

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL PARA EL DESARROLLO SOSTENIBLE

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE MEDICINA GENERAL

«LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN PACIENTE PEDIÁTRICO EN LA CLÍNICA SANTA FE, MATAGALPA, 2023»

TUTOR: Dr. Alí Alexander Vanegas Espinales

Médico Especialista en Pediatría.

Jefe de servicio de Pediatría en Centro Médico Quirúrgico – Santa Fe, Matagalpa

ALUMNOS: Br. Roberto Carlos Siles López.

Matagalpa, Nicaragua 19 de agosto 2025

ÍNDICE DE CONTENIDO

No DENOMINACIÓN PÁGINA

ÍNDICE DE CONTENIDO……..i

íNDICE DE ANEXOS…….iii

AGRADECIMIENTO……..iv

DEDICATORIA……...v

RESUMEN……vi

OPINIÓN TUTOR CLINICO……..vii

I. INTRODUCCIÓN…… 1 II.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA……..4 III.

ANTECEDENTES…… 8 IV.

JUSTIFICACIÓN……..14 V.

OBJETIVOS……..16 VI.

MARCO TEÓRICO……..17 VII.

DISEÑO METODOLÓGICO……..29

VIII. RESULTADOS…… 35

IX. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS……..47

X. CONCLUSIONES……51

XI. RECOMENDACIONES……..53

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS……54

ÍNDICE DE ANEXOS

Cuadros

gráficos……**57** Carta

para solicitud de expediente clínico……**60**

AGRADECIMIENTO

La siguiente investigación se la dedico a Dios, por acompañarme cada día, por brindarme fortaleza cuando flaqueaba y por recordarme que todo tiene un propósito, incluso el cansancio y los momentos de incertidumbre, siendo guía, consuelo y luz.

A mi familia, que ha sido mi sostén, mi refugio y mi mayor motivación.

A mis padres, quienes han entregado todo por mí, desde su tiempo, esfuerzo, sueños e incluso sus propias necesidades. Este logro también es suyo, porque sin su entrega inalcanzable yo no estaría aquí.

A mis abuelos, que, con su amor tierno, sus palabras sabias y sus oraciones constantes, han sido un apoyo invaluable en este camino.

Gracias por cada sacrificio, por cada desvelo acompañándome en silencio, por no rendirse nunca, ni siquiera cuando todo parecía cuesta arriba. La vida ha permitido degustar de todos sus sabores, algunos dulces y otros demasiado agrios, vivo agradecido con AQUEL que me dio un propósito.

DEDICATORIA

A los valientes más pequeños, pero con corazones inmensamente grandes, todos aquellos niños que enfrentan el cáncer con una fuerza que conmueve el alma.

Dedico esta tesis a ustedes verdaderos héroes de la vida real, que han transformado el dolor en coraje, el miedo en sonrisas y la fragilidad en una forma de valentía que

trasciende todo entendimiento, su lucha, dulzura y coraje continúan inspirando muchos caminos y nos enseñan a ser médicos más humanos, más conscientes y con más entrega.

RESUMEN

Introducción: La Linfohistiocitosis Hemofagocítica es un trastorno inmunológico caracterizado por una desregulación inmunitaria, con liberación excesiva de citoquinas; generada por una excesiva respuesta inflamatoria, incapaz de suprimirse posteriormente a la eliminación de patógenos intracelulares, o por defectos genéticos.

Objetivo: Identificar las características clínico-epidemiológicas de un caso de Linfohisticiocitosis Hemofagocítica ocurrido en la ciudad de Matagalpa en el año 2023.

Método: Se trata de un estudio de tipo: Reporte de caso; nivel exploratorio, tipo observacional, tomando como unidad de análisis el expediente clínico de paciente femenino de 7 años atendida en Centro Médico Quirúrgico Clínica Santa Fe Matagalpa, hospitalizada por Linfohistiocitosis Hemofagocítica en el primer semestre del año 2023 haciendo una revisión basada en la guía de la Histiocyte Society HLH-2004 y fuentes como PubMed, UpToDate, JAMA Pediatrics, Cochrane.

Resultados: Se identificaron fiebre persistente y pancitopenia como hallazgos iniciales. El diagnóstico se confirmó mediante aspirado de médula ósea con hemofagocitosis y determinación de ferritina cumpliendo cinco criterios de la guía HLH-2004. No fue necesario realizar estudios moleculares. Se instauró tratamiento con corticosteroides y soporte clínico y traslado a centro de referencia tras 13 días de hospitalización.

Conclusión: Un paciente con persistencia de picos febriles, citopenia y alteraciones inflamatorias en un principio inexplicables, deben ser revisados criterios diagnósticos para HLH, a fin de instaurar un manejo definitivo.

Palabras clave: Linfohistiocitosis; hemofagocitosis; citopenia; ferritina; aspirado de médula ósea

OPINIÓN TUTOR CLINICO

Yo, Dr. Alí Alexander Vanegas Espinales, Médico Especialista en Pediatría, brindo respaldo de la Tesis de Investigación con el título: **"LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN PACIENTE PEDIÁTRICO EN LA CLÍNICA SANTA FE, MATAGALPA, 2023"** elaborado por el estudiante **Bachiller Roberto Carlos Siles López,** ha sido dirigido académica y científicamente por el suscrito en todo el desarrollo de su investigación.

Al haber cumplido con los requisitos académicos del trabajo**,** doy de conformidad a la presentación de dicho trabajo para proceder a su lectura y defensa, de acuerdo con la normativa vigente del Reglamento de Régimen Académico Estudiantil de la Universidad Internacional para el Desarrollo Sostenible (UNIDES).

Para que conste donde proceda, se firma la presente en la ciudad de Matagalpa, 08 de agosto del 2025.

_____

Atentamente

Dr. Alí Alexander Vanegas Espinales

Médico Pediatra

Jefe de Servicio de Pediatría, Centro Médico Quirúrgico-Santa Fe

I. INTRODUCCIÓN

La Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) también conocida como Reticulocitosis hemofagocítica al igual que Síndrome hemofagocítico, es una enfermedad inflamatoria sumamente rara que afecta principalmente a la población pediátrica, cuyo principal mecanismo es un síndrome hiperinflamatorio mediado por citoquinas.

Su historia remonta a casi un siglo atrás y ha evolucionado con avances en inmunología, genética y terapéutica, sin embargo la primera vez que se documenta fue en la década de 1930, cuando Scott y Robb-Smith describen casos de “Reticulosis histiocítica” en pacientes con fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y hallazgos de hemofagocitosis en médula ósea, en ese momento se entendía muy poco y al tratarse de algo nuevo, solía confundirse con patologías relacionadas con inflamación o cánceres hematológicos (1,2).

Durante las décadas siguientes, la Linfohistiocitosis hemofagocítica se identificó como un síndrome caracterizado por activación masiva e incontrolada del sistema inmune, con proliferación de macrófagos (histiocitos) que fagocitan células sanguíneas, estableciendo la diferencia entre la presentación primaria mediada por trastornos genéticos, hereditarios que afecta principalmente a lactantes y niños pequeños, o bien

secundaria a infecciones (como virus Epstein-Barr, citomegalovirus), neoplasias (linfomas) o enfermedades autoinmunes (lupus, artritis reumatoide) ocurre en cualquier edad (1-9).

Su diagnóstico supone un reto debido a los signos y síntomas tan inespecíficos llegando incluso a no poder diferenciarse de otras enfermedades prevalentes en la infancia y las propiamente endémicas de nuestro país, es por eso que un grupo de especialistas realizaron una guía en el año 1994 denominada HLH-94 en la cual se instauraron por primera vez los criterios diagnósticos y las bases de su tratamiento farmacológico, luego en el año 2004 se crea la HLH-2004 y se agregaron 3 criterios diagnósticos más llegando a usar métodos moleculares como la sCD25 (proteína soluble de la IL-2) y mejores opciones de tratamiento que se mantienen hasta el día de hoy.

La investigación de esta problemática se realiza por el interés de identificar las características clínico-epidemiológicas que presenta el síndrome hemofagocítico, comprender su proceso fisiopatológico y además de analizar el proceso diagnóstico conforme a los criterios establecidos por la Histiocyte Society (HLH-2004).

En el ámbito científico, el interés radica en la documentación de dicho reporte ya que actualmente en el país no cuenta con estudios respecto a esta temática, dando a conocer la complejidad nacional e internacional de este Síndrome y lo vital que sería su diagnóstico temprano y la importancia que radica en reportar casos de esta índole.

A pesar de la complejidad de realizar el diagnóstico molecular, que hasta el día de hoy sigue siendo un reto como para otras enfermedades raras debido a sus altos costos y

poca disposición de medios, el síndrome sabemos que es poli causal y su diagnóstico es por exclusión en base a su evolución a causa de su rareza.

En el marco de aprendizaje se realiza un estudio delimitado como reporte de casos de tipo observacional, de nivel exploratorio, cualitativo en el cual se usará el expediente clínico para recopilar información propia de la paciente y también de documentos internacionales (Revistas, serie de casos) utilizando las palabras clave “Linfohistiocitosis hemofagocítica” “Diagnóstico y tratamiento de Linfohistiocitosis hemofagocítica” “HLH y Virus” en sitios como UptoDate, PubMed, Cochrane, Jama Pediatrics y demás contenido bibliográfico.

Con esta investigación se espera describir un caso clínico de Linfohistiocitosis hemofagocítica y su evolución, obteniendo un conocimiento amplio sobre su patogenia, que sea de gran utilidad para futuras generaciones. El contenido de esta investigación se desarrolla en tres secciones principales: con una primera fase (enfoque metodológico),

se establece el planteamiento del problema, los antecedentes, justificación, los objetivos y el marco teórico, el cual proporciona las definiciones y conceptos esenciales para la comprensión del estudio. La segunda fase (diseño metodológico), se detalla la

metodología empleada, describiendo el enfoque y las técnicas aplicadas en el desarrollo de la investigación. La tercera fase (análisis y resultados), se presentan los hallazgos obtenidos, la discusión, conclusiones, recomendaciones, así como las referencias bibliográficas y anexos que respaldan el trabajo.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Síndrome hemofagocítico al ser una entidad poco frecuente, pero con una mortalidad elevada y mal pronóstico al año del diagnóstico (1-3), este proceso genera una amplia dificultad para su detección al carecer de un marcador diagnóstico y pronóstico para comenzar la terapia de forma temprana y oportuna, llegando a confirmar los casos en etapas ya avanzadas con la mayoría de sus manifestaciones clínicas.

El país no cuenta con registros de este tipo de casos impidiendo así la favorable documentación para identificar las principales etiologías que pueden llegar a producir dicho Síndrome, al no contar con registros nacionales, departamentales y locales además del hecho de ser un país con enfermedades infecciosas endémicas y la dificultad por altos costos y material diagnóstico para estudios genéticos, se dificulta su identificación y por ende su tratamiento se retrasa terminando en un desenlace fatal, debido a la inespecificidad de los signos y síntomas y su semejanza a manifestaciones clínicas propias de una enfermedad reumatológica(1).

Al ser una enfermedad de clínica variable y sin ningún signo clínico o de laboratorio patognomónico (4,5), la identificación de esta entidad cada vez se dificulta pudiendo llegar a generar errores diagnósticos y por lo cual recibiría un tratamiento ajeno a este

Síndrome aumentando su mortalidad y dejando un vacío de información dejando la probabilidad de cometer el mismo error por el desconocimiento de esto.

El Síndrome hemofagocítico tiende a dificultarse al momento de diferenciarlo de las demás enfermedades febriles y por el grado de afectación general que este ocasiona, por lo que este no se debe de descartar ante cuadros febriles sin foco aparente, esplenomegalia y las demás citopenias que éste cuadro genera además de las manifestaciones neurológicas, suponiendo así un reto al personal de salud debido a la alta incidencia local de enfermedades de etiología infecciosa y la carencia de material diagnóstico llegando a ser una urgencia médica para los pediatras (5).

Globalmente existen pocos casos sobre este síndrome logrando tener una incidencia de hasta 1.2 casos por 1 000 000 de personas al año, se ha documentado una mortalidad global aproximada a 40%, dato el cual varía según el desencadenante con un 19.5% en etiología reumatológica, hasta 72% en linfomas (1-11). En Estados Unidos 1 de cada 15 niños hospitalizados por HLH murió, además se observó alta prevalencia de comorbilidades como desórdenes de fluidos y electrolitos (39%), hipertensión (35%), coagulopatías (34%) y anemia (22%), la estancia hospitalaria media fue de 9.2 días

generando gastos de aproximadamente 100,000 dólares americanos por día (12,13). En neonatos con HLH, la mortalidad global fue de 42%. Las disfunciones hepática, renal, sepsis o necesidad de ventilación mecánica se asociaron a tasas de mortalidad entre 33 y 64%. La estancia media fue de 16 días y el costo mediano hospitalario fue de 258,757

dólares americanos (12,13). A pesar de los avances terapéuticos, la HLH continúa siendo un desafío clínico. Requiere de recursos intensivos: hospitalizaciones prolongadas y tratamientos altamente especializados, por las cifras previamente expresadas, ponen de manifiesto no solo la gravedad médica, sino también la carga económica para los sistemas de salud y las familias.

El desconocimiento amplio sobre los casos que no han logrado ser diagnosticados y tratados a tiempo, impidiendo así tener un dato estadístico más cercano a la realidad actual haciendo pasar por alto la incidencia de casos a nivel nacional, siendo así un reto para su diagnóstico y terapia oportuna debido a los escases de reportes de casos extraordinarios como lo es una Linfohistiocitosis hemofagocítica y sus principales manifestaciones durante su evolución a través del tiempo.

Se puede decir que la identificación temprana de esta enfermedad supone un gran desafío debido a la complejidad de obtener recursos diagnósticos y la escasez de información local y en realidad se podría diagnosticar solamente si la conocemos a pesar de su rareza.

Considerando lo anteriormente expresado, se hace el siguiente planteamiento del problema para la presente investigación: La Linfohistiocitosis hemofagocítica es un trastorno hematológico muy poco frecuente no conociendo casos en la ciudad de Matagalpa.

En función a lo ya expresado se deriva la pregunta principal de la investigación: ¿Qué características clínico-epidemiológicas presenta la Linfohistiocitosis hemofagocítica en un caso clínico?

Y las siguientes preguntas secundarias:

- ¿Cuál es la cronología de la historia clínica del paciente?
- ¿Cuál fue el proceso por el que se llevó a cabo el diagnóstico de la enfermedad? • ¿Cuál fue la evolución de la enfermedad en el paciente?

Delimitaciones de la investigación

- Delimitación poblacional: Paciente con Linfohistiocitosis hemofagocítica. • Delimitación del contenido: Epidemiología, patogenia, diagnóstico y reporte de caso de Linfohistiocitosis hemofagocítica.
- Delimitación espacial: Clínica Santa Fe ubicada en municipio de Matagalpa del departamento de Matagalpa.

• Delimitación temporal: Primer semestre del año 2023.

III. ANTECEDENTES

Se consultaron diversas investigaciones las cuales se relacionan al estudio en cuestión, las que se mencionan a continuación:

Internacionales

Shi L. (2025) en Beijing, China elaboraron un estudio que lleva por título La infección por el virus de Epstein-Barr desempeña un papel crucial en el desencadenamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica en pacientes con deficiencia de proteína inhibidora de la apoptosis ligada al cromosoma X con el principal **Objetivo** de Investigar el paralelismo entre el virus Epstein-Barr y la Linfohistiocitosis Hemofagocítica relacionada con la deficiencia de la proteína inhibidora de la apoptosis ligada al cromosoma X además de analizar el pronóstico de los pacientes afectados. Se utilizó la Metodología de un estudio retrospectivo a partir de Agosto del 2017 a Agosto del 2024 abordando una serie de casos de 10 pacientes diagnosticados con Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria a virus Epstein-Barr asociada a la deficiencia de proteína inhibidora de la apoptosis ligada al cromosoma X dando como Resultado la remisión completa de los pacientes al ser manejados con el esquema que propone la guía HLH-2004 además de coadyuvar con rituximab ya que no se reportó recurrencia o reactivación del virus Epstein-Barr posterior a los 28 meses que se brindó seguimiento dejando como Conclusión el gran papel que ejerce el rituximab cuando se agrega a la terapia de control para la Linfohistiocitosis Hemofagocítica y como este puede erradicar el virus Epstein-Barr siendo una nueva alternativa al sometimiento de trasplante de células madres progenitoras. Este estudio es de extrema utilidad para esta monografía ya que todos los casos cumplieron al menos 5 de 8 criterios del protocolo HLH-2004, confirmando su aplicabilidad incluso en formas genéticas del síndrome. Además, los autores subrayan que en estos pacientes el uso de dichos criterios permitió iniciar tratamiento temprano con el protocolo HLH-2004 (18).

Valdez, M et al. (2025), Paraná, Brasil efectuaron un estudio el cual lleva por título “Síndrome hemofagocítico en el contexto de infección por el virus de Epstein-Barr en un niño de cinco años: reporte de caso.” Con el principal Objetivo de relatar un caso de síndrome hemofagocítico secundario al virus de Epstein-Barr en un niño de cinco años. La Metodología utilizada fue revisión bibliográfica para realizar el estudio de nivel exploratorio situándolo como reporte de caso usando plataformas científicas como la biblioteca nacional de medicina, PubMed y la biblioteca electrónica científica en línea-Scielo. Se abordó en el mes de junio del 2024 a los cinco años y tres meses del paciente dando como Resultado el alta médica posteriormente a la administración de la terapia recomendada por la guía HLH-2004 basada en etopósido y dexametazona una vez diagnosticando la enfermedad habiendo cumplido los criterios otorgados por la guía previamente mencionada, siendo un diagnóstico certero, eficaz y sin demoras disminuyendo la mortalidad brindando seguimiento ambulatorio trimestral evidenciando el buen desarrollo psicomotor, examen físico y favorables valores de laboratorio encontrándose dentro del margen de la normalidad dejando como Conclusión la dificultad diagnóstica que esta enfermedad puede traer debido a la confusión y similitud a otras etiologías de causa viral en la infancia durante sus etapas iniciales. Esta investigación es de suma utilidad ya que destacan la importancia de mantener una alta sospecha clínica ante pacientes pediátricos con fiebre prolongada y compromiso multisistémico, especialmente en presencia de marcadores hematológicos sugestivos, para un diagnóstico y tratamiento temprano lo cual podría mejorar significativamente el pronóstico (14).

See, K (2024), en Singapur realizó un estudio con el título de Linfohistiocitosis hemofagocítica asociada al dengue: una revisión narrativa de su identificación y tratamiento con el objetivo examinar el conocimiento clínico y terapéutico actual sobre la Linfohistiocitosis hemofagocítica asociada al dengue, utilizando la metodología de un estudio de nivel exploratorio utilizando bases de datos de plataformas digitales como CrossRef y PubMed, en el cual compartió como

resultado que a pesar de ser poco frecuente no se debe de descartar la posibilidad de tal complicación en los casos de dengue grave ya que aumenta el riesgo de mortalidad en la infancia, siendo el dengue una enfermedad transmitida por vectores en regiones tropicales el autor insta a los médicos a mejorar los manejos de la Linfohistiocitosis hemofagocítica en pacientes con dengue grave siendo la principal sospecha en casos que presente fiebre persistente de más de 7 días y/o anemia sin hemólisis dando como conclusión mejores niveles de conocimiento para la aplicación y comprensión de nuevos esquemas de tratamiento en casos de Linfohistiocitosis secundaria a dengue grave habiendo mejores resultados disminuyendo la mortalidad y compartir tales hallazgos de forma global, por lo cual consideramos que esta narrativa permite contextualizar una complicación no frecuente pero grave, destacando la importancia del reconocimiento precoz mediante criterios clínicos y de laboratorio (17).

Chamba, V (2021) Quito, Ecuador en su tesis “Linfohistiocitosis hemofagocítica en pediatría (HLH); nuevas opciones terapéuticas” previo a obtener el título de Especialista en Pediatría en la Facultad de Ciencias Médicas Consejo Superior de Posgrado de la Universidad Central del Ecuador de Ecuador, se planteó el objetivo de Actualizar la literatura y nuevas opciones terapéuticas sobre la Linfohistiocitosis hemofagocítica, cuyo diseño utilizado fue revisión bibliográfica de carácter descriptivo en base de datos como: PUBMED, MEDLINE, COCHRANE, se obtuvo artículos de revistas médicas como: THE JOURNAL OF INMUNOLOGY, BMC PEDIATRICS, PEDIATRIC RHEUMATOLOGY, JOURNAL OF MEDICAL, BMC INFECTIOUS DISEASES. Mediante esta búsqueda se obtuvo como resultado La terapia establecida por la Histiocyte Society en el estudio HLH-2004 se mantiene como la terapia estándar para la Linfohistiocitosis Hemofagocítica, si se confirma la coinfección por virus de Epstein Barr el anticuerpo monoclonal CD20 -Rituximab debe ser iniciado, la terapia inmunomoduladora presentó resultados favorables no obstante faltan estudios en poblaciones más grandes para establecer su uso como terapia inicial sin embargo se podría utilizar como terapia coadyuvante.

Llegando a la conclusión que La Linfohistiocitosis Hemofagocítica es una patología con alta tasa de mortalidad, la sospecha diagnóstica e inicio temprano del tratamiento mejora la tasa de supervivencia, Esta investigación fue de mucha importancia dado que uno de nuestros objetivos específicos radica en el diagnóstico oportuno, disminuyendo las demoras para su tratamiento temprano y al igual que conocer la principal etiología, ayudando a disminuir la tasa de mortalidad (4).

12

Alfaro Murillo, A y Lazo Páez, G (2020)**,** San José, Costa Rica realizaron una investigación cuyo título es: Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria y síndrome de liberación de citoquinas en COVID-19, ¿entidades iguales o diferentes? Cuyo objetivo fue Comparar las características clínicas y de laboratorio entre sHLH y el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) en COVID

19. La metodología utilizada fue una revisión bibliográfica de carácter comparativo usando las bases de datos PubMed, a través de las siguientes palabras clave “HLH and COVID”, “HScore in COVID”. Se incluyeron las publicaciones disponibles hasta el 16 julio 2020. Dejando como resultado un cuadro comparativo basado en los criterios diagnósticos del protocolo HLH 2004, HScore y características del CRS-COVID-19. Se utilizaron 18 variables para la comparación. Esta investigación **concluyó** con que el CRS-COVID-19 no es sinónimo de sHLH. Aunque esta última entidad podría o no estar presente en COVID-19 grave. Esta investigación es de mucha importancia dado que en este estudio se espera entender el proceso fisiopatológico de esta enfermedad y de acuerdo con los objetivos específicos facilita la comprensión de la evolución natural de dicho síndrome (23).

13

Nacionales y locales

Se realizó una búsqueda en plataformas y bibliotecas digitales como PubMed,

Cochrane, JAMA pediatrics, UpToDate, asimismo en repositorios academicos de universidades nacionales con las palabras claves: Linfohistiocitosis Hemofagocítica en Nicaragua, Síndrome de activación macrofágica en Nicaragua, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Nicaragua, pero no se encontraron investigaciones como monografías, reporte o serie de casos.

IV. JUSTIFICACIÓN

Tomando en cuenta el daño multiorgánico y la alta tasa de mortalidad reflejada en datos globales respecto a Linfohistiocitosis hemofagocítica en pacientes pediátricos, la realidad que vive el país en cuanto a la carencia de información al igual que de material diagnóstico para una identificación temprana, la dificultad para lograr diferenciar este síndrome de múltiples y diversas entidades que asemejan su cuadro, por lo tanto, este estudio aspira a la documentación de reporte de caso en el municipio de Matagalpa del departamento de Matagalpa en el país de Nicaragua en el año 2023.

El principal motivo que inspiró y motivó a la realización de dicho reporte fue la escasez o nula información a nivel nacional, lo cual se asocia a la carencia de material diagnóstico y poco conocimiento respecto a Linfohistiocitosis hemofagocítica, dejando un número incontable de casos que bien podrían pasar de ser percibidos por poca información local,

ya que se trata de un síndrome probablemente infradiagnosticado cuya incidencia global es realmente baja llegando a padecerse la mayor parte del tiempo en la edad pediátrica,

dejando en claro que nuestra población no se ve exenta de llegarlo a adolecer (6) .

Esta investigación aporta un conocimiento actualizado y detallado sobre la fisiopatología, diagnóstico y manejo de la HLH, además de promover el desarrollo de competencias clínicas y de investigaciones avanzadas, para mejorar la calidad de la educación médica

y científica en el ámbito nacional e internacional, permite documentar con rigor la evolución natural y sus manifestaciones clínicas, es un análisis fundamental que permite consolidar bases sólidas para futuros estudios.

La documentación y análisis de un caso pediátrico adquiere relevancia por el gran impacto que tiene la HLH en la salud infantil y en el núcleo familiar. Un diagnóstico certero y seguimiento adecuado pueden reducir la carga emocional y social que conlleva una enfermedad tan grave, promoviendo la calidad de vida de los pacientes y familiares.

En lo que concierne el aspecto económico, la sistematización del diagnóstico y seguimiento favorece una utilización más eficiente de los recursos hospitalarios, ya que los diagnósticos tardíos o terapias inadecuadas podrían maximizar los costos en lo que respecta a sus complicaciones por lo cual el conocimiento de este tema y su evolución clínica además de tratamiento oportuno puede optimizar los días de hospitalización y utilización de recursos hospitalarios contribuyendo al bienestar financiero tanto

institucional como familiar.

En resumen, esta investigación fundamentada en los objetivos específicos planteados responde a la necesidad de profundizar al conocimiento clínico y terapéutico sobre la HLH en el contexto pediátrico generando aportes en los ámbitos sociales, institucionales, académicos y económicos que impactan positivamente a la calidad de atención y salud pública.

V. OBJETIVOS

Objetivo General:

Identificar las características clínico-epidemiológicas de un caso de Linfohisticiocitosis Hemofagocítica ocurrido en la ciudad de Matagalpa en el año 2023.

Objetivos Específicos:

1. Identificar características sociodemográficas del paciente.
2. Describir de manera cronológica y sistemática los antecedentes clínico patológicos relevantes.
3. Analizar el proceso diagnóstico del síndrome hemofagocítico, conforme a los criterios diagnósticos establecidos por la Histiocyte Society (HLH-2004).

VI. MARCO TEÓRICO

6.1 Linfohistiocitosis Hemofagocítica

Es un síndrome excepcional, cuyo principal grupo afectado se encuentra en la edad pediátrica, caracterizado por una respuesta inflamatoria producto de un sistema inmunológico el cual responde agresivamente, incapaz de cumplir con su fisiología, llegando a desencadenar el mecanismo fisiopatológico principal como lo es la tormenta de citoquinas.(7) Reportado por primera vez en 1939 por los médicos Scott y Robb Smith(6,8) , los cuales, describen 4 pacientes cuya sintomatología radica en fiebre, organomegalia (Hepatoesplenomegalia), adenopatías cervicales e infiltrados en médula ósea, cuyo pronóstico era ominoso desencadenando a un enlace fatal, se le denominaba «reticulosis medular histiocítica»(8).

En la actualidad un grupo de médicos de la Histiocyte Society describe esta enfermedad clasificándola en primaria (genética) y secundaria (adquirida o reactiva) a infecciones, neoplasias, enfermedades reumatológicas e incluso reacciones adversas medicamentosas, sin embargo se ha descrito que a pesar de su clasificación se necesita de un factor predisponente como lo serían linfomas, leucemia, lupus, entre otros pero, requieren de un detonante o “trigger” porque como menciona Ramos M et al (9) las infecciones víricas son los principales detonantes en pacientes sanos además de la reactivación viral en pacientes inmunocomprometidos.

La incidencia nacional de esta enfermedad es totalmente desconocida, aunque se ha descrito en otros países desarrollados como Japón y Estados Unidos, ambos cuentan con una incidencia relativamente igual de 1 por cada 800,000 habitantes lo cual la hace extremadamente rara debido a la gran diferencia por la densidad poblacional (9,10).

A la primaria también le podemos denominar Linfohistiocitosis Hemofagocítica Familiar (FHL), se trata de una herencia autosómica recesiva, de la cual se pueden desencadenar otros síndromes que tienden a culminar en HLH tales como: Síndrome de Chediak Higashi, Síndrome de Griscelli y el Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (1).

La Linfohistiocitosis secundaria o adquirida puede desarrollarse como resultado de una fuerte activación inmunológica, que puede ser causado, por ejemplo, por una infección tanto de origen viral (Virus Epstein-Barr, Varicela zóster, Citomegalovirus, VIH, Parainfluenza, Influenza, Parvovirus, Dengue), Bacteriana (tuberculosis, Salmonella, Haemophylus, Serratia, Neumococo, Staphilococcus, E. coli), fúngica (Candida, Histoplasma), parasitaria (Leishmania, Toxoplasma) (1,3,9,10).

Hoy en día gracias a los últimos protocolos para su diagnóstico y manejo se caracteriza por fiebre prolongada, esplenomegalia, hemofagocitosis en la médula ósea, hígado y/o bazo u órganos linfáticos y anomalías de los parámetros de laboratorio o diagnóstico molecular: citopenias, hiperferritinemia, actividad baja o ausente de las células NK,

sCD25 elevado, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia (11). La poca cuantificación

de la actividad de las células NK puede estar presente tanto en HLH primaria como secundaria, sin embargo, una actividad normal no debería descartar la posibilidad de estar ante el hallazgo de tal síndrome hemofagocítico (11).

Son tres las bases fundamentales para comprender la Linfohistiocitosis Hemofagocítica de las cuales se destacan la hiperactivación de Linfocitos T CD8 y macrófagos, infiltración de las células mencionadas con anterioridad a diferentes órganos y por último citocinemia. Los pacientes con HLH activo tienen niveles séricos marcadamente elevados de citocinas inflamatorias, llamadas interferón (IFN) -γ, factor de necrosis tumoral (TNF) -α, interleucina (IL) -1β, IL-2, IL-6, IL-12., IL-16 e IL-18 (9,10).

Para una mayor comprensión sobre los mecanismos fisiopatológicos, debemos comprender como sería una respuesta inmunitaria normal ante la presencia de patógenos intracelulares, sin embargo se han descrito mecanismos diferentes según el tipo de HLH al que nos enfrentemos, aunque tengan el mismo desenlace es importante describir cada uno de ellos.

6.1.1 Mecanismo Fisiológico Inmunitario

Nuestro sistema inmune al momento de encontrar un patógeno intracelular realiza la activación de macrófagos mediante receptores que se encargarán de la secreción de

citocinas proinflamatorias aunado a las presentadoras de antígenos (12). De modo que una vez realizada la activación de los linfocitos TCD8+ y su respuesta ante los antígenos

y la lisis de células afectadas posteriormente se genera la secreción de interferón gamma (factor determinante de la fisiopatología), el cual aumenta la presentación de antígenos.

Sin embargo, se requiere que la respuesta inmune inflamatoria cese por lo cual entran en juegos las células NK las cuales se encargan de captar y generar la apoptosis a los linfocitos TCD8 activados, a medida que la respuesta disminuye de forma gradual únicamente permanecen linfocitos TCD8 de memoria (1,9,11,12). Este mecanismo estará mediado por la desgranulación de sustancias como las perforinas las cuales van a captar a la célula diana introduciéndose en su membrana llegando a generar poros por los cuales se secretarán granzimas además de alteraciones osmóticas intracelulares generando la lisis celular (1).

A continuación, se realizará la explicación para cada una de las formas de presentación como lo puede ser primaria o secundaria.

6.1.2 Mecanismo fisiopatológico de la Linfohistiocitosis Hemofagocítica Familiar

Se han descrito numerosas mutaciones genéticas, entre las cuales destacan los genes PRF1, UNC13D, STX11, RAB27A, STXBP2 (13). De todas ellas se han encontrado más estudios en el gen PRF1 el cual cumple un rol importante en el sistema inmunológico

como factor codificador de perforinas, proteína descrita previamente que presenta su función en conjunto con los linfocitos T y células NK para general la lisis celular (1,12,13).

Sin embargo, cuando se presentan defectos innatos inmunológicos, en este caso, por la deficiencia congénita mediada por errores en la codificación de genes como el PRF1 ocurre escasa secreción de gránulos portadores de perforinas de parte de células citotóxicas (1, 3, 7 ,9, 10, 13). Por lo cual ante la presencia de factores de riesgos (neoplasias, leucemia, artritis reumatoidea, infecciones víricas, etc.) la respuesta inmune en sus primeras fases no se ve comprometida hasta que se requiere de reducir el estado proinflamatorio al que el sistema inmune lo conduce, generando alteraciones en la destrucción de células diana y/o patógenos permitiendo que los linfocitos TCD8+ secreten más interferón gamma estimulando en gran medida la presentación de antígenos de modo que las células citotóxicas no puedan destruir las células dianas ocasionando un ciclo vicioso el cual genera gradualmente daño tisular con falla multiorgánica hasta desencadenar en la muerte (1, 11, 13). Henter J. (1) destaca la importancia que hay en la citotoxicidad para la homeostasis y la inmunorregulación humana.

6.1.3 Mecanismo fisiopatológico de la Linfohistiocitosis Hemofagocítica Secundaria

Su presentación secundaria es de etiología multifactorial, puede ser por factores de riesgos predisponentes entre los cuales destacan los linfomas, leucemias,

enfermedades reumatológicas, trasplantes, pero basándonos en nuestro medio haremos un enfoque en la causa infecciosa como bien puede ser de etiología viral por ejemplo el virus de Epstein

Barr (VEB).

Sabemos que en el entorno nicaragüense también destacan las enfermedades tropicales transmitidas por vectores (dengue, malaria, etc.) las cuales en sus formas graves pueden presentar la complicación mortal de Linfohistiocitosis Hemofagocítica (14, 15, 16, 17, 18).

En la Linfohistiocitosis Hemofagocítica Secundaria (sHLH), algunos pacientes pueden portar mutaciones genéticas que permanecen latentes hasta ser activadas por un estímulo desencadenantes, como infecciones, enfermedades autoinmunes o neoplasias. Aunque estos individuos conservan cierta capacidad de controlar la inflamación, la respuesta inmune puede desregularse rápidamente. La acción sostenida de macrófagos y linfocitos TCD8+, prolonga la presentación antigénica generando una respuesta inflamatoria desmedida principalmente mediada por Interferón gamma (IFN- γ). Este proceso desencadena hemofagocitosis disfunción multiorgánica y síndrome de respuesta inflamatoria potencialmente fatal (1-13).

6.2 Diagnóstico

Diagnosticarla puede ser complejo ya que hablamos de una enfermedad sumamente

rara, describimos su rareza ya que la Comunidad de Salud de Madrid menciona que una enfermedad es rara cuando existen menos 5 casos por cada 10,000 habitantes al año, debido a este problema la Histiocyte Society brindó criterios diagnósticos reflejados en sus protocolos HLH-1994 y HLH-2004 siendo este último el más actualizado (1).

Criterios Diagnósticos HLH-2004

Categoría	**Criterio**
Clínicos	Fiebre persistente Esplenomegalia
Hematológicos	Citopenias en al menos 2 de 3 líneas celulares: • Hemoglobina < 9 g/dl (en lactantes < 10 g/dl) • Plaquetas < 100,000/mm³ • Neutrófilos < 1,000/mm³
Bioquímicos de laboratorio	Hipertrigliceridemia ≥ 265 mg/dl y/o hipofibrinogenemia ≤ 150 mg/dl
	Ferritina elevada ≥ 500 ng/ml (valores >3,000-10,000 sugieren alta probabilidad de HLH)
	Actividad de células NK disminuida o ausente
Molecular	CD25s (IL-2Rα soluble) aumentado ≥ 2,400 U/ml (indicador de activación de linfocitos T)
Histopatológicos	Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos u otros tejidos

El criterio propuesto por la HLH-2004 de ferritina >500 ng/ml tuvo una sensibilidad del

84%, en población pediátrica general, se encontró una sensibilidad del 69% en niños febriles (11). Esta se almacena dentro de los macrófagos, a causa de la excesiva producción de IL-6 por medio de la hepcidina y ferroportina generará la expulsión de la ferritina del macrófago es aquí donde radica la importancia clínica de la hiperferritinemia y su respectiva cuantificación (11).

Machowicz R, et al (11) describe que puede alcanzar concentraciones extremadamente altas: a menudo más de 10.000 ng/ml, en otros casos incluso >100.000 ng/ml. Los valores medianos y máximos en los estudios de HLH fueron: 3171–28 231 y 49 968–210 170 ng/ml para niños. Aunque la ferritina es un reactivo de fase aguda, sus concentraciones en la sepsis y la infección no alcanzan los valores característicos para HLH (11). Al paciente con sospecha de sepsis siempre se le debe realizar una prueba para determinar el nivel de ferritina y, si está elevado, evaluar otros criterios de HLH (11), sin embargo, esto no lo hace un signo patognomónico de la HLH.

La fiebre persistente fue encontrada en el 90% de pacientes descritos por Machowicz R, et al (11), en la cual describe que la media de duración del cuadro febril fue de 19 días antes del diagnóstico, dejando en claro las demoras y la dificultad que existe para generar su diagnóstico, aumentando el riesgo de mortalidad.

La hemofagocitosis se define como la presencia de histiocitos activos capaces de fagocitar células sanguíneas (eritrocitos, leucocitos, plaquetas y sus precursores), en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos, puede estar ausente en etapas tempranas de HLH, por lo que no se requiere obligatoriamente para iniciar tratamiento si otros criterios

están presentes, ya que puede estar presente en otras patologías (sepsis, leucemia, lupus, etc.) por lo que su interpretación debe ser dependiendo del contexto (11).

See K (17) hace énfasis en la duración de la fiebre, si se encuentra recurrente o persistente por más de 7 días y hay datos de anemia sin hemólisis no debemos de descartar la posibilidad de estar frente a un caso de HLH, menciona como este síndrome puede enmascararse en casos típicos nacionales como el dengue grave y puede suponer un reto diagnóstico por lo cual se recomienda iniciar con los principales dos criterios clínicos y de laboratorio para descartar.

En esta enfermedad la función hepática respecto al metabolismo de los lípidos se encuentra afectada debido a la inhibición de la lipoproteína lipasa ejercida por el interferón gamma, dando como resultado la hipertrigliceridemia encontrándose en el 40-85% de la población pediátrica estudiada por Machowicz R, et al (11), se ha demostrado que en casos como la sepsis podemos encontrar el mismo hallazgo sin embargo la elevación de este parámetro no sobrepasaría en gran medida los 180mg/dl de triglicéridos, mientras que en la HLH alcanzan valores entre 310-1475mg/dl con alta especificidad y baja

sensibilidad, razón por la cual la guía HLH-2004 establece el punto de corte por encima de los 265mg/dl (1, 7, 11).

El fibrinógeno se describe como un reactante de fase aguda en pacientes sépticos en

los cuales se encuentra elevado en algunos casos debido a coagulación intravascular diseminada, sin embargo, en este caso abordaremos la hipofibrinogenemia la cual sucede a causa de la activación del plasminógeno liberado por los macrófagos activados en la fisiopatología, es un valor de alta sensibilidad el cual nos ayuda a diferenciar de otras manifestaciones de sangrado, se recomienda su monitoreo en conjunto con el conteo de plaquetas (1, 11, 19, 20).

6.3 Tratamiento

Se ha impuesto en la guía HLH-2004 el respectivo manejo, sabemos que la piedra angular de la fisiopatología radica en la excesiva respuesta inflamatoria de un sistema inmune disfuncional por lo que su manejo va dirigido hacia ese ámbito, en suprimir la respuesta inflamatoria mediante inmunoquimioterapia (1, 7).

El manejo va dirigido a pacientes sin importar que sea de causa familiar o secundaria a infecciones, la terapia se realiza con dexametazona, etopósidos y ciclosporinas de modo que el transplante de células madre progenitoras no es la primera opción, hay registros

en los que la tasa de supervivencia es del 91% cuando se brinda la terapia de primera línea con etopósidos (1, 4, 7). Cuando hay datos de deterioro neurológico se recomienda la terapia intratecal con metrotexate.

La fase inicial se da en las posteriores 8 semanas una vez realizado el diagnóstico, el etopósido cumple su mecanismo de acción en base a la fisiopatología seleccionando los linfocitos TCD8+ activados para posteriormente proceder a eliminarlos, una vez hecho esto no habrá secreción de citocinas proinflamatorias mediada por el interferón gamma, comenzando a des escalar la respuesta inflamatoria (1, 4, 7), debido a este mecanismo se usa la dexametazona como medicamento coadyuvante.

Al momento de recibir al paciente se recomienda realizar cultivos en caso de descartar el origen de la fiebre y posteriormente iniciar con tratamiento antibiótico de amplio espectro (), además del uso profiláctico de Clotrimixazol, antifúngicos orales, antivirales en caso de que se considere y si los medios disponen es necesario aplicar Inmunoglobulina Humana intravenosa calculada a (0.5g/kg) una vez cada cuatro semanas durante la fase inicial y de continuación (1, 7, 11).

Estudios realizados en Ecuador y Brasil (4, 14) han demostrado la efectividad del Rituximab como opción terapéutica adyuvante cuando hay datos de infección por Virus Epstein-Barr, este fármaco el cual es un anticuerpo monoclonal encargado de suprimir

los linfocitos B por lo tanto la replicación viral disminuirá al ser un patógeno intracelular (23-27).

En pacientes con datos de fiebre persistente por ejemplo en pacientes diagnosticados con dengue, la normativa nacional menciona que la primera causa de fiebre es la sobreinfección bacteriana aún posterior a la fase de recuperación, See K (17) menciona que no se requiere de quimioterapia ni trasplante de células madres, sin embargo es necesario el uso de corticoides en los primeros cuatros días además de medidas de soporte habiendo mejoría y completa resolución en exámenes de laboratorio en las próximas ocho semanas.

Además de la inmunosupresión clásica es fundamental monitorizar la respuesta clínica y bioquímica para ajustar las terapias según la evolución del paciente. La instauración temprana del tratamiento es crucial para limitar el daño tisular y mejorar el pronóstico, exige un enfoque individualizado y multidisciplinario orientado a controlar la tormenta de citoquinas, sostener la función orgánica y corregir la causa subyacente.

VII. DISEÑO METODOLOGICO

7.1 Diseño de estudio

El estudio es de diseño epidemiológico ya que este abarca información relacionada a la salud.

7.2 Nivel de estudio

El nivel de estudio de la investigación es del tipo exploratorio enfocado en identificar las características clínico-epidemiológicas sin determinar causas.

7.3 Tipo de investigación

Se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo, transversal y exploratorio ya que no existe intervención ni manipulación de parte del investigador y todos los eventos que surgieron fueron ajenos a la voluntad del investigador.

Dado el carácter poco frecuente del diagnóstico y su complejidad, este reporte se enmarca en un enfoque exploratorio, con el objetivo de aportar a la comprensión inicial del comportamiento clínico de la enfermedad en un contexto específico.

7.4 Unidad de estudio.

Expediente clínico de paciente femenino de 7 años es valorado en Centro Médico Quirúrgico Clínica Santa Fe Matagalpa, hospitalizada por Linfohistiocitosis Hemofagocítica.

7.5 Área de estudio

La investigación se realizó en el Centro Médico Quirúrgico-Santa Fe, ubicado en la

Ciudad de Matagalpa, municipio de Matagalpa. El centro médico se encuentra de los Semáforos del Salomón López, 2 cuadras y media al este en el casco urbano del municipio de Matagalpa. La clínica forma parte del subsistema de Instituciones Proveedoras de Servicios de Salud (IPSS) privadas que brindan servicios de salud a la población asegurada del departamento de Matagalpa y sus municipios y está adscrita al Instituto Nicaragüense de Seguridad Social (INSS).

7.6 Población

La población está constituida por una paciente ingresada a sala de pediatría bajo la sospecha de una enfermedad de origen hematológico, que concluyó en un síndrome hemofagocítico, atendida en la Clínica Santa Fe en el primer semestre del año 2023.

7.7 Muestra

Dado a que la población para este estudio es de un único paciente, se optó por una muestra debido a su rareza y valor educativo con incidencia nacional completamente desconocida ya que no se cuenta con un marco muestral.

7.8 Muestreo

El presente reporte se basa en un muestreo no probabilístico, dado que se seleccionó un único expediente clínico disponible y completo de un paciente diagnosticado con Linfohistiocitosis Hemofagocítica (HLH). Esta selección intencional responde a la necesidad de analizar un caso clínico representativo y relevante, dada la baja frecuencia y la complejidad diagnóstica de esta entidad, no hay probabilidades de seleccionar

muchos expedientes por lo tanto este estudio no puede ser extrapolable a toda la población.

7.9 Criterios de Inclusión

• Cumple al menos 5 de los 8 criterios de la HLH-2004.

• Evidencia clínica y de laboratorio compatible con HLH.

• Diagnóstico diferencial adecuadamente descartado.

• Paciente con HLH primaria o secundaria, independientemente de la causa desencadenante.

7.10 Criterios de exclusión

• Menos de 5 criterios de la HLH-2004

• Ausencia de Ferritina

• No aspirado de médula ósea

• Paciente adulto

7.11 Variables según objetivos del estudio

Objetivo No 1

Variables.

➢ Edad

➢ Sexo

- ➢ Índice de masa corporal
- ➢ Nacionalidad
- ➢ Procedencia

Objetivo No 2

Variables

- ➢ Leucocitos
- ➢ Hemoglobina
- ➢ Plaquetas
- ➢ Fibrinógeno
- ➢ Aspirado de médula ósea
- ➢ Ferritina

Objetivo No 3

Variables

- ➢ Pancitopenia
- ➢ Hepatoesplenomegalia
- ➢ Hemofagocitosis
- ➢ Fiebre
- ➢ Hiperferritinemia
- ➢ Serología virus Epstein-Barr
- ➢ Corticoides
- ➢ Procalcitonina
- ➢ Reticulocitos

7.12 Obtención de la información

Los datos se obtuvieron de una fuente secundaria, es decir del expediente clínico de nuestra paciente, se presentó un documento en el cual se solicitó, además de presentar documentación como estudiantes de medicina de la Universidad Internacional para el Desarrollo Sostenible.

7.13 Técnicas e instrumento

Se recopiló la información del expediente basándonos en los protocolos brindados por la Histiocyte Society para obtener toda la información referente al síndrome, además de recopilar fuentes bibliográficas en sitios como PubMed, JAMA Pediatrics y Cochrane.

7.14 Consideraciones Éticas

• Garantía de confidencialidad y anonimato del paciente.

• No divulgación de datos personales identificables.

• Revisión retrospectiva sin intervención directa en el paciente. • Respeto a los derechos fundamentales sobre el manejo de información clínica.

VIII. RESULTADOS

Este reporte presenta el caso clínico de un paciente pediátrico con HLH, detallando sus manifestaciones clínicas, estudios diagnósticos, tratamiento y evolución, con el objetivo de aportar información relevante para la detección y manejo oportuno en la población infantil, a continuación, se describe la historia clínica:

8.1 Datos de afiliación

Edad	**7 años**
Sexo	Femenino
Procedencia	Rural
Escolaridad	Primaria
Religión	Católica
Hermanos vivos	2

8.2 Motivo de consulta

“Vómitos y reflujos”

1. **Antecedentes personales patológicos:** Antecedente antiguo de hidronefrosis izquierda moderada.
2. **Antecedentes personales no patológicos:** Negados.
3. **Antecedentes familiares:** Negados.

8.3 Examen físico al ingreso

Signos vitales:

Presión Arterial	100/60
Frec. Cardíaca	131 lpm
Temperatura	36,9 °C
SatO2	99%

Antropometría

Peso	21.1 kg
Talla	126cm
IMC	13.23 kg/m2

Paciente activo, reactivo, afebril, consciente, hidratado.

Los aspectos positivos para valorar fueron palidez mucocutánea y equimosis en extremidades sin antecedente de trauma.

Ausencia de adenopatías retroauriculares y en cuello, no plétora, corazón rítmico con buen tono, ausencia de soplo, sin ruidos pulmonares agregados, no dolor abdominal a la palpación superficial y profunda, no datos de organomegalia. Pulsos periféricos con buena intensidad, no edema en extremidades.

8.4 Historia de la enfermedad actual

Paciente femenina de 7 años, presentada el 25 de mayo de 2023, con antecedentes de vómitos recurrentes durante una semana y fiebre no cuantificada. Al ingreso, se evidenció palidez y pancitopenia, por lo que fue hospitalizada en pediatría con diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica aguda para vigilancia y manejo.

Observaciones y análisis

La paciente se encontraba clínicamente estable al momento de la valoración inicial, con signos vitales dentro de parámetros normales y sin evidencia de compromiso hemodinámico. No refería malestar general ni presentaba síntomas constitucionales adicionales. El nivel de conciencia se encontraba íntegro, con adecuada respuesta verbal y motora, y sin signos de irritación meníngea. Acudía afebril y, en ese momento, no

manifestaba dolor en ninguna localización. La exploración física no evidenció focalización neurológica ni hallazgos que sugirieran compromiso respiratorio, cardiovascular o abdominal agudo. Al realizar los primeros exámenes de laboratorio se encuentran resultados que indican anemia normocítica normocrómica, con leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, uro y hemocultivo negativo, serología para toxoplasmosis negativa y se realiza serología para Epstein-Barr y Citomegalovirus. (Tabla 1)

Diagnóstico o problemas

1. Escolar
2. Bajo peso
3. Pancitopenia
4. Descartar Leucemia Linfoblástica Aguda
5. Hidronefrosis moderada izquierda

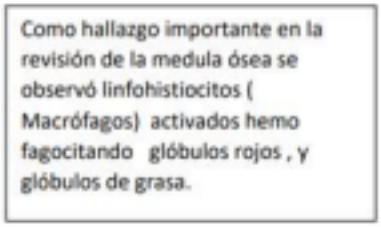
Extendido periférico que en su serie blanca refleja granulaciones tóxicas en el citoplasma sin observar blastos. La ecografía abdominal refleja hidronefrosis moderada izquierda, probablemente secundaria a estenosis de la unión pieloureteral, no se reporta organomegalia al momento del ingreso.

Ante hallazgos de granulaciones tóxicas en el frotis periférico, leucopenia y trombocitopenia, se instauró manejo inicial como sepsis con cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos. Hematología indicó aspirado de médula ósea y estudios serológicos para descartar patologías como leucemia, anemia aplásica, aplasia medular secundaria a infección viral (VEB, CMV, Parvovirus) y síndrome hemofagocítico. La paciente presentó descenso progresivo de leucocitos, neutropenia, trombocitopenia y fibrinógeno bajo, con triglicéridos y electrolitos normales, PCR negativo y LDH disminuida. Aunque la ferritina fue de 283.5 ng/ml, no se descartó síndrome hemofagocítico, dado que existen reportes de casos con valores inferiores a 500 ng/ml,

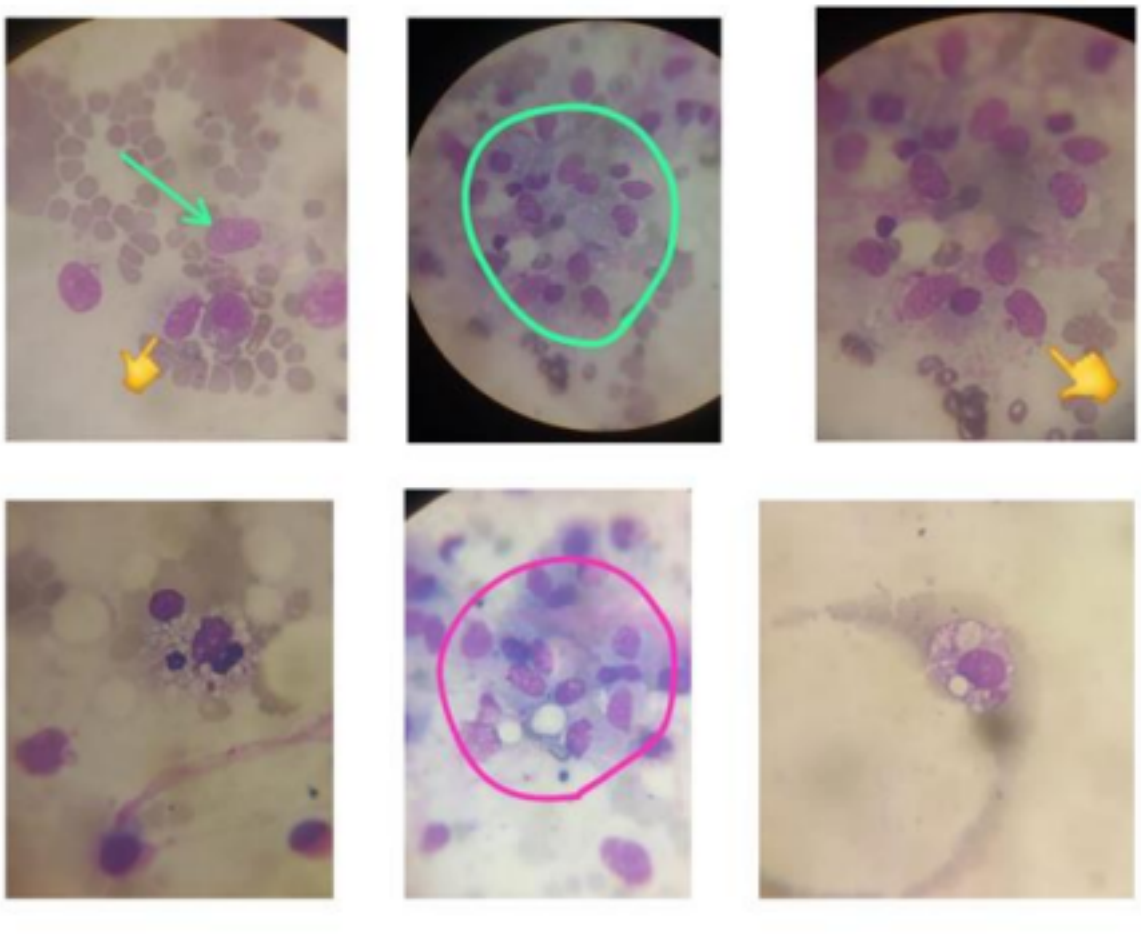
sustentando el diagnóstico con otros hallazgos clínicos y de laboratorio. (Tabla 2 y 3)

Al cuarto día se reciben resultados del aspirado de médula ósea con los siguientes resultados:

(Figura 1)



Parámetros	Valor
Celularidad	1
Megacarioblastos	0 x campo
Blastos	0%
Promielo	0%
Mielo	2%
Metamielos	0%
Banda	0
Segmentados	0
Linfocitos	45%
Plasmocitos	0%
Monocitos	1%
Eosinófilos	5%
Basofilos	0%
Eritroblastos	47 %



(Figura 2)

Reporte de AMO:

Paciente se encuentra en estos momentos sin evidencia de infiltración de blastos, Leucemia en estos momentos está descartada, sin embargo, por los hallazgos morfológicos, en donde se observan linfohistiocitos fagocitando, paciente presenta un tipo de Linfohistiocitosis Hemofagocítica. Inicialmente el síndrome de activación macrofágica

es una entidad relacionada a procesos reumatológicos, sin embargo, se ha descrito en

pacientes posterior a infecciones virales, en esta paciente tenemos que descartar infección por CMV y EBV, los criterios que presenta son tres:

1) Citopenias (anemia, plaquetopenia, neutropenia).
2) Fiebre.
3) Hemofagocitosis en medula ósea, hasta este momento paciente sin estigmas reumatológicos.

Se decidió aislamiento y administración de metilprednisolona intravenosa, protector gástrico, antifúngicos y transfusiones según necesidad, con control de ferritina y dímero D, además de valoración por infectología. La serología para VEB mostró IgM negativa e IgG positiva, indicando infección pasada, mientras que los estudios para CMV y ANA fueron negativos. El ultrasonido abdominal reveló hepatoesplenomegalia.

Con base en hiperferritinemia (537 ng/dl), hemofagocitosis en médula ósea, fiebre persistente, pancitopenia y hepatoesplenomegalia, se cumplieron 5 de los 8 criterios diagnósticos de Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria a Epstein-Barr según HLH 2004.

Tras 13 días de hospitalización, se dio de alta para traslado a un centro de mayor resolución, donde lamentablemente la paciente falleció.

Exámenes complementarios	25/05/23	26/05/23	27/05/23	28/05/23	30/05/23	01/06/23	03/06/23
Glóbulos Rojos	2,43 millón/mm3	2,57 millón/mm3	2,33 millón/mm3	2,23 millón/mm3	3,10 millón/mm3	2,90 millón/mm3	3,33 millón/mm3
Hemoglobina	7,3 g/dL	7,7 g/dL	7,0 g/dL	6,7 g/dL	9,3 g/dL	8,7 g/dL	10,0 g/dL
Hematocrito	22,0%	23%	21%	20,0 %	28 %	26,0 %	30,0 %
VPM	7,0 fL	7,2 fL	7,3 fL	7,3 fL	6,8 fL	6,9 fL	7,1 fL
VCM	90,1 fL	89,5 fL	90,1 fL	89,7 fL	90,3 fL	89,7 fL	90,1 fL
CHCM	33,3 g/dL	33,5 g/dL	33,3 g/dL	33,5 g/dL	33,2 g/dL	33,5 g/dL	33,3 g/dL
HCM	30,0 pg	30,0 pg	30,0 pg	30,0 pg	30,0 pg	30,0 pg	30,0 pg
Glóblulos Blancos	3.3 miles/mm3	2.8 miles/mm3	2.4 miles/mm3	2,5 miles/mm3	2,5 miles/mm3	2,4 miles/mm3	2,1 * miles/mm3

Neutrófilos 18 % 18 % 21 % 69 % 55 % 42 % 27 % Linfocitos 82 % 79 % 76 % 27 % 42 % 56 % 67 % Monocitos 0 % 2 % 3 % 2 % 3 % 2 % 5 % Eosinófilos 0 % 1 % 0 % 2 % 0 % 0 % 1 % Basófilos 0 % 0 % 0 % 0 % 0 % 0 % 0 %

Plaquetas miles/mm3 24*** miles/mm3 19*** miles/mm3 21*** miles/mm3 18*** miles/mm3 20*** miles/mm3 23*** miles/mm3 29***

Recuento de reticulocitos 1.2 % 2.4 % 1,7 %

Fibrinógeno 199*mg/dL 198 mg/dL 199 mg/dL

Dimero-D 0,46 ug/mL

Ácido úrico 2,9 mg/dL

Triglicéridos 51 mg/dl 136 mg/dL 37 mg/dL Colesterol total 128 mg/dl

Magnesio 2,0 mg/dL

Sodio 141 mmol/L 139 mmol/L 92 mg/dL

Glucosa

Potasio 4,2 mmol/L 4,4 mmol/L

Fosfato Fosfatasa Alcalina 5.1 mg/dL 256 U/L

Tp 14.5 s TPT 35,1 s INR 1,16

ALT (TGP) 47 U/L

AST (TGO) 36 U/L

LDH 208 U/L 262 U/L

Negativa Negativa

Proteína C Reactiva

Creatinina 0,5 mg/dL 0,5 mg/dL

Procalcitonina 0,467 ng/mL

Factor reumatoideo Negativo

Velocidad de sedimentación 20 mm/h 30 mm/h(Tabla 1)

Gráfico de tendencia de ferritina en anexos.

(Tabla 2)

Química Sanguínea	27/05/23	01/06/23	10/06/23
Ferritina	283.5 ng/ml	537.0 ng/ml	145 ng/ml
Valor de referencia 10.0 – 120.0 ng/ml			

Origen: Datos obtenidos de expediente clínico

(Tabla 3)

Cultivos	25/05/23
Hemocultivo	Negativo
Urocultivo	Negativo

Origen: Expediente clínico

(Tabla 4)

Serología	IgG	IgM
Virus Epstein-Barr	1.072 (Positivo)	0.237
Citomegalovirus	Negativo	Negativo
Toxoplasmosis	Negativo	Negativo

Objetivo No 1: Identificar las características sociodemográficas del paciente

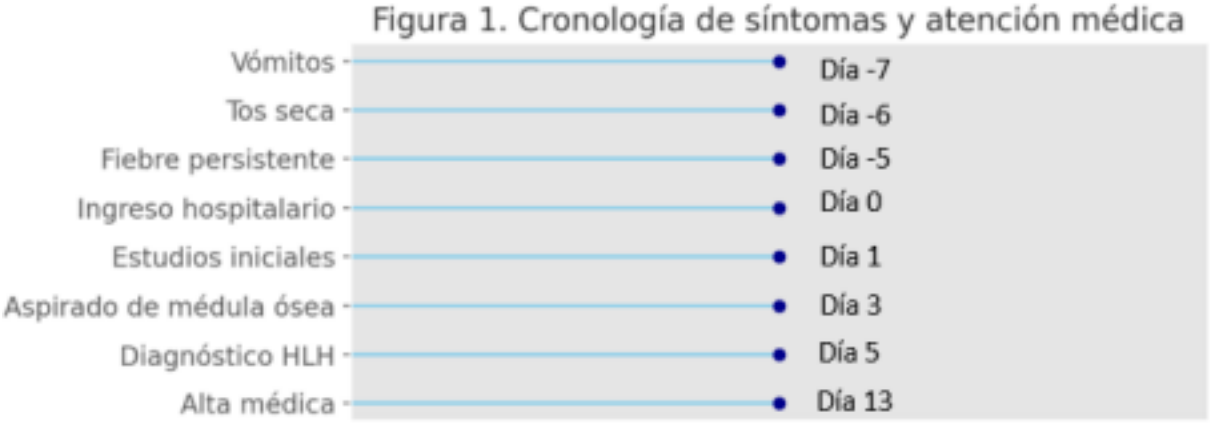
La HLH es más frecuente en la población pediátrica, especialmente en niños menores de 10 años, donde la presentación puede ser más aguda y severa, la inmadurez del sistema inmune en esta etapa puede facilitar la desregulación inflamatoria característica. Aunque afecta a ambos sexos, no existen diferencias significativas en incidencia o pronóstico entre géneros (1-10, 28). El acceso limitado a servicios de salud especializados en zonas rurales puede retrasar el diagnóstico oportuno y la implementación del tratamiento adecuado, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad. Además, la exposición a infecciones endémicas o condiciones sanitarias precarias puede desencadenar HLH secundaria. Un estudio realizado en Inglaterra acerca de la incidencia y supervivencia de HLH entre los años 2000 – 2016 reporta que después del primer año de vida, la incidencia por millón de habitantes cae bruscamente. En estas edades, la HLH suele ser secundaria a infecciones virales o a enfermedades reumatológicas graves (28).



(Tabla 4)

Objetivo No 2: Describir de manera cronológica y sistemática los antecedentes clínico patológicos relevantes.

Acude primeramente a servicio de consulta externa donde es valorada por servicio de pediatría, presentando clínica que pudo tratarse de cuadro séptico al igual que oncológico (leucemia) suponiendo un reto en sus inicios para sospechar de síndrome hemofagocítico, la descripción cronológica y sistemática del caso permitió identificar la progresión clínica desde una sospecha inicial de leucemia hacia el diagnóstico definitivo de HLH secundaria a infección viral. La evolución hematológica, los hallazgos morfológicos en médula ósea y los criterios HLH-2004 sustentaron un abordaje clínico integral. Este caso resalta la importancia de considerar HLH como diagnóstico diferencial en contextos de pancitopenia con fiebre persistente, incluso en ausencia de hiperferritinemia marcada en sus inicios.



Objetivo No 3: Analizar el proceso diagnóstico del síndrome hemofagocítico, conforme a los criterios establecidos por la Histiocyte Society (HLH-2004).

Acude principalmente con historia de tos en las últimas 72 horas, fiebre persistente, palidez mucocutánea con áreas de equimosis evidenciando pancitopenia en exámenes de laboratorio, sin embargo al examen físico no se observaron adenopatías retro oculares, en cuello, axilares e inguinales, no se palpa organomegalia, a pesar de tales hallazgos se decidió manejar con antibiótico de amplio espectro para mejor cobertura en caso de sospecha de sepsis, por lo cual una vez valorado por hematología y habiendo realizado el aspirado de médula ósea y la recopilación de datos complementarios como ferritina y serología asociándolos a demás criterios de HLH-2004 se logra su diagnóstico.

Evaluación de criterios HLH-2004 en paciente pediátrica

Criterio HLH-2004	Resultado en paciente	¿Cumple?
Fiebre	Presente desde el inicio	☑
Esplenomegalia	Detectada en ecografía (hepatosplenomegalia)	☑
Citopenia en ≥2 líneas	Leucopenia, neutropenia y trombocitopenia	☑
Hipofibrinogenemia / Hipertrigliceridemia	Fibrinógeno bajo, TG normales	✗
Hemofagocitosis	Confirmada en médula ósea	☑
Ferritina ≥500 ng/ml	Inicial: 283.5 → Posterior: 537 ng/ml	☑
Actividad de células NK	No evaluada	✗
Soluble IL-2R (sCD25)	No realizado	✗

(Tabla 5)

IX. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

El caso presentado cumple 5 de 8 criterios de la Histiocyte Society (HLH-2004) lo que permitió confirmar el diagnóstico de Linfohistiocitosis Hemofagocítica Secundaria (sHLH).

Uno de los hallazgos principales más relevantes fue la fiebre persistente, manifestación presente en más del 90% de los pacientes con HLH, de acuerdo con Machowicz et al, la cual se atribuye a la liberación excesiva de citocinas proinflamatorias como el interferón gamma y la interleucina 6 las cuales actúan sobre el centro termorregulador hipotalámico. En nuestro contexto latinoamericano, See (2024), menciona que la fiebre por más de 7 días sin foco aparente especialmente acompañadas de citopenias debe

sospechar de HLH, incluso en regiones donde son endémicas infecciones febriles como dengue o malaria.

La paciente presentó pancitopenia, caracterizada por anemia normocítica normocrómica, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia progresiva. Este hallazgo presente en los criterios establecidos por la guía HLH-2004, refleja la fagocitosis activa de las células sanguíneas por macrófagos activados. Según Henter et al, la presencia de citopenias en dos o más líneas celulares posee un alto valor diagnóstico y cuando afecta las tres líneas celulares como en este caso, aumenta de forma significativa la sospecha de HLH.

En el aspirado de médula ósea, se evidenció hemofagocitosis sin infiltración blástica. A pesar de no ser un signo patognomónico ya que se encuentra presente en casos como lupus, sepsis o algunas neoplasias, su presencia en conjunto con otros criterios lo vuelven un hallazgo clave. Henter resalta que este hallazgo no puede estar presente en las primeras etapas de la enfermedad, por lo cual es importante no descartar del todo el diagnóstico en ausencia inicial de este signo.

La hiperferritinemia fue otro hallazgo relevante. Inicialmente, la paciente presentó una ferritina de 283.5 ng/ml, que posteriormente se elevó a 537 ng/ml. Aunque el umbral diagnóstico según HLH-2004 es ≥500 ng/ml, Machowicz et al. describen que valores más bajos no excluyen la enfermedad, sobre todo en fases iniciales. Ferritinas superiores a 3,000 ng/ml son altamente sugestivas, pero la interpretación siempre debe realizarse en conjunto con otros hallazgos clínicos y de laboratorio.

Durante la hospitalización, la paciente desarrolló hepatoesplenomegalia, evidenciada por ultrasonido abdominal. Este signo se asocia a infiltración de macrófagos activados y linfocitos T, así como a congestión vascular secundaria a la inflamación sistémica. Ramos-Casals et al. reportan que este hallazgo está presente en 70–80% de los casos pediátricos y suele ser un marcador de progresión y gravedad.

En el perfil bioquímico, los triglicéridos se mantuvieron en rango normal, mientras que el fibrinógeno estuvo disminuido. La hipofibrinogenemia, de acuerdo con Machowicz, es un

parámetro altamente sensible en HLH pediátrica y puede manifestarse incluso antes que otras alteraciones, debido a la activación del plasminógeno y consumo de fibrinógeno por la inflamación sistémica. Aunque la paciente no alcanzó el umbral ≤150 mg/dl definido por la HLH-2004, el valor observado (198 mg/dl) indica consumo de fibrinógeno y está en el límite inferior de la normalidad. Machowicz et al y Fardet et al señalan que en fases iniciales o en presentaciones subagudas de HLH, los niveles pueden situarse en rangos "borderline" antes de descender por debajo del umbral diagnóstico. En estos casos, la interpretación aislada del fibrinógeno pierde sensibilidad, pero su descenso adquiere valor cuando se integra con otros hallazgos positivos, como pancitopenia, hemofagocitosis y fiebre persistente.

En el presente caso, el valor observado refuerza la sospecha diagnóstica y sugiere que el proceso inflamatorio sistémico ya estaba generando activación del plasminógeno y consumo de factores de coagulación, aun sin cumplir el criterio absoluto.

En cuanto a la serología para VEB, la paciente presentó IgM negativa e IgG positiva, lo que sugiere infección pasada. Sin embargo, Lin et al indica que, en algunos casos, la HLH secundaria puede desencadenarse por reactivaciones subclínicas de VEB, aun en ausencia de IgM positiva, especialmente en pacientes inmunológicamente susceptibles.

Llama la atención que la proteína C reactiva se mantuvo negativa y la LDH disminuida, lo que contrasta con lo observado en sepsis, donde la PCR suele estar elevada. Este

perfil analítico, descrito por Machowicz et al puede ser útil para diferenciar HLH de procesos infecciosos bacterianos graves.

En cuanto al manejo, la paciente recibió metilprednisolona intravenosa, medidas de soporte, antifúngicos y transfusiones. No se inició tratamiento inmunoquimioterapéutico con etopósido, descrito por el protocolo HLH-2004, según esta, puede reducir la supervivencia en casos graves. El traslado tardío a un centro de mayor resolución y la rápida progresión de la enfermedad culminaron en un desenlace fatal.

En síntesis, la evolución de este caso refleja los retos diagnósticos y terapéuticos que enfrenta la HLH en entornos con recursos limitados. La coexistencia de hallazgos clínicos cardinales (fiebre persistente, pancitopenia, hepatoesplenomegalia) y criterios de laboratorio (hemofagocitosis, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia) demostró una

alta correlación con la evidencia internacional, subrayando la importancia de la sospecha temprana y el inicio inmediato de tratamiento según las guías HLH-2004 para mejorar el pronóstico.

X. CONCLUSIONES

La Linfohistiocitosis Hemofagocítica es una patología rara, potencialmente letal, que representa un reto diagnóstico en la práctica médica debido a su clínica inespecífica y similitud con otros cuadros, en entornos como el nuestro con recursos limitados la identificación temprana se ve obstaculizada por falta de acceso a pruebas específicas, y la ausencia de registros nacionales contribuyendo a diagnósticos tardíos y desenlace fatales.

El perfil sociodemográfico refleja la posible influencia de factores como el acceso limitado a servicios de salud a la población de origen rural, por lo cual retrasa su diagnóstico y tratamiento oportuno. La evolución clínica inició con fiebre persistente y síntomas inespecíficos, seguidos por pancitopenia, hemofagocitosis en médula ósea, hepatoesplenomegalia y elevación de ferritina. El proceso diagnóstico requirió descartar patologías oncológicas e infecciosas, y culminó con la confirmación de HLH secundaria a antecedente de infección por virus Epstein-Barr. La cronología del caso demuestra la dificultad diagnóstica y la necesidad de un alto índice de sospecha clínica para evitar demoras.

La paciente cumplió cinco de los ocho criterios HLH-2004: fiebre persistente, pancitopenia en tres líneas celulares, hemofagocitosis en médula ósea, hiperferritinemia

y hepatoesplenomegalia. Aunque el fibrinógeno (198 mg/dl) no cumplió el punto de corte diagnóstico (≤150 mg/dl), su valor en límite inferior reforzó la sospecha. Este análisis confirma que la integración de criterios clínicos y paraclínicos, incluso cuando algunos parámetros no cumplen de forma estricta, puede sustentar el diagnóstico y permitir la intervención temprana.

Este caso representa el primer reporte documentado en Matagalpa de Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria a infección por VEB en paciente pediátrico, evidenciando la necesidad de fortalecer la capacitación del personal de salud para el reconocimiento temprano de esta patología rara pero potencialmente mortal. La correlación entre la presentación clínica, los hallazgos de laboratorio y la aplicación de criterios HLH-2004 demuestra que, incluso en contextos con recursos limitados, la sospecha clínica oportuna puede guiar decisiones diagnósticas y terapéuticas que mejoren el pronóstico.

La lección que deja este caso es clara, la HLH puede estar más presente de lo que creemos, y cada caso no diagnosticado a tiempo representa una oportunidad perdida de salvar una vida. Reconocerla, sospecharla y actuar con rapidez no es solo una cuestión médica, sino también un compromiso con nuestros pacientes y con la salud pública del país.

XI. RECOMENDACIONES

1. A hospitales y centros de docencia nacionales, documentar y reportar casos similares para llevar un registro epidemiológico.

2. A las autoridades reguladoras, añadir a sus normativas nacionales para ampliar el conocimiento de esta y similares.

3. Fomentar la investigación en centros universitarios sobre enfermedades raras y/o poco frecuentes.

4. A futuras generaciones no subestimar enfermedades raras como la Linfohistiocitosis Hemofagocítica ya que se podrían salvar muchas vidas con una mayor concienciación sobre este trastorno porque, aunque es muy poco frecuente, su impacto puede ser devastador si no se reconoce a tiempo, instando a mantener una mente abierta hacia los diagnósticos complejos.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Henter J. Hemophagocitic Lymphohistiocytosis. The New England Journal of Medicine. 2025; 392:584-598.

2. Scott RB, Robb-Smith AH. Histiocytic medullary reticulosis. Lancet. 1939;234(6047):194-8.

2.Bermeo-Botero C, Dussán-Rodríguez J. Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria a microorganismos patógenos en pediatría, fisiopatología y diagnóstico: Revisión de tema. Salutem Scentia Spiritus 2022.

3.McClain K, Clinical Features and diagnosis of hemophagocytic lymphohystiocytosis.Revisión de tema. UptoDate. 2023

4. Valeria Elsy Ch. Linfohistiocitosis hemofagocítica en pediatría (HLH); nuevas opciones terapéuticas. Tesis doctoral. Quito, Ecuador. 2021.

5.P. Hernández-Jiménez et al. Linfohistiocitosis hemofagocítica, revisión de 18 casos / Med Clin (Barc). Madrid. 2016; 147:495-498.

6.Mostaza-Fernández JL, et al. Linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a infecciones virales: reto diagnóstico y dilema terapéutico. Rev Clin Esp. 2014.

7.Jan-Inge Henter et al. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Review Guide. Estocolmo. 2007.

8.Dao C, Schmitt T, Diebold J, Bilski-Pasquier G, Bousser J. Histiocytose de Scott et Robb-Smith [Scott and Robb-Smith's histiocytosis]. Nouv Presse Med. 1975 jun 7;(23):1725-7. French. PMID: 1161460.

9.Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet. 2014 Apr 26;383(9927):1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X. Epub 2013 Nov 27. Erratum in: Lancet. 2014 Apr 26;383(9927):1464. PMID: 24290661.

10.Akira Morimoto, Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, diagnosis, and management. Review article. Shimotsuke, Japan. 2016.

11.Machowicz R, et al. Similar but not the same: Diferential diagnosis of HLH and sepsis. Critical review in oncology/hematology. Warsaw, Poland. 2017.

12. Archana Ramgopal, Meghan McCormick, Ram Kalpatthi, Louis Rapkin, James Zullo, Steven William Allen; Morbidity, Mortality, and Healthcare Utilization in a National Cohort of Pediatric Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Who Received Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 2183. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2019-132084

13. Badheka A, Bangalore Prakash P, Allareddy V, et al. Retrospective study of haemophagocytic syndrome hospitalisations in children in the USA. BMJ Paediatrics Open 2018;2:e000337. doi:10.1136/ bmjpo-2018-000337

14. Valdez M, et al. Síndrome hemofagocítico en el contexto de infección por el virus de Epstein-Barr en un niño de cinco años: reporte de caso. Brazilian journal of health review. 2025; 8:8.

15. Kejian Zhang, Michael B. Jordan, Rebecca A. Marsh, Judith A. Johnson, Diane Kissell, Jarek Meller, Joyce Villanueva, Kimberly A. Risma, Qian Wei, Peter S. Klein, Alexandra H. Filipovich; Hypomorphic mutations in *PRF1*, *MUNC13-4*, and *STXBP2* are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 2011; 118 (22): 5794– 5798. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-370148

16. ANAYA CABRERA JUANMANUEL. Inmunología de Rojas. CIB Fondo Editorial, 2007.

17. See, K.C. Dengue-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Narrative Review of Its Identification and Treatment. *Pathogens* 2024, *13*, 332. https://doi.org/10.3390/pathogens13040332

18. Lin S, Dou L, Wang J. Epstein–Barr virus infection plays a crucial role in triggering hemophagocytic lymphohistiocytosis in patients with X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency. 2025; 30:7.

19. Munshi A, Alsuraihi A, Balubaid M, Althobaiti M, Althaqafi A. Dengue-Induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Case Report and Literature Review. Cureus. 2021 Dec 5;13(12):e20172. doi: 10.7759/cureus.20172.

20. Kuttykandathil JJ, Ahmed A, Girish GM, Tummaluru CTR, Koushik VK, Patoary T, Mahabala C. A simple clinical tool for effective screening of haemophagocytic lymphohistiocytosis in dengue. Infection. 2025 Apr 22. doi: 10.1007/s15010-025-02542-8.

21. Bermeo-Botero C, Dussán-Rodríguez J. Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria asociada a microorganismos patógenos en pediatría, fisiopatología y diagnóstico: Revisión de tema. Salutem Scientia Spiritus 2022; 8(3):64-76.

22. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. Clin Infect Dis. 2003 Feb 1;36(3):306-12. doi: 10.1086/345903. Epub 2003 Jan 14. PMID: 12539072.

23. Alfaro Murillo A, Lazo Páez G, Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria y síndrome de liberación de citoquinas en COVID-19, ¿entidades iguales o diferentes? Artículo de revisión. San José, Costa Rica. 2020

24.Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, Corazza F, Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients, *American Journal of Clinical Pathology.* 2016; 145, 862-870, https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw076

25. Fardet, L., Galicier, L., Lambotte, O., Marzac, C., Aumont, C., Chahwan, D., Coppo, P. and Hejblum, G. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. Arthritis & Rheumatology, 2014; 66: 2613- 2620. https://doi.org/10.1002/art.38690

26. Yanagaisawa R, Matsuda K, Ohga S, Kanegane H, Morimoto A, Okamoto Y, Ohara A, Fukushima K, Sotomatsu M, Nomura K, Saito AM, Horibe K, Ishii E, Nakazawa Y.

Factors predicting the recurrence of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children after treatment using the HLH-2004 protocol. Int J Hematol. 2019 May;109(5):612-617. doi: 10.1007/s12185-019-02612-2. Epub 2019 Feb 20. Erratum in: Int J Hematol. 2019 Apr 11;: PMID: 30788725.

27. Sánchez F, Fong L, Perez D, Gonzáalez A, Chacón T. Síndrome de activación macrofágica como forma de presentación del lupus eritematoso sistémico en la infancia. Rev Cubana de reumatología.2025;27:12.

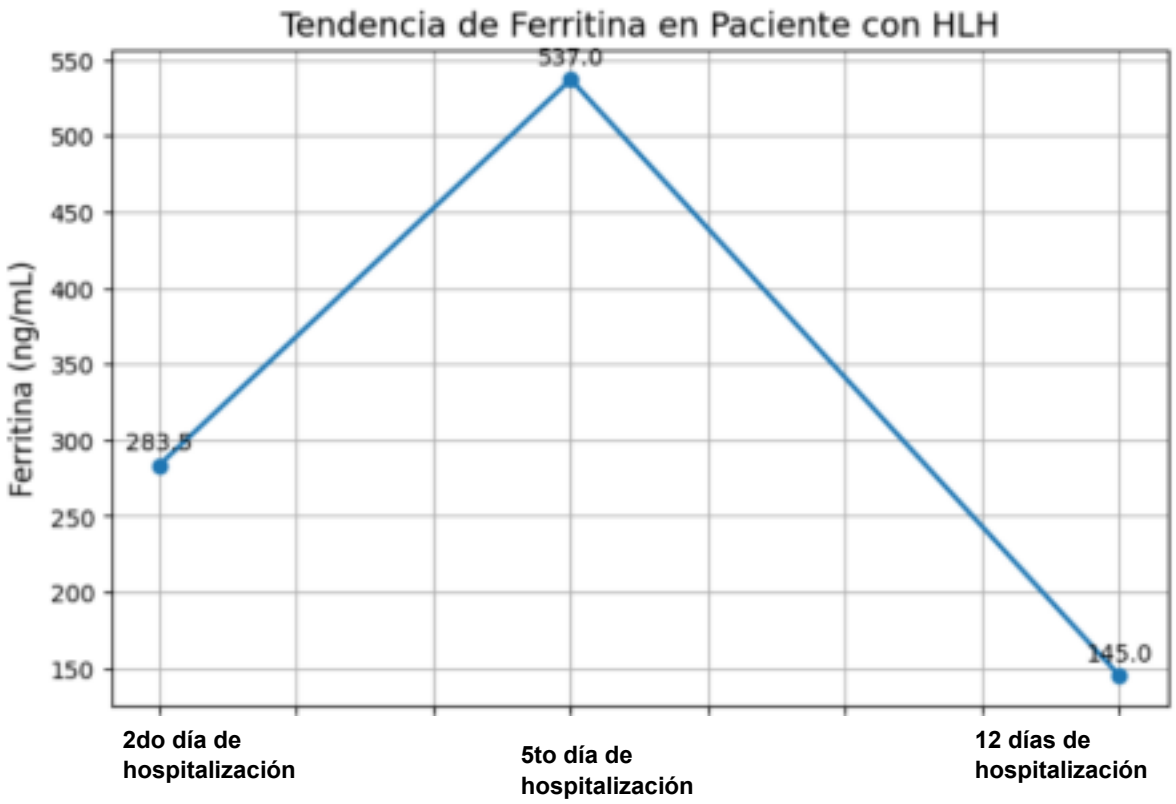
28. Ruzicka M, Wimmer T, Stemmler HJ, Stecher SS, Schulze-Koops H, Hauck F, Subklewe M, von Bergwelt-Baildon M, Spiekermann K. Clinical features, course, and risk factors of infection-associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Infection. 2025 May 27. doi: 10.1007/s15010-025-02559-z.

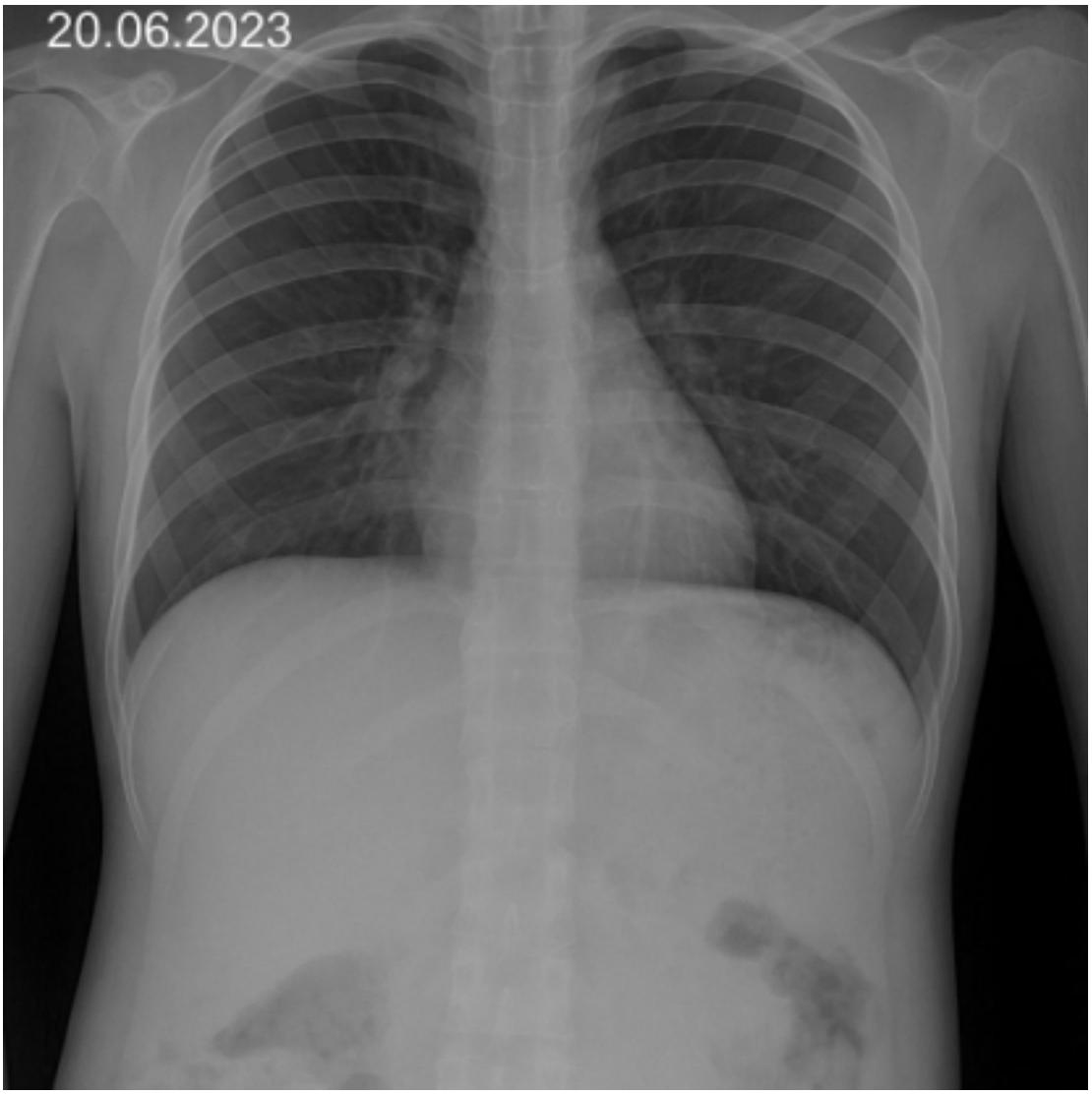
29. Heeg M, Ammann S, Klemann C, Panning M, Falcone V, Hengel H, et al. Is an infectious trigger always required for primary hemophagocytic lymphohistiocytosis? Lessons from in utero and neonatal disease. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(11):5-9.

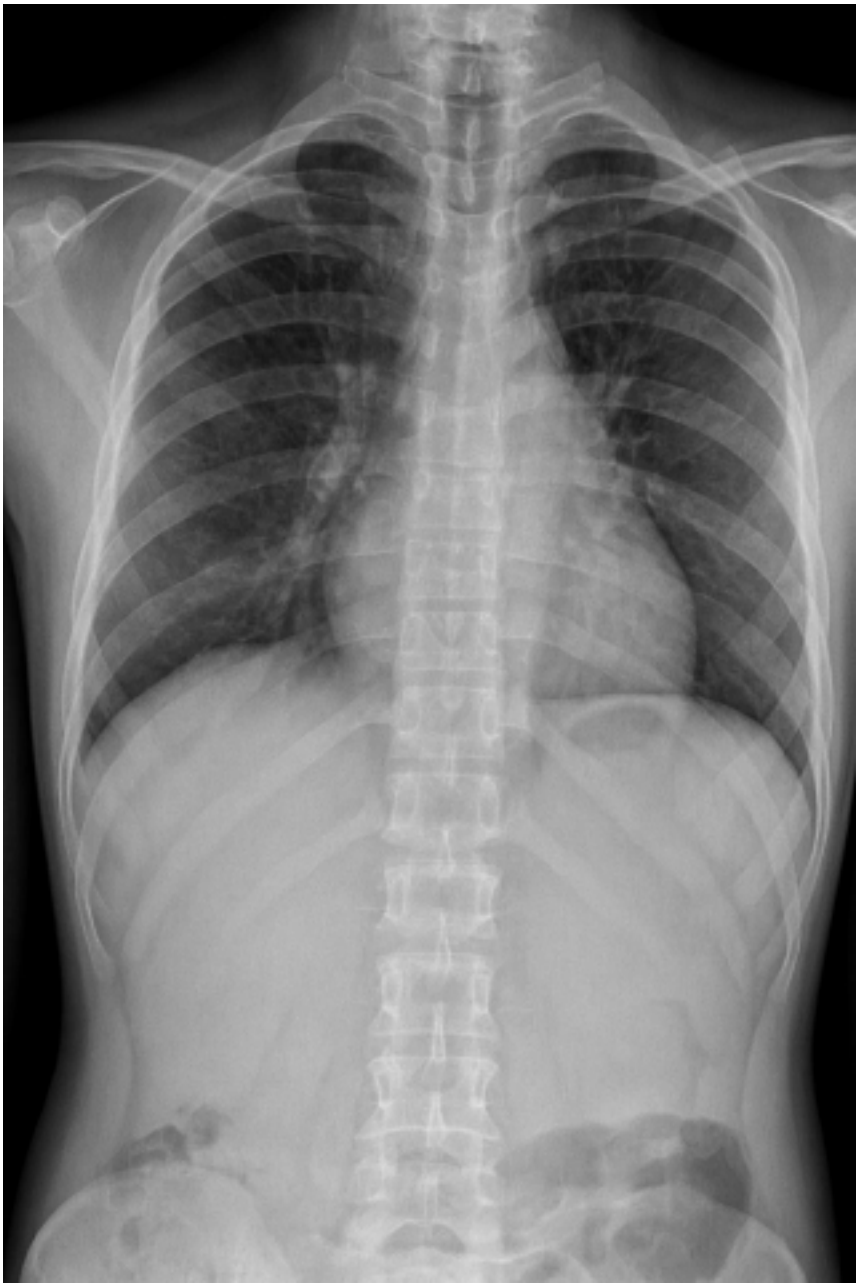
30. West J, Card TR, Bishton MJ, Lanyon P, Ban L, Bythell M, Elliss-Brookes L, Manson JJ, Nanduri V, Rankin J, Tattersall RS, Crooks CJ. Incidence and survival of haemophagocytic lymphohistiocytosis: a population-based cohort study from England. *J Intern Med*. 2022 Apr;291(4):493–504. doi: 10.1111/joim.13432

31. Supo J. Metodología de la investigación científica. 4.ª ed. Arequipa: Bioestadístico; 2024.

XIII. ANEXOS


Tendencia de Ferritina en Paciente con HLH
Ferritina (ng/mL)
550
500
450
400
350
300
250
200
150
537.0
283.5
145.0
2do día de hospitalización
5to día de hospitalización
12 días de hospitalización


20.06.2023



Matagalpa, agosto 03 del 2023

A: Dr. Jeyson Antonio Díaz Gutiérrez

Director Médico

Clínica Santa Fe, Matagalpa.

Su despacho:

Por medio de la presente, realizo formal solicitud para que me sea facilitado expediente de la paciente [redacted], para presentar mi trabajo de investigación monográfica sobre el tema **LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN PACIENTE PEDIÁTRICO EN LA CLÍNICA SANTA FE, MATAGALPA, 2023.**

No obstante, manifiesto mi responsabilidad y ética con el resguardo de la información, así como con el cuido del mismo.

Luego de haber finalizado dicha presentación, se le entregará una copia en la que podrá observar que se respetan todos los elementos de sigilo, secreto profesional y confidencialidad.

Esperando me pueda brindar su aprobación, le saludo; deseándole éxito en sus labores cotidianas.

Att. Roberto Carlos Siles López

Dr. Óscar Boza Miranda – director sede UNIDES - Matagalpa

Estudiante V año UNIDES-Matagalpa.

Teléfono: 8361-2082