con HIV, los mismos no son comparables con el presente estudio, ya que tanto las técnicas como los antígenos utilizados fueron diferentes a los presentados en nuestra metodología^{23,24}. Incluso en estos estudios se utiliza el suero como muestra clínica adicional para determinar la concentración del antígeno, lo que tampoco fue evaluado por nuestro equipo de trabajo.

En cuanto a los objetivos secundarios, no se ha podido determinar un punto de corte adecuado para el diagnóstico de histoplasmosis diseminada en pacientes que viven con infección por HIV. Sin embargo, se ha encontrado una correlación significativa en la concentración de AgU ≥ 2.2 ng/mL y la positividad en los cultivos, con alta sensibilidad y especificidad, como se refleja en los resultados.

Si bien se ha descrito en la literatura local²⁵ un punto de corte para el AgU de 0.39 ng/mL mediante el mismo kit diagnóstico, con sensibilidad de 94% y especificidad de 97%, dicho estudio incluyó también individuos sanos, lo cual impide la comparación de resultados. Por otra parte, el objetivo para determinar el nuevo punto de corte también fue diferente al presentado en este estudio.

Al ser el cultivo el método *gold standard* para diagnóstico de histoplasmosis probada, consideramos que, en la población con diagnóstico de HIV y síntomas compatibles con histoplasmosis, un punto de corte de AgU ≥ 2.2 ng/mL, podría orientar a un diagnóstico de histoplasmosis probada. El AgU facilita el arribo al diagnóstico de histoplasmosis de forma rápida y con menores costos que el cultivo como método de referencia²⁴. En aquellos sitios sin acceso al actual método *gold standard*, se propone el valor de AgU ≥ 2.2 ng/mL, como una herramienta más para el diagnóstico de histoplasmosis probada.

En el presente estudio se describió una mortalidad de 16.6% y 26.2% a los 30 días y 180 días, respectivamente. A nivel regional se describen cifras de mortalidad global de entre 13- 48%¹², y a nivel local de 19.9-25.8%^{26, 27}, aproximadas a nuestros resultados.

Consideramos como limitaciones de este trabajo el bajo número de pacientes incluidos, así como el diseño retrospectivo y observacional del mismo. Se destaca la necesidad de estudios con un mayor número de individuos, a fin de evaluar la utilidad del AgU como herramienta para predecir la gravedad del cuadro, y para seguimiento del tratamiento antifúngico en la población seleccionada, dado el pequeño número de AgU de seguimiento que pudieron realizarse en nuestra población y la falta de protocolización en su solicitud.

Así mismo, este estudio fue realizado en pacientes sintomáticos, por lo tanto, los resultados no pueden extrapolarse a pacientes asintomáticos con AgU positivo realizado como estándar de cuidado. Se necesitan realizar más estudios con foco en esta subpoblación de pacientes con infección por HIV, así como la evaluación del presente kit comercial en la misma, a fin de determinar el más adecuado punto de corte.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2020. En: https://www.idsociety.org/contentassets/7ab3d1e72a9d4868be6d6c2c2553818e/adult_oi.pdf; consultado junio 2024.
2. Mukolo A, Villegas R, Aliyu M, Wallston KA. Predictors of late presentation for HIV diagnosis: a literature review and suggested way forward. *AIDS Behav* 2013; 17: 5-30.
3. Kigozi IM, Dobkin LM, Martin JN, et al. Late disease stage at presentation to an HIV clinic in the era of free antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52:280.
4. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Boletín N° 39 Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina. Ministerio de Salud de la Nación; 2022. En: <https://bancos.salud.gob.ar/recursos/boletin-ndeg-39-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina>; consultado junio 2024.
5. Araúz AB, Papineni P. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2021; 35: 471-91.
6. Negroni R. Histoplasmosis en América Latina. *Bio-médica* 2011; 31: 301-4.
7. Centers for Disease Control. Revision of the CDC Surveillance Case Definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome. *MMWR*. 1987; 36 (suppl 1S). En: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/other/mmsu3601.pdf>; consultado junio 2024.
8. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: A review of 104 Cases. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1199-202.
9. Frola, CE. Utilidad de técnicas de diagnóstico rápido en histoplasmosis y criptococosis en pacientes con infección avanzada por HIV. Universidad Nacional del Nordeste, Argentina. Repositorio Instituto de la Universidad Nacional del Nordeste 2019. En <https://repositorio.unne.edu.ar/xmlui/handle/123456789/27592>; consultado junio 2024.
10. Guidelines for diagnosing and managing disseminated Histoplasmosis among people living with HIV. PAHO/OMS 2020. En https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52304/9789275122495_eng.pdf; consultado junio 2024.
11. Falci DR, Hoffmann E, Paskulin D, Pasqualotto A. Progressive disseminated histoplasmosis: a systematic review on the performance of non-culture-based diagnostic tests. *Braz J Infect Dis* 2017; 21: 7-11.
12. Cáceres DH, Samayoa BE, Medina NG, et al. Multi-center validation of commercial antigenuria reagents to diagnose progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV/AIDS in two Latin American countries. *J Clin Microbiol* 2018; 56: e01959-17.
13. Cáceres DH, Scheel CM, Tobón AM, 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.
14. Zhang X, Gibson B Jr, Daly TM. Evaluation of commercially available reagents for diagnosis of histoplasmosis infection in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 2013; 51:4095-101.

15. Theel ES, Jespersen DJ, Haring J, Mandrekar J, Binnicker MJ. Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of *Histoplasma capsulatum* antigen from urine specimens. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3555-9.
16. Theel ES, Haring JA, Dababneh AS, Rollins LO, Bestrom JE, Jespersen DJ. Reevaluation of Commercial Reagents for Detection of *Histoplasma capsulatum* Antigen in Urine. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 1198-203.
17. Toscanini MA, Nusblat AD, Cuestas ML. Diagnosis of histoplasmosis: current status and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol* 2021; 105: 1837-59.
18. Kauffman CA. Histoplasmosis: A Clinical and Laboratory Update. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 115-32.
19. Baddley JW, Sankara IR, Rodriguez JM, Pappas PG, Many WJ. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diag Microbiol and Infect Dis* 2008; 62: 151-6.
20. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-21.
21. Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, et al. Re-drawing the maps for endemic mycoses. *Mycopathologia* 2020; 185: 843-65.
22. Messina FA, Corti M, Negroni R, Arechavala A, Bianchi M, Santiso G. Histoplasmosis en pacientes con SIDA sin manifestaciones cutáneo-mucosas. *Rev Chil infectol* 2018; 35: 560-5.
23. Gómez BL, Figueroa JI, Hamilton AJ et al. Detection of the 70-kilodalton *histoplasma capsulatum* antigen in serum of histoplasmosis patients: correlation between antigenemia and therapy during follow-up. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 675-80.
24. Wheat LJ, Garringer T, Brizendine E, Connolly P. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection based upon experience at the histoplasmosis reference laboratory. *Diag Microb Inf Dis* 2002; 43: 29-37.
25. Marin E, Messina FA, Romero M et al. Evaluation of an enzyme immunoassay technique on detecting urinary *Histoplasma capsulatum* antigen in the diagnosis of disseminated histoplasmosis in Argentina. *Medicina (B Aires)* 2023; 83: 863-74.
26. López Daneri AG, Arechavala A, Iovannitti CA, Mujica MT. Histoplasmosis diseminada en pacientes HIV/Sida. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 332-7.
27. Corti M, Negroni R, Esquivel P, Villafaña M. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA: análisis epidemiológico, clínico, microbiológico e inmunológico de 26 pacientes. *Enf Emerg* 2004; 6:8-15.