



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA LINFOHISTIOCITOSIS  
HEMOFAGOCÍTICA EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH/SIDA E  
HISTOPLASMOSIS DISEMINADA.**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA: DRA. ARLEN ESPERANZA CRUZ QUEZADA**

**DRA MARIA LUISA HERNÁNDEZ MEDEL**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. TIBURCIO MARGARITO SANTOS GONZALEZ**

**MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DR. JOAQUÍN MORENO MORENO**



**CIUDAD DE MÉXICO A 11 DE SEPTIEMBRE DE 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>3</b>
<b>GLOSARIO DE TÉRMINOS</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>6</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>9</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>10</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>11</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>12</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>12</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>13</b>
<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>13</b>
<b>POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	<b>13</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y VARIABLES</b>	<b>14</b>
<b>PROCEDIMIENTO</b>	<b>19</b>
<b>RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>	<b>20</b>
<b>IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO</b>	<b>21</b>
<b>RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS</b>	<b>22</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>25</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>34</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>37</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>38</b>

## Agradecimientos

A mis padres Marlene y German por siempre ser el soporte que necesitaba para salir adelante, por entregarme los mejores años de sus vidas de forma incondicional, por darme valores y favorecer mi crecimiento personal. A mi hermano German Isaac, por ser mi apoyo incondicional y demostrarme el amor más puro. A mis abuelos Esperanza y Ladislao que a pesar de no estar físicamente conmigo en este camino, me guiaron desde la infancia.

A mis tías Maritza, Ana y mis tíos Harold y Paulo que siempre estuvieron ahí para darme un consejo y orientación, por ser incondicionales en los momentos más difíciles de mi vida.

A mi primo Dorwin por apoyarme en los momentos complicados de mi formación.

A Douglas que desde siempre ha sido mi sensata compañía a pesar de la distancia, que me ha acompañado durante esta larga carrera profesional, ha comprendido mis ausencias y que siempre me ha impulsado a salir adelante y levantarme de las dificultades.

A mis compañeros de generación, que siempre favorecieron mi crecimiento personal, que ante la adversidad estuvieron ahí para apoyarme.

Al Dr. Santos y Dr. Joaquín, por la confianza depositada en mí, por siempre tener una palabra de aliento y por haber aceptado ser mis tutores de tesis.

Y a todos los maestros, compañeros de residencia y por supuesto a lo que nos debemos los pacientes: Gracias por permitirme cumplir esta meta invaluable.

## Glosario de Términos

**Linfohistiocitosis hemofagocítica:** Proliferación de linfocitos T activados y macrófagos que segregan gran cantidad de citoquinas, produciendo el fenómeno de hemofagocitosis.

**Criterios HLH-2004:** Criterios diagnósticos para linfohistiocitosis hemofagocítica propuestos por el protocolo internacional de la sociedad de histiocitos 2004

**HScore:** Herramienta de predicción diagnóstica de síndrome hemofagocítico

**Ferritina:** Proteína de almacén de hierro

**Lactato deshidrogenasa láctica:** isoenzima perteneciente a las oxidoreductasas.

**Proteína C reactiva:** Proteína plasmática circulante, que se eleva en respuesta a la inflamación

**Histoplasmosis diseminada:** Infección diseminada confirmada por *Histoplasma capsulatum*.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Antecedentes:** La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es una enfermedad inmunomediada descrita por primera vez en 1939, puede ser causada por mutaciones genéticas o desencadenada por infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes. En el marco de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) tiene diferentes escenarios desencadenantes, como la infección aguda o crónica por el VIH, el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, neoplasias y/o enfermedades autoinmunes. De acuerdo con Nguyen Dut et. Al. el factor desencadenante más frecuente de la HLH en personas que viven con VIH (PVVIH) es la histoplasmosis diseminada. El diagnóstico de HLH se basa en los criterios propuestos por la Sociedad Internacional de HLH en el 2004; Fardet et al. (2014) desarrollo el HScore; esquema de estratificación de riesgo que se traduce en una probabilidad que va desde 0 a >99%, al calcular el puntaje un valor de corte de 169 puntos corresponde a una sensibilidad del 93% y especificidad de 86% para el diagnóstico de la HLH. La linfohistiocitosis hemofagocítica tiene mal pronóstico, una revisión sistemática de la HLH en PVVIH durante 16 años encontró que el 60 % sobrevivieron, el 40 % murieron y 3 pacientes presentaron recaída.

**Objetivo:** Conocer la evolución clínica de la HLH en personas que viven con VIH/SIDA e histoplasmosis diseminada.

**Metodología:** Realizamos un estudio transversal, retrospectivo y descriptivo donde caracterizamos la evolución clínica y parámetros bioquímicos, calculamos la mortalidad y supervivencia.

**Resultados:** Se encontró que el sexo masculino predominó con un 84.6%, lo que se traduce en una relación hombre-mujer de 5.5:1, las manifestaciones clínicas predominantes fueron fiebre, disnea, bicitopenia e hiperferritinemia. La supervivencia a los 30 días en pacientes sobrevivientes fue del 65.4%

Palabras claves: Linfohistiocitosis hemofagocítica; Síndrome hemofagocítico; Histoplasmosis Diseminada; Virus de Inmunodeficiencia Humana.

## ANTECEDENTES

En 1991, la Histiocyte Society propuso el nombre de linfocitosis hemofagocítica para esta enfermedad, que antes era conocida como reticulosis medular histiocítica. La Histiocyte Society clasificó la HLH en primaria y secundaria. La forma primaria está presente principalmente en la población pediátrica y generalmente es causada por mutaciones genéticas que afectan la función del sistema inmunológico. Por otro lado, la forma secundaria puede ser desencadenada por infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes. <sup>(1)</sup>

Sin embargo, el North American Consortium for Histiocytosis (NACHO) no recomienda esta clasificación, ya que puede haber una superposición de características entre las formas primaria y secundaria de la enfermedad. Además, la HLH primaria rara vez se presenta en adultos. <sup>(2)</sup>

La HLH es considerada una entidad poco frecuente, internacionalmente se han reportado series de casos y cohortes retrospectivas con poblaciones pequeñas. Un estudio observacional japonés realizado en población adulta y niños reportó una incidencia anual de 1 caso por cada 800,000 personas. <sup>(3)</sup> En México se realizó un estudio retrospectivo en un hospital de tercer nivel sobre las características clínicas, bioquímicas y etiológicas durante 10 años con el objetivo de determinar la supervivencia de los pacientes diagnosticados con síndrome hemofagocítico, encontrando 20 casos, siendo las infecciones bacterianas el factor desencadenante y únicamente un caso de coinfección por VIH e histoplasmosis diseminada, con una mortalidad del 75%. <sup>(4)</sup>

La HLH en el contexto de la infección por el VIH tiene diferentes escenarios desencadenantes, *per se* la infección aguda o crónica por el VIH, el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune paradójico o desenmascarado posterior al inicio de tratamiento antirretroviral, las infecciones oportunistas, neoplasias o enfermedades autoinmunes. <sup>(5)</sup> Las infecciones contribuyen al inicio de la hemofagocitosis en dos situaciones, uno como desencadenantes en pacientes con trastornos genéticos y otro como inductor en sujetos sin mutaciones genéticas. En las PVVIH, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) actúa como

enfermedad subyacente en la mayoría de los casos; no está claro si el VIH o una infección concomitante conduzcan con mayor probabilidad al desarrollo de la HLH.  
(6)

La patogenia de la HLH primaria es caracterizada por la desregulación inmunitaria agresiva, activación persistente del sistema fagocítico mononuclear y una respuesta hiperinflamatoria, en la HLH secundaria a un proceso infeccioso la patogénesis es multifactorial, destaca la respuesta inmunitaria a la hiperferritinemia impulsada por células T asociada a una tormenta de citoquinas potencialmente fatal, debidas a la activación sostenida del receptor tipo Toll, con incapacidad del sistema inmune para restringir adecuadamente los efectos estimulantes del desencadenante infeccioso.  
(7)

De acuerdo con Nguyen Duc et al. (2020), el factor desencadenante con mayor frecuencia de la HLH en PVVIH es la histoplasmosis diseminada. (8) La infección diseminada por *Histoplasma capsulatum* es una micosis endémica causada por un hongo dimórfico con amplia distribución mundial pero con mayor incidencia en América; en México las áreas endémicas se encuentran principalmente en estados del centro del país, seguidos del pacífico sur y del golfo. (9,10) Es responsable de 5-15 % de las muertes relacionadas a SIDA cada año en la región de Las Américas.  
(11)

La OMS recomienda clasificar la histoplasmosis diseminada de la siguiente manera, leve definida por la presencia de signos o síntomas que no incluyen afección a órganos vitales; grave o moderadamente grave se define por la presencia de al menos un signo o síntoma que afecte los órganos vitales como: insuficiencia respiratoria o circulatoria, signos neurológicos, insuficiencia renal, trastornos de la coagulación y alteración del nivel funcional de la OMS mayor de 2; (13) esta última es la que con mayor frecuencia se complica con HLH.

La confirmación diagnóstica de la histoplasmosis diseminada se realiza a través de métodos microbiológicos directos o inmunológicos indirectos; el examen microscópico directo de médula ósea revela dos tipos de conidios, los macroconidios con diámetro de 8-15 µm, microconidios de 2-5 µm; con sensibilidad



menor al 50%.<sup>(13,14)</sup> Los métodos clásicos como el cultivo e histopatología tienen varias limitaciones, como la infraestructura del laboratorio (Nivel 3 de bioseguridad) y sensibilidad variable del 80% y especificidad desconocida. La histopatología presenta una sensibilidad del 65%. La detección urinaria de antígeno de *Histoplasma capsulatum* en orina es una prueba indirecta por medio de ELISA que tiene una alta sensibilidad >95% con especificidad del 97%.<sup>(14,15)</sup>

El diagnóstico de HLH es un desafío debido al espectro de presentaciones clínicas, los criterios propuestos por la Sociedad internacional de HLH en el 2004 se desarrollaron para la población pediátrica sin embargo en la actualidad constituye la base del diagnóstico de HLH en adultos, aunque su aplicación aún no se ha validado formalmente. La presencia de 5 de los siguientes 8 criterios establece el diagnóstico de HLH: fiebre por más de 7 días, esplenomegalia (bazo palpable > 3 cm bajo el reborde costal), pancitopenia o bicitopenia (hemoglobina < 9 g/dl, neutrófilos absolutos < 1000 uL, plaquetas < 100,000 mcl), hipertrigliceridemia (triglicéridos > 265 mg/dl), hipofibrinogenemia (fibrinógeno < 150 mg/dL), hiperferritinemia (ferritina > 500 ng/mL), hemofagocitosis (evidencia de hemofagocitosis en sangre periférica, medula ósea, bazo o biopsia de ganglio sin evidencia de malignidad), actividad de las células NK disminuida o ausente, IL-2 (CD25) > 2400 U/ml.<sup>(16)</sup>

Fardet et al. (2014), desarrollo una herramienta diagnóstica validada para población adulta para la detección de HLH, HScore es un esquema de estratificación de riesgo que se traduce en una probabilidad que va desde 0 a >99% y que utiliza 3 variables clínicas, 5 bioquímicas y 1 citológica (hallazgos de hemofagocitosis en medula ósea). Al calcular el puntaje, la probabilidad <1% corresponde a una puntuación de 90, y una probabilidad >99 % corresponde a  $\geq 250$  puntos. Un valor de corte de los 169 puntos corresponde a una sensibilidad del 93% y especificidad de 86% para el diagnóstico de HLH.<sup>(18)</sup>

El tratamiento de la HLH en el contexto de VIH, se recomienda un esquema breve con corticoesteroides para pacientes que desarrollan hipoxemia (evidencia BIII); en el caso de histoplasmosis diseminada se recomienda evitar la inmunosupresión

farmacológica puesto que con tratamiento antifúngico (polienos o itraconazol) más el inicio o reanudación de la terapia antirretroviral presentan adecuada respuesta. (18, 20,22)

La HLH tiene mal pronóstico a pesar del tratamiento, según la literatura se ha reportado una supervivencia del 60% con 40% de mortalidad en PVVIH (21,22)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La linfocitosis hemofagocítica (HLH) desencadenada por la histoplasmosis diseminada en personas que viven con VIH/SIDA es una condición médica poco común pero grave, que se asocia a alta mortalidad cuando no se diagnostica y trata de manera oportuna. Sin embargo, existe una falta de estudios e investigación en este tema, especialmente en adultos y en personas viviendo con VIH.

En México, la mayoría de las investigaciones realizadas hasta el momento se han centrado en población pediátrica, lo que ha dejado un vacío de información sobre la caracterización de la población adulta que vive con VIH que desarrollan HLH debido a la histoplasmosis diseminada.

Esta insuficiente investigación tiene varias consecuencias negativas. En primer lugar, dificulta la comprensión completa de la enfermedad y su presentación en adultos, lo que limita la capacidad de los médicos para diagnosticarla de manera oportuna. Esto a su vez puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado, lo que aumenta el riesgo de complicaciones graves y mortalidad. Además, la falta de información en este campo impacta negativamente en la evolución en la evolución clínica de los pacientes, ya que se desconocen factores de riesgos específicos, características clínicas y opciones de tratamiento más eficaces. Es necesario abordar esta falta de investigación para mejorar la atención médica y los resultados de salud en esta población.

## **JUSTIFICACIÓN**

La linfohistiocitosis hemofagocítica es una enfermedad compleja y poco frecuente, y la investigación actualizada es crucial para comprender mejor sus características clínicas, factores de riesgo y opciones de tratamiento más efectivas. Al llevar a cabo este estudio, se generó información actualizada y relevante sobre HLH en la población objetivo, lo que ayudará a mejorar la atención médica y pronóstico clínico. Contribuirá crear conciencia médica y educación, proporcionando datos clínicos específicos y relevantes que permitirá al personal médico reconocer mejor los casos de HLH y tomar decisiones informadas sobre el diagnóstico y tratamiento; lo que reducirá la morbilidad secundaria a complicaciones de la HLH. Los datos obtenidos de este estudio podrán guiar a los médicos en la toma de decisiones clínicas, crear protocolo de diagnóstico y tratamiento para brindar mejores resultados de salud en los pacientes.

En resumen, realizar esta investigación permitió obtener información actualizada, mejorará la detección temprana y el tratamiento oportuno, aumentará los conocimientos médicos para reducir la morbilidad asociada a esta patología.

## **HIPÓTESIS**

En personas viviendo con VIH/SIDA que desarrollan linfocitosis hemofagocítica secundaria a histoplasmosis diseminada, se estimó una supervivencia del 60 %.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Conocer la evolución clínica de la linfohistiocitosis hemofagocítica en personas que viven con VIH/SIDA e histoplasmosis diseminada.

### **Objetivos específicos**

- Describir las características demográficas de personas que viven con VIH e histoplasmosis diseminada que presentaron linfohistiocitosis hemofagocítica.
- Identificar las características clínicas y bioquímicas de la linfohistiocitosis hemofagocítica en personas que viven con VIH e histoplasmosis diseminada.
- Calcular la supervivencia asociada a la linfohistiocitosis hemofagocítica en PVVIH.

## METODOLOGÍA

**Tipo y diseño del estudio:** Se realizó un estudio transversal, descriptivo, observacional y retrospectivo.

**Población:** Expedientes de pacientes mayores de 18 años atendidos en el servicio de Infectología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, en el período comprendido de Enero 2018 Diciembre 2022. Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de infección por VIH e histoplasmosis diseminada confirmada por métodos microbiológicos directos o inmunológicos que cursen con linfohistiocitosis hemofagocítica de acuerdo a los criterios HLH-2004 o HScore  $\geq 169$ . Se buscó en la base de datos del archivo clínico aquellos expedientes de pacientes clasificados de acuerdo a los siguientes CIE10: B20.5 VIH más otras micosis, B39 Histoplasmosis B39.0 Infección pulmonar aguda debida a *Histoplasma capsulatum*, B39.1 Infección pulmonar crónica debida a *Histoplasma capsulatum*, B39.2 Infección pulmonar debida a *Histoplasma capsulatum* sin otra especificación, B39.3 Infección diseminada debida a *Histoplasma capsulatum*, B39.4 Histoplasmosis debida a *Histoplasma capsulatum* sin otra especificación, B39.9 Histoplasmosis no especificada; D76.2 Síndrome hemofagocito asociado a infección. D76.1 Linfohistiocitosis hemofagocítica.

**Tamaño de la muestra:** Al considerarse la linfohistiocitosis hemofagocítica una complicación poco frecuente, se tomaron todos los pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos HLH-2004, HScore  $\geq 169$  puntos y los criterios de inclusión descritos en la temporalidad definida.

### **Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

#### **Criterios de Inclusión:**

Expedientes de adultos mayores de 18 años con los siguientes diagnósticos:

a) Virus de Inmunodeficiencia Humana confirmada por ELISA o prueba rápida de tercera o cuarta generación.

b) Infección diseminada por *Histoplasma capsulatum* confirmada por examen directo, cultivo de sangre periférica o aspirado de médula ósea, antígeno urinario y/o histopatología de ganglio, médula ósea positivos.

c) Linfohistiocitosis hemofagocítica diagnosticada por HScore  $\geq 169$  puntos o 5 de los 6 criterios diagnósticos de la Sociedad Internacional de Histiocitosis 2004, tomando en cuenta que en nuestro hospital no contamos con la realización de la actividad de las células NK ni niveles séricos del receptor soluble CD25; deberá cumplir los siguientes criterios restantes:

-Fiebre  $\geq 38.5$  °C

-Citopenias que afectan al menos 2 de las líneas celulares:

- Hemoglobina  $< 9$  gr/dl
- Plaquetas  $< 100,000$  mm<sup>3</sup>/mL
- Neutrófilos  $< 1,000$  mm<sup>3</sup>/mL

-Hipertrigliceridemia en ayuno  $> 265$  mg/dl y/o hipofibrinogenemia  $< 150$  mg/dL

-Esplenomegalia

-Ferritina  $> 500$  ng/mL

-Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos; sin evidencia de malignidad.

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes menores de 18 años
- Diagnóstico confirmado de neoplasia en algún sitio
- Diagnóstico de enfermedad autoinmune
- Mujeres embarazadas
- Expediente clínico incompleto
- Diagnósticos dudosos de cualquiera de las entidades

#### **Definición de variables**

Independientes: Edad, Sexo,

Dependientes: Ninguna

**Tabla de Operacionalización de variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Codificación</b>
Edad	Tiempo transcurrido después del nacimiento de una persona hasta la fecha escrita en la nota de ingreso	Cuantitativa discreta	Ordinal	No aplica
Género	Hombre o mujer	Cualitativa nominal	Binaria	0. Hombre 1. Mujer
Carga viral de VIH	Cantidad de Virus de Inmunodeficiencia humana en una muestra de sangre	Cuantitativa continua	Razón	Valor numérico
Conteo de CD4	Recuento de Linfocitos Cd4 en sangre.	Cuantitativa discreta	Razón	Valor numérico
Hepatomegalia	Crecimiento del hígado en el eje cráneo-caudal mayor de 12 cm, transversal >23 cm.	Cualitativa dicotómica	Binaria	0. Presente 1. Ausente
Esplenomegalia	Crecimiento del bazo mayor de 13 cm en su diámetro longitudinal.	Cualitativa dicotómica	Binaria	0. Presente 1. Ausente
Fiebre	Elevación de la temperatura mayor de 38.5 ° C.	Cualitativa dicotómica	Binaria	0. Si 1. No
Anemia	Disminución del nivel de hemoglobina < 9 gr/dl.	Cualitativa dicotómica	Binaria	0. Si 1. No
Neutropenia	Disminución de neutrófilos < 1000 mm <sup>3</sup> /ml	Cualitativa dicotómica	Binaria	0. Si 1. No



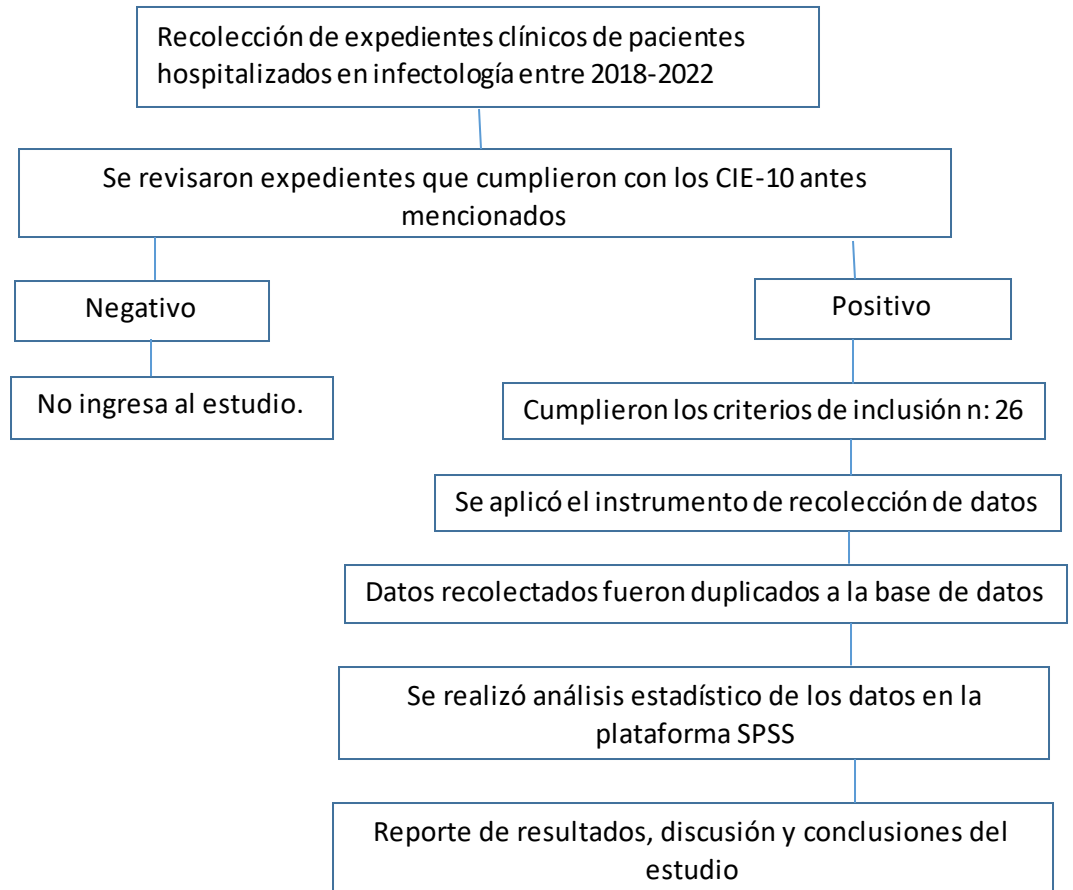
Trombocitopenia	Disminución de las plaquetas < 100,000 mm <sup>3</sup> /ml	Cualitativa dicotómica	Binaria	0. Si 1. No
Pancitopenia	Disminución anormal de las tres líneas celulares. (Hg <9 gr/dl, Plaquetas: <100,000 mm <sup>3</sup> /ml Neutrófilos <1000 mm <sup>3</sup> / ml)	Cualitativa dicotómica	Binaria	0. Si 1. No
Ferritina	Proteína plasmática que almacena el hierro	Cuantitativa discreta	Razón	Valor numérico
Triglicéridos	Ester derivado de glicerol y tres acido grasos.	Cuantitativa discreta	Razón	Valor numérico
Fibrinógeno	Glicoproteína plasmática sintetizada en el hígado, participa en la formación del coagulo.	Cuantitativa discreta	Razón	Valor numérico
AST (Aspartato aminotransferasa)	Enzima localizada principalmente en el hígado que se eleva ante el daño tisular.	Cuantitativa discreta	Razón	Valor numérico
ALT (Alanino aminotransferasa)	Enzima hepática que se eleva ante el daño tisular.	Cuantitativa discreta	Razón	Valor numérico
Hscore	Escala para diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica.	Cualitativo discreta	Binaria	Valor numérico
Fosfatasa Alcalina	Enzima hidrolasa que se encuentra principalmente en hígado, huesos y placenta.	Cuantitativo discreta	Razón	Valor numérico

LDH (Lactato deshidrogenasa láctica)	Enzima catalizadora que participa en el metabolismo anaerobio.	Cuantitativo discreta	Razón	Valor numérico
Prolongación del TP (Tiempo de protrombina)	Prueba para evaluar la vía extrínseca de la coagulación.	Cuantitativo discreta	Binaria	Valor numérico
Prolongación del INR (Internacional Normalized Ratio)	Es una forma estandarizada de evaluar el tiempo de coagulación sanguínea.	Cuantitativo discreta	Binaria	Valor numérico
Proteína reactiva C	Es una proteína plasmática circulante, que aumenta en respuesta a la estimulación.	Cuantitativo discreta	Razón	Valor numérico
Examen directo micológico	Examen que permite a través del microscopio detectar estructuras fúngicas.	Cualitativo nominal	Nominal	0. Negativo 1. Levaduras intracelulares 2. Sin resultados
Antígeno urinario de <i>Histoplasma capsulatum</i>	Técnica por radioinmunoensayo o ELISA para la detección de antígenos de polisacáridos en muestras de orina.	Cualitativo dicotómica	Nominal	0. Positivo 1. Negativo 2. Sin resultados
Cultivo de hongos	Procedimiento que permite el crecimiento e identificación de especies fúngicas.	Cualitativo dicotómica	Nominal	0. Positivo 1. Negativo 2. Sin resultados
Evolución de la enfermedad	Proceso en que la enfermedad progresa hacia la	Cualitativo nominal	Nominal	1. Mejoría 2. Defunción

	mejoría o empeoramiento.			3. Egreso voluntario
Días para el diagnóstico	Días transcurridos desde la llegada del paciente a urgencias hasta el diagnóstico de HLH.	Cuantitativo discreta	Razón	Valor numérico
Supervivencia	Días transcurridos desde el diagnóstico hasta la última consulta de seguimiento.	Cuantitativa discreta	Razón	Valor numérico

## PROCEDIMIENTO

Para llevar a cabo el siguiente estudio, se realizó revisión de los expedientes clínicos evaluando los diagnósticos, estudios de gabinete, cultivo de hongos así como su evolución clínica, determinando la cantidad de pacientes con mejoría clínica y los fallecidos.



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La linfohistiocitos hemofagocítica desencadenada por la infección diseminada por *Histoplasma capsulatum* en PVVIH es una entidad clínica poco frecuente, por lo que se realizará el análisis de subgrupo que incluya otras patologías infecciosas desencadenantes. El análisis se organizó según el tipo de variables, las cualitativas se agruparon para realizar cálculos de frecuencias y porcentajes.

Para las variables cuantitativas calcularemos la prueba de Kolmogorov Smirnov, se obtuvieron resultados no paramétricos por lo que se describe con medias, mínimo y máximo.

Se realizó el análisis de supervivencia a los 30 días, no se realizó el método Kaplan-Meier por tratarse de una muestra pequeña.

Se realizaron pruebas cruzadas, los resultados se consideran significativos si el valor de p es  $<0.05$ , esto se realizará utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 26.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente proyecto se elaboró de acuerdo a las normas éticas según el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y con los lineamientos de la declaración Helsinki de la asamblea general de la asociación médica mundial del año 2013 y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de investigación clínica.

Esta investigación guarda la confidencialidad y privacidad de los pacientes; se realizó con fines meramente académicos.

## **RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

- Este estudio servirá de tesis de posgrado y posible publicación.
- Este estudio retrospectivo tiene como enfoque caracterizar la población de estudio desde los aspectos clínicos y bioquímicos. Que favorecerá la elaboración de estrategias para el diagnóstico y tratamiento oportuno.

## **RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)**

Para llevar a cabo esta investigación, se contó con recursos humanos sin requerir financiamiento.

- El autor principal es el investigador principal realizó la selección de expedientes que cumplieron los criterios de inclusión, posteriormente la recolección de datos, procesamiento y análisis estadístico de resultados, discusión y conclusiones, trabajo final de tesis.
- Los tutores asesoraron, coordinaron y supervisaron el trabajo de tesis, en conjunto con el autor se realizará el análisis de los resultados, discusión y conclusiones hasta la presentación final del trabajo de tesis, y eventualmente su publicación.
- Los recursos materiales intangibles será el programa electrónico para análisis estadístico de los resultados, una computadora personal, internet.



## **RECURSOS NECESARIOS**

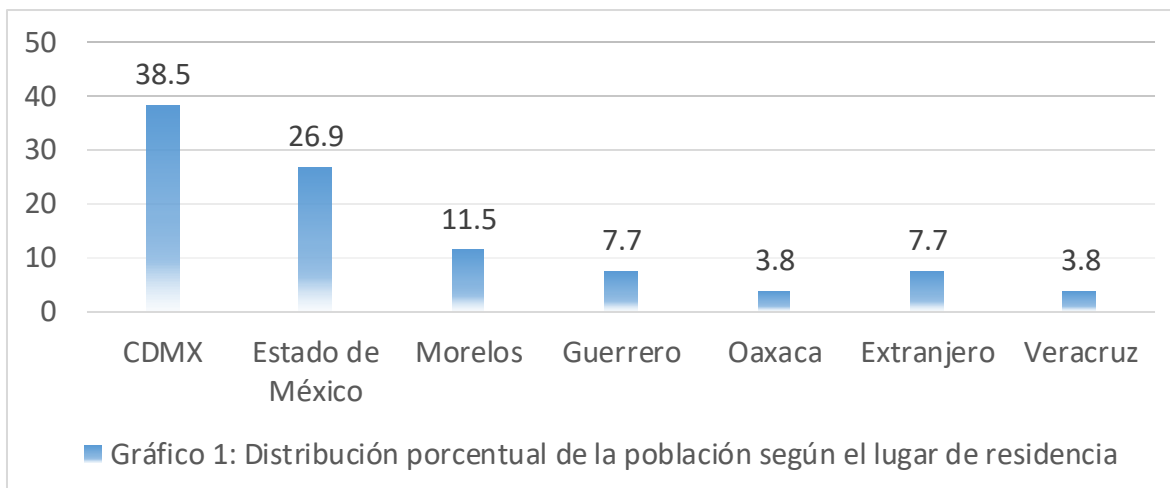
Para realizar este estudio se requirió los expedientes clínicos, estudios de laboratorio (SISTEMA PACS en red interna del HGMEI), reportes de cultivos de hongos (Laboratorio de Micología/HGMEI) y antígeno urinario positivos para *Histoplasma capsulatum*. No requiere apoyo financiero.

## RESULTADOS

Se analizaron 26 pacientes que fueron atendidos en el servicio de infectología, todos ellos cumplían con los criterios de inclusión establecidos para este estudio que abarcó un período de investigación de cinco años. Los datos obtenidos revelaron un claro predominio del género masculino, representando un 84.6 % de los casos estudiados, lo que se traduce en una relación hombre-mujer de 5.5:1. Además, se observó que la edad promedio de los pacientes incluidos en este análisis fue de 30.19 años, como se detalla en la tabla 1.

La histoplasmosis diseminada se ha identificado como una de las infecciones oportunistas más frecuentes en la región de las Américas, lo que subraya su relevancia clínica y epidemiológica. Los resultados de nuestro estudio a nivel local arrojaron información sobre la distribución geográfica de esta infección. En particular, se encontró que los estados de México con mayor incidencia reportada fueron la Ciudad de México con un 38.5%, seguido por el Estado de México, que registró un 26.9%; se identificaron casos en Morelos con una prevalencia del 11.5%, cabe destacar que también se detectaron pacientes extranjeros con un porcentaje del 7.7%, este último grupo estuvo compuesto por dos individuos, uno de nacionalidad venezolana y otro salvadoreña, lo que subraya la importancia de la histoplasmosis diseminada como un preocupación de salud tanto local como internacional con predominio en el continente americano.

Es importante notar que todas las áreas mencionadas anteriormente son consideradas zonas endémicas de *Histoplasma capsulatum*, lo que respalda la idea de que esta infección tiene un impacto considerable en estas regiones específicas, lo que contribuye significativamente al conocimiento sobre esta enfermedad y sus implicaciones para la salud pública. Estos resultados se presentan en el gráfico 1 para una representación visual clara.



En relación al diagnóstico del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) antes de desarrollar linfocitopenia hemofagocítica secundaria, se observaron varios patrones en la población estudiada. Un 50% de los pacientes tenían previo conocimiento de su diagnóstico, con un promedio de duración de 2.5 años de conocimiento de su condición; de este grupo un 34.6 % no cumplían la terapia antirretroviral por decisión propia. El otro 50 % restante habían sido diagnosticados recientemente, ya sea durante su hospitalización o en los tres meses previos a su ingreso hospitalario. Es relevante destacar que solo el 15.4% de los pacientes, es decir, un total de 4 individuos cumplieron rigurosamente con la terapia antirretroviral prescrita por sus médicos tratantes, los mismos que experimentaron un síndrome de reconstitución inmune (SIRI) desenmascarado con una media de 19.5 días de tratamiento recibido. Estos resultados ponen de manifiesto la diversidad de situaciones que rodean el diagnóstico de VIH y su gestión en el contexto de linfocitopenia hemofagocítica secundaria a histoplasmosis diseminada.

**Tabla 1: Características y resultados clínicos/laboratorio incluidos en HLH-2004.**

<b>Características</b>	<b>Sobrevivientes (n: 13)</b>	<b>No Sobrevivientes (n: 13)</b>	<b>Total de pacientes (porcentaje)</b>
<i>Edad media (años)</i>	27.85	32.54	30.19
<i>Fiebre</i>	12	13	96.2%
<i>Disnea</i>	9	13	84.6%
<i>Síntomas neurológicos</i>	2	4	23.1%
<i>Complicaciones hemorrágicas</i>	1	2	11.5 %
<i>Insuficiencia respiratoria</i>	1	6	26.9 %
<i>Lesión renal aguda</i>	1	4	19.2 %
<i>Esplenomegalia</i>	13	7	76.9%
<i>Hepatomegalia</i>	13	13	100%
<i>Anemia (Hg ≤9 gr/dl)</i>	12	13	96.1%
<i>Bicitopenia</i>	7	9	61.5%
<i>Pancitopenia</i>	4	3	26.9%
<i>Ferritina ≥ 500 µg/L</i>	13	13	100%
<i>Triglicéridos ≥ 265 mg/dL</i>	4	6	38.5%
<i>Fibrinógeno ≤ 1.5 g/L</i>	4	1	19.2%
<i>5 de 8 criterios HLH</i>	5	4	34.6 %

Se realizó un análisis descriptivo comparativo de los resultados clínicos y de laboratorio entre los pacientes que sobrevivieron y aquellos que lamentablemente no lo lograron, ver tabla 1. Este estudio reveló patrones notables en las manifestaciones clínicas y de laboratorio: en ambos grupos, los síntomas más comunes fueron fiebre, pero se observó que los pacientes que no sobrevivieron tendieron a experimentar insuficiencia respiratoria, manifestaciones neurológicas, complicaciones hemorrágicas y lesión renal aguda, de manera más prominente. Específicamente, las manifestaciones neurológicas más frecuentes estuvieron relacionadas con hemorragias en el sistema nervioso central probablemente relacionado a la trombocitopenia moderada o severa. La presencia de hepatomegalia se encontró en el 100% de los pacientes en ambos grupos. Sin embargo, la esplenomegalia fue más común en los pacientes que sobrevivieron. En cuanto a las citopenias, se observó que la bicitopenia fue más frecuente y esto fue más pronunciado en el grupo de pacientes que no sobrevivieron, con un 69.2%. La pancitopenia fue menos común en ambos grupos, pero hubo un leve aumento en su frecuencia en el grupo de pacientes que se recuperaron. Es importante destacar que tres pacientes presentaron exclusivamente anemia, de los cuales dos mostraron mejoría y fueron dados de alta. La concentración reducida del fibrinógeno estuvo presente en el 19.2% de la población total con predominio en el grupo de sobrevivientes con 30.8%.

Solamente el 34.6 % de los pacientes cumplieron con cinco de los ocho criterios diagnósticos establecidos por HLH-2004. Sin embargo, es destacable que la totalidad de los pacientes evaluados obtuvo un HScore superior a 169 puntos, con una mediana global de 248.9 puntos.

Estos resultados ofrecen una visión detallada de las diferencias en las manifestaciones clínicas y de laboratorios entre los pacientes que sobrevivieron y los que no lo hicieron, lo que puede ser valioso para la comprensión y el manejo de la linfocitosis hemofagocítica secundaria a histoplasmosis diseminada.

**Tabla 2: Resultados confirmatorios de histoplasmosis diseminada.**

<b>Características</b>	<b>Sobrevivientes (número positivo/ n total)</b>	<b>No Sobrevivientes (número positivo/ n total)</b>
<b>Cultivo de hongos MO</b>		
<i>Examen directo</i>	4/13	5/13
<i>Cultivo de Histoplasma capsulatum</i>	10/13	11/13
<b>Antígeno urinario para Histoplasma capsulatum</b>	9/9	3/3
<b>Histopatología ganglio</b>	4/8	1/5

En cuanto a la confirmación del diagnóstico de histoplasmosis diseminada, se logró mediante el cultivo de médula ósea en 21 de los sujetos lo que representa un 80.8%; el examen directo micológico fue positivo en el 30.7% de los casos estudiados, ver tabla 2. En los cinco pacientes cuyos cultivos resultaron negativos, se identificó la presencia del antígeno urinario positivo para *Histoplasma capsulatum*, lo que fortaleció la certeza del diagnóstico. Es importante resaltar que se realizó la prueba del antígeno urinario únicamente en 12 pacientes, en todos los casos se obtuvo un resultado positivo. Estos hallazgos consolidan la evidencia del diagnóstico de histoplasmosis diseminada en la población estudiada y subrayaban la utilidad de las pruebas de antígeno urinario en la detección precisa de esta infección. La biopsia de ganglio se realizó en 13 pacientes, de los cuales 5 fueron positivos para infección por *Histoplasma capsulatum*, entre ellos un paciente presentó biopsia de piel positiva para histoplasmosis cutánea. Se detectó hemofagocitosis en médula ósea en dos pacientes.

**Tabla 3. Medias de los resultados de laboratorio no incluidos en HLH-2004**

<b>Característica</b>	<b>Curados</b>	<b>Muertos</b>	<b>Total</b>
<i>HScore</i>	248.77	249.08	248.92
<i>Alanina aminotransferasa (ALT)</i>	57.85	79.62	68.73
<i>Aspartato aminotransferasa (AST)</i>	162.31	343.15	252.73
<i>Gamma-glutamil transferasa</i>	271.46	264.77	268.12
<i>Fosfatasa alcalina</i>	475.85	708.77	592.31
<i>Lactato deshidrogenasa láctica</i>	1423.15	2680.23	2051.69
<i>Procalcitonina</i>	9.15	15.23	12.192
<i>Proteína C reactiva</i>	195.31	208.15	201.73
<i>Triglicéridos</i>	271.69	329.77	300.73
<i>Fibrinógeno</i>	240.46	319.92	280.19
<i>Ferritina</i>	12144.46	13993.77	13069.12
<i>Tiempo de protrombina</i>	15.23	18.92	17.08
<i>Tiempo parcial de tromboplastina</i>	34.77	47	40.88
<i>Neutrófilos</i>	1713.85	2798.46	2256.15
<i>Hemoglobina</i>	7.46	6.92	7.19
<i>Plaquetas</i>	45692.31	50461.54	48076.92

Además de los criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad Internacional de Histiocitosis y HScore, se identificaron otras alteraciones en los resultados de laboratorio que, aunque no están incluidas en dichos criterios son indicativos de una disfunción multiorgánica, la elevación de lactato deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, proteína C reactiva, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina (TPT) en el grupo de no sobrevivientes; para el análisis de TPT se realizó el cálculo de diferencias de medias prueba t de Student obteniendo valor de

$p:0.012$ , el resto de las variables se realizó la prueba de Mann-Whitney sin tener significancia estadística. En la mayoría de los casos, se detectaron pruebas de deterioro hepático y alteraciones en los parámetros hematológicos, lo que apunta claramente hacia la afectación de múltiples órganos en estos pacientes. La principal elevación de las transaminasa fue a expensas de aspartato aminotransferasa, con elevación de 8 veces su valor normal en pacientes no sobrevivientes, ver tabla 3.

**Tabla 4. Distribución de desencadenantes secundarios estratificados por resultados**

<b>Proceso infeccioso</b>	<b>Curados (n:13)</b>	<b>Muertos (n:13)</b>	<b>Total (n:26)</b>
<i>VIH conocido antes de la presentación</i>	13	13	26
• <i>Carga viral (media de copias)</i>	220505.08	3,541,486.08	2873695.58
• <i>CD4 (media de células)</i>	30.31	21.69	26
<i>Síndrome de Reconstitución inmune</i>	1	3	4
<i>PVVIH más Histoplasmosis diseminada</i>	8	3	11
<i>Neumonía por Pneumocystis jirovecii</i>	1	6	7
<i>Esofagitis herpética</i>	0	1	1
<i>Bacteriemia por Salmonella spp.</i>	1	3	4
<i>Sífilis latente tardía</i>	2	0	2

Todos los pacientes cursaban con mal control virológico por mala adherencia al tratamiento o desconocían su diagnóstico, se informó carga viral y conteo de CD4



al momento de la presentación de HLH en ambos grupos, el 100 % de los pacientes cursaban con carga viral alta. El recuento de CD4 de ambos grupos se encontraba menor de 50 células, ver tabla 4.

Se diagnosticaron 4 casos de SIRS y no se detectó ningún caso de síndrome retroviral agudo. Para los pacientes que cursaron SIRS o procesos infecciosos diferentes a la coinfección VIH e histoplasmosis diseminada se desconoce el principal desencadenante de HLH.

El 100% de los pacientes cursaban con diagnóstico de VIH/SIDA e Histoplasmosis diseminada pero solo el 42.3 % (n: 11) se consideró la posibilidad que el principal desencadenante secundario de HLH fue la infección sistémica por *Histoplasma capsulatum*.

En el informe se registraron cuatro casos (15.84%) de linfocitosis hemofagocítica más histoplasmosis diseminada y bacteriemia por *Salmonella spp.* de los cuales tres fallecieron como resultado de esta condición; no se encontró relación con el conteo de CD4. Un caso presentó esofagitis herpética además de la infección por VIH e *Histoplasma capsulatum*. El segundo caso síndrome de reconstitución inmune, los dos casos restantes infección por VIH e histoplasmosis diseminada.

Se notificaron dos individuos con sífilis latente tardía tratada previa a su ingreso. Siete pacientes presentaron neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, uno de ellos presentando buena respuesta clínica al tratamiento, los restantes tuvieron un desenlace fatal. No se detectaron casos de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en personas que viven con VIH e histoplasmosis diseminada.

En comparación con los sobrevivientes, los pacientes que murieron tuvieron una mayor prevalencia de Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, SIRS, bacteriemia por *Salmonella spp.*, enfermedad orgánica por VHS: 3.8 % (1) frente 11.5% (3); 3.8 % 1 frente a 11.5% (3) y 0% frente a 3.8% (1) respectivamente.

**Tabla 5. Enfoque terapéutico y supervivencia**

<b>Terapia</b>	<b>Curados</b>	<b>Muertos</b>
<i>Amfotericina B desoxicolato</i>	8	11
<i>Voriconazol</i>	2	0
<i>Itraconazol</i>	3	1
<i>Ceftriaxona</i>	1	3
<i>Trimetoprim/Sulfametoxazol más prednisona</i>	1	6

El 50% de los individuos sobrevivieron y fueron dados de alta, mientras que el 50 % falleció. En los supervivientes se propuso el inicio de la terapia antirretroviral hasta que la enfermedad aguda remitiera. Entre los pacientes diagnosticados el 96.16% recibió terapia dirigida para los posibles desencadenantes, el 100 % de los pacientes que sobrevivieron recibieron terapia, únicamente un paciente con desenlace fatal no recibió terapia dirigida para la histoplasmosis diseminada por diagnóstico tardío en el postmortem. La terapia dirigida para el HLH a base de corticoesteroides no se indicó a ninguno de los grupos. El régimen de terapia más utilizado para los desencadenantes fue a base de amfotericina B desoxicolato (73 %), cefalosporinas de tercera generación, antiviral derivado de guanósina y sulfonamidas combinado con corticoesteroides sistémicos como parte de la terapia dirigida para probable neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

El seguimiento posterior al alta se documentó en el 84.6% de los supervivientes. Después de la curación solo 2 pacientes presentaron recaída de HLH a las 4 semanas y 4 años posterior al primer episodio, uno asociado al abandono de la terapia antifúngica y el segundo por interrupción de la terapia antirretroviral. La supervivencia a los 30 días en pacientes supervivientes fue del 65.4%.

## DISCUSIÓN

Esta revisión se enfoca en proporcionar una descripción detallada de los casos diagnosticados durante un periodo de cinco años en personas que padecen de histoplasmosis diseminada y VIH/SIDA. Además, se destacan los resultados y desenlaces de estas condiciones médicas.

Los casos analizados involucraron principalmente a una población adulta joven, con un claro predominio del sexo masculino, representando el 84.6% de los casos estudiados. Además, se observó que la edad promedio de los pacientes incluidos en este análisis fue de 30.19 años. La mitad de los pacientes ya tenía conocimiento de su diagnóstico de VIH, con una media de duración de 2.5 años de diagnóstico. Es importante destacar que todos los pacientes se encontraban con un mal control virológico e inmunológico, lo que se correlaciona con la literatura existente que indica que la linfocitopenia hemofagocítica se desarrolla con mayor frecuencia en los pacientes con infección avanzada por VIH.

En cuanto a las manifestaciones clínicas y bioquímicas más frecuentes, se identificaron la fiebre, hepatomegalia e hiperferritinemia como alteraciones comunes, presentes en el 100 % de los casos. En términos de alteraciones hematológicas, la bicitopenia fue la más frecuente tanto en sobrevivientes como en no sobrevivientes.

Es importante destacar que los resultados de esta revisión son coherentes con los hallazgos previos realizados por Montenegro-Idrogo JJ y colaboradores en un estudio retrospectivo de serie de casos que abarcó los años 2014-2015. En este estudio se encontraron 8 casos de histoplasmosis diseminada en pacientes con VIH, con una edad promedio de 33 años. Todos los pacientes se encontraban en estadio 3 según la CDC, y las manifestaciones clínicas más comunes incluyeron síndrome linfoproliferativo, síndrome consuntivo, alteraciones respiratorias y citopenias <sup>(23)</sup>.

Otra revisión también documentó la presencia universal de tres criterios de la Sociedad Internacional HLH-2004, entre ellos fiebre (99 %), niveles de ferritina  $\geq 500$   $\mu\text{g/L}$  (100%) <sup>(22)</sup>.

El diagnóstico de HLH en pacientes con VIH representa un desafío clínico y requiere un alto índice de sospecha. En nuestro estudio, se utilizó la predicción diagnóstica de HLH según los criterios de la Sociedad Internacional de Histiocitosis-2004, y se observó que el 39.1% de los pacientes cumplió con 5 de los 8 criterios propuestos. Además el 100% de la población cumplió con el HScore, con un punto de corte mayor de 169 puntos, lo que mostró una alta sensibilidad y especificidad del 86%. Se utilizó tanto el HScore como los criterios de HLH-2004 debido a que en algunos casos los estudios de laboratorio iniciales no alcanzaron los puntos de corte para positividad propuestos por HLH-2004 <sup>(18)</sup>.

Es relevante mencionar que el HScore es una herramienta valiosa para la predicción diagnóstica desarrollada por Fardet y colaboradores, validada en población adulta con sospecha de HLH reactiva. A pesar de sus limitaciones, esta herramienta ofrece la ventaja de ser gratuita y de fácil acceso, ya que incluye pruebas de laboratorio que son comunes en diferentes niveles de atención médica <sup>(24)</sup>.

El síndrome hemofagocítico es una entidad clínica dinámica, lo que hace que su diagnóstico no sea sencillo. En algunos casos, como se demostró en un estudio realizado por Hassum Tabaja y colaboradores, el diagnóstico se basa en una patología tisular positiva, ya que no se completa una documentación clara de  $\geq 5$  de los 8 criterios de HLH <sup>(22)</sup>.

En lo que respecta al diagnóstico de histoplasmosis diseminada en personas con VIH, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la detección del antígeno urinario en pacientes con un recuento de CD4 menor de 150 células, especialmente en zonas endémicas <sup>(11)</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio no se realizó la detección en todos los pacientes, y los motivos detrás de esta omisión no están claros. Es importante destacar que los cultivos y tinciones especiales tienen una sensibilidad limitada para detectar la enfermedad, y los cultivos requieren más tiempo, por lo que se enfatiza en la importancia de realizar la prueba de antígeno urinario <sup>(25)</sup>.

En este estudio, se incluyeron pacientes con VIH e histoplasmosis diseminada que presentaron HLH, lo que dificulta determinar cuál proceso infeccioso es el principal

desencadenante. Además, se observaron infecciones adicionales, como bacteriemia por *Salmonella spp.*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y síndrome de reconstitución inmune, que fueron más frecuentes en los pacientes con desenlaces fatales. En cuanto a los pacientes que presentaron enfermedad invasiva por *Salmonella spp.*, se considera que el desenlace puede estar relacionado con el mecanismo patogénico caracterizado por una tormenta de citoquinas y la activación masiva de macrófagos hemofagocíticos y linfocitos, agregando mayor predisposición al desarrollo de HLH <sup>(26)</sup>.

En cuanto al tratamiento de HLH, se basó en la terapia dirigida a los posibles desencadenantes secundarios, principalmente con antimicóticos, cefalosporinas de tercera generación, sulfonamidas y corticoesteroides. Ninguno de los pacientes recibió corticoesteroides como tratamiento dirigido al síndrome hemofagocítico, ya que la terapia específica para HLH en el contexto de histoplasmosis diseminada en personas con VIH aún no está clara. La guía de diagnóstico y tratamiento de la OMS sugiere el inicio temprano del tratamiento para el desencadenante principal, debido a que los corticoesteroides tienen un bajo nivel de evidencia, esto concuerda con una revisión sistemática elaborada por Fazal F. y colaboradores, en pacientes con VIH y HLH donde se demostró que el uso de esteroides se asoció a mayor mortalidad ( $p: 0.048$ ) <sup>(28)</sup>. En nuestro estudio recibieron corticoesteroides sistémicos los pacientes con posible neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, los cuales predominaron en el grupo con desenlace fatal (46.1%), se considera la posibilidad que estos hallazgos pueden estar relacionados entre sí, sin embargo se requiere realizar más estudios para brindar el seguimiento estrecho a la evolución clínica posterior al inicio de la terapia con esteroides.

La combinación de desencadenantes secundarios y las alteraciones de laboratorio podrían ayudar a clasificar a los pacientes con HLH en diferentes grupos de riesgo y guiar el tratamiento oportuno para reducir la mortalidad <sup>(27)</sup>. Esta investigación reveló una supervivencia a los 30 días del 65.4%.

El diagnóstico y tratamiento de HLH en pacientes con VIH e histoplasmosis diseminada siguen siendo un desafío, y se requieren investigaciones adicionales para mejorar la comprensión y la gestión de esta compleja entidad clínica.

En resumen, esta revisión destaca la importancia de reconocer y comprender la relación de la histoplasmosis diseminada, el VIH/SIDA y el desarrollo de HLH. Los resultados obtenidos respaldan la necesidad de una detección temprana y un tratamiento adecuado en pacientes con estas condiciones médicas para mejorar los desenlaces clínicos.

## **CONCLUSIÓN**

El diagnóstico del síndrome hemofagocítico representa un desafío significativo, especialmente en personas que viven con VIH, debido a la diversidad en su presentación clínica. En este estudio descriptivo, se evaluaron diversas variables, incluyendo la sintomatología y parámetros de laboratorio, se observó que ninguno de estos factores se asoció estadísticamente con un pronóstico desfavorable. Sin embargo, es fundamental resaltar la relevancia del HScore como una herramienta valiosa en la predicción diagnóstica del HLH.

El análisis de la mortalidad global reveló una tasa del 50%, con una supervivencia a los 30 días del 65.4 %; subrayando a la gravedad de esta condición médica. Estos hallazgos resaltan la complejidad del HLH y la necesidad de herramientas efectivas para su diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, Hays JA, Horne A, Janka G, Jordan MB, et al. *Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. Crit Care Med.* 2022;50(5):860-872.
2. Ordan MB, Allen CE, Greenberg J, Henry M, Hermiston ML, Kumar A, Hines M, Eckstein O, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(11):e27929.
3. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, et al. *Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. Int J Hematol.* 2007;86(1):58-65.
4. Heredia G. Michelle J. Estudio transversal de síndrome hemofagocítico en adultos de un hospital de tercer nivel: características clínicas, bioquímicas y etiológicas. [Tesis doctoral] Ciudad de México, Universidad Nacional Autónoma de México; 2022
5. Freire M, Carvalho V, Spener R, et al. Hemophagocytic Syndrome in a Patient with HIV and Histoplasmosis: A not so Rare Correlation. *Clinical Pathology.* 2022;15.
6. Subedee A, Van Sickels N. Síndrome hemofagocítico en el contexto del sida y la histoplasmosis diseminada: informe de un caso y revisión de la literatura. *J. Int. Assoc. Provid. AIDS Care (JIAPAC).* 2015;14(5):391-397
7. Nacher M. Valdes A. Et al. Review of diagnostic methods and results for HIV-associated disseminated histoplasmosis: Pathologists are not sufficiently involved. *Trop Med & Int Health.* [Internet]. 2021 [Consultado el 14 de Marzo 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tmi.13663>
8. Nguyen D, Nacher M, Epelboin L, Melzani A, Demar M, Blanchet D, Blaizot R, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis During HIV Infection in Cayenne Hospital 2012-2015: First Think Histoplasmosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:574584.

9. Caetano C, Manuel A, De Lima M, Matheus. Et al. Progressive disseminated Histoplasmosis in HIV-positive patients. *STD & AIDS*. 2022;33(6):544-553
10. Corzo-León, D.E., Armstrong-James, D. and Denning, D.W, Burden of serious fungal infections in Mexico. *Mycoses*, 2015;58: 34-44. <https://doi.org/10.1111/myc.12395>
11. Akram SM, Koirala J. Histoplasmosis. *StatPearls Treasure Island (FL)*: 2022; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448185/>
12. El diagnóstico y el manejo de la Histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH. Organización Mundial de la Salud. [Internet] 2020 [Consultado el 13 de Marzo 2023] Disponible en <https://www.paho.org/es/node/71472>
13. Kuate MPN, Ekeng BE, Kwizera R, Mandengue C, Bongomin F. Histoplasmosis overlapping with HIV and tuberculosis in sub-Saharan Africa: challenges and research priorities. *Ther Adv Infect Dis*. 2021; 9;8:204
14. Mital J, Ponce M. Et al. Histoplasma Capsulatum: Mechanisms for Pathogenesis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. [Internet]. 2020 [Consultado el 13 de Marzo 2023] Disponible en: doi: 10.1007/82\_2018\_114
15. Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2022; 1;146(4):507-519.
16. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31
17. Torres-Gonzalez P. Niembro M. Et al. Diagnostic accuracy cohort study and clinical value of the Histoplasma urine antigen (ALPHA Histoplasma EIA) for disseminated Histoplasmosis among HIV infected patients: A Multicenter study. *Plos Negl. Trop. Dis*. [Internet] Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006872>



18. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2613-20.
19. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019;6;133(23):2465-2477.
20. L. Joseph Wheat, Alison G. Freifeld, Martin B. Kleiman, John W. Baddley, David S. McKinsey, James E. Loyd, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, 2007;45:7: 807–825
21. West J, Card TR, Bishton MJ, Lanyon P, Ban L, Bythell M, et al. Incidence and survival of haemophagocytic lymphohistiocytosis: A population-based cohort study from England. *J Intern Med.* 2022;291(4):493-504.
22. Hussam Tabaja, Amjad Kanj, Said El Zein, Isin Yagmur Comba, Omar Chehab, Maryam Mahmood, Una revisión de la linfocitosis hemofagocítica en pacientes con VIH, *Open Forum Infect. Dis.* 2022; 9 (4):71-78
23. Montenegro-Idrogo JJ, Chiappe-Gonzalez A, Vargas-Gonzales R, Arévalo J, Ñavincopa M, Ticona E. Histoplasmosis diseminada y síndrome hemofagocítico en pacientes VIH: serie de casos en un hospital peruano [Disseminated histoplasmosis and haemophagocytic syndrome in HIV patients: A case series in a Peruvian hospital]. *Rev Iberoam Micol.* 2020 Jan-Mar;37(1):28-33. Spanish. doi: 10.1016/j.riam.2019.09.002. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31864850.
24. Hejblum G, Lambotte O, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Fardet L. A web-based delphi study for eliciting helpful criteria in the positive diagnosis of hemophagocytic syndrome in adult patients. *PLoS One.* 2014 Apr 7;9(4):e94024. doi: 10.1371/journal.pone.0094024. PMID: 24710079; PMCID: PMC3977971.
25. Toscanini MA, Nusblat AD, Cuestas ML. Diagnosis of histoplasmosis: current status and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021 Mar;105(5):1837-1859. doi: 10.1007/s00253-021-11170-9. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33587157.

26. Wei A, Ma H, Zhang L, Li Z, Zhang Q, Wang D, Zhang L, Lian H, Zhang R, Wang T. Hemophagocytic lymphohistiocytosis resulting from a cytokine storm triggered by septicemia in a child with chronic granuloma disease: a case report and literature review. *BMC Pediatr.* 2020 Mar 3;20(1):100. doi: 10.1186/s12887-020-1996-3. PMID: 32126983; PMCID: PMC7053071.
27. Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, Brunkhorst FM, Maschmeyer G, Rothmann F, Weber T, Müller M, Panse J, Penack O, Schroers R, Braess J, Frickhofen N, Ehl S, Janka G, Lehmeberg K, Pletz MW, Hochhaus A, Ernst T, La Rosée P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020 Apr;146(4):1065-1077. doi: 10.1007/s00432-020-03139-4. Epub 2020 Feb 20.
28. Fazal F, Gupta N, Mittal A, Ray A. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in human immunodeficiency virus: a systematic review of literature. *Drug Discov Ther.* 2020 Nov 4;14(5):226-231. doi: 10.5582/ddt.2020.03069. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33116036.

## ANEXOS

### Instrumento de recolección de datos

#### 1. Datos personales

Nombre: \_\_\_\_\_ Exp: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_ Masculino\_\_ HSH: \_\_\_\_  
Femenino: \_\_\_\_

Procedencia: \_\_\_\_\_ Año de Hospitalización: \_\_\_\_\_ EIH: \_\_\_\_\_ Tabaquismo:  
\_\_\_\_\_ Alcoholismo: \_\_\_\_\_ Toxicomanías: \_\_\_\_\_ Comorbilidades o  
coinfecciones: \_\_\_\_\_

#### 2. Criterios clínicos y bioquímicos: marque con una x la alternativa correcta

2a. *Tiempo de diagnóstico de VIH:* \_\_\_\_\_

2b. *Recibe tratamiento antirretroviral:* Si: \_\_\_\_ No: \_\_\_\_ Abandono de terapia  
antirretroviral:\_\_

2c. *Criterios clínicos de HLH 2004:* Fiebre: \_\_\_\_\_ Esplenomegalia: \_\_\_\_\_: \_\_\_\_\_  
Fibrinógeno: \_\_\_\_\_ Triglicéridos:\_\_\_\_\_ Ferritina: \_\_\_\_\_

Neutrófilos: \_\_\_\_\_ Hemoglobina: \_\_\_\_\_ Plaquetas: \_\_\_\_\_ Bicitopenia: \_\_\_\_\_  
Pancitopenia\_\_

2d. *Hepatomegalia:* Si: \_\_\_\_ No: \_\_\_\_

2e. *Disnea:* Si: \_\_\_\_ No: \_\_\_\_ SNC: Si: \_\_\_\_ No: \_\_\_\_

2g. Conteo de carga viral: \_\_\_\_\_ 2h. Conteo de CD4: \_\_\_\_\_

Escriba el valor de:

2i. Lactato Deshidrogenasa:\_\_\_\_\_ Hemocultivos periféricos: \_\_\_\_\_

2j. Aspartato transferasa (AST): \_\_\_\_\_

2k. Alanino aminotransferasa (ALT): \_\_\_\_\_

2l. Fosfatasa Alcalina: \_\_\_\_ BT: \_\_\_\_

2. GGT: \_\_\_\_\_

2m. Tiempo de Protrombina: \_\_\_\_\_ TPT: \_\_\_\_\_

2n. INR mayor de 1: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

20. PCR: \_\_\_\_\_ No Realizada: \_\_\_\_\_

21: Procalcitonina: \_\_\_\_\_

2f. HScore: \_\_\_\_\_

### 3. Criterios diagnósticos microbiológicos e inmunológicos

3a. Examen directo positivo para estructuras de *Histoplasma capsulatum*:

Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ No realizado: \_\_\_\_\_

3b. Cultivo de hongos con desarrollo de *Histoplasma capsulatum*:

Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ No realizado: \_\_\_\_\_ SP: \_\_\_\_\_ Médula Ósea: \_\_\_\_\_

3c. Antígeno urinario positivo para antígeno de *Histoplasma capsulatum*:

Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ No realizado: \_\_\_\_\_

3d. Histopatología con hallazgos sugestivos de histoplasmosis diseminada

Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ No realizado: \_\_\_\_\_

3e. Histopatología o **Frotis** con hallazgos sugestivos Linfocitosis Hemofagocítica

Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ No realizado: \_\_\_\_\_

### 4. Tratamiento recibido y evolución clínica

4a. Tratamiento recibido: Amfotericina B: \_\_\_\_\_ Itraconazol: \_\_\_\_\_ Voriconazol: \_\_\_\_\_

4b. Última cita en consulta externa u hospitalización: \_\_\_\_\_

4c. Días de supervivencia: \_\_\_\_\_

4d. Evolución a su egreso: Mejoría: \_\_\_\_\_ Muerte: \_\_\_\_\_