



Caracterización de pacientes pediátricos con diagnóstico de linfocitosis
hemofagocítica en la Fundación Cardioinfantil – La Cardio, Colombia

Autor:

Lina María Ramírez Parra

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Pediatra

Bogotá, Colombia

2024

Caracterización de pacientes pediátricos con diagnóstico de linfohistiocitosis
hemofagocítica en la Fundación Cardioinfantil – La Cardio, Colombia

Autor

Lina María Ramírez Parra

Tutores

Sandra Patricia Garcés

Daniel Alejandro Buitrago

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Programa de Pediatría

Universidad del Rosario

Bogotá – Colombia

2024

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Especialización en Pediatría

Título de la investigación: Caracterización de pacientes pediátricos con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica en la Fundación Cardioinfantil – La Cardio, Colombia

Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil – La Cardio

Tipo de investigación: Estudio observacional descriptivo. Serie de casos

Investigador principal: Lina María Ramírez Parra

Asesor clínico o temático: Sandra Patricia Garcés

Asesor metodológico Daniel Alejandro Buitrago

1	Tabla de contenido	
	Resumen	6
1.	Introducción	7
1.1	<i>Planteamiento del problema</i>	7
1.2	<i>Justificación</i>	9
2.	Marco Teórico	10
3.	Pregunta de investigación	13
4.	Objetivos	13
4.1	<i>Objetivo general</i>	13
4.2	<i>Objetivos específicos</i>	13
5.	Formulación de hipótesis	13
6.	Metodología	14
6.1	<i>Tipo y diseño de estudio</i>	14
6.2	<i>Población y muestra</i>	14
6.3	<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	14
6.3.1	<i>Criterios de inclusión:</i>	14
6.3.2	<i>Criterios de exclusión</i>	14
6.4	<i>Tamaño de muestra</i>	14
6.5	<i>Muestreo</i>	15
6.6	<i>Definición y operacionalización de variables</i>	15
6.6.1	<i>Definiciones:</i>	15
6.6.2	<i>Operacionalización de variables</i>	17
6.7	<i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i>	29
6.8	<i>Plan de procesamiento de muestras biológicas</i>	29
6.9	<i>Plan de control de sesgos</i>	29
6.10	<i>Plan análisis de datos</i>	30
6.11	<i>Alcances y límites de la investigación</i>	30
7.	Aspectos éticos	30
8.	Administración del proyecto	31
8.1	<i>Presupuesto</i>	31
8.2	<i>Cronograma</i>	32

9. Resultados	34
9.1 <i>Caracterización sociodemográfica</i>	34
9.2 <i>Presentación clínica de la linfohistioscitosi hemofagocítica y aspectos clínicos que hicieron que se sospechara la enfermedad</i>	37
9.3 <i>Relación entre la presencia de malignidades e infecciones con la presentación de la linfohistioscitosi hemofagocítica</i>	38
10. Discusión	40
10.1 <i>Características sociodemográficas de la población</i>	¡Error! Marcador no definido.
10.2 <i>Antecedentes de importancia identificados en la población</i>	¡Error! Marcador no definido.
10.3 <i>Criterios diagnósticos</i>	¡Error! Marcador no definido.
10.4 <i>Relación entre el diagnóstico y su etiología</i>	¡Error! Marcador no definido.
10.5 <i>Manejo instaurado</i>	¡Error! Marcador no definido.
11. Conclusiones	42
12. Referencias	44
13. Anexos	46
<i>Anexo 1. Formato de recolección de datos</i>	46

Resumen

Introducción

La linfohistiocitosis hemofagocítica es una enfermedad caracterizada por una respuesta inmune exagerada donde se evidencia hemofagocitosis. Es una enfermedad rara con una alta mortalidad (hasta el 95% sin tratamiento oportuno). En Colombia, la falta de registros nacionales dificulta la comprensión de su incidencia, etiología y características clínicas. Este estudio tiene como objetivo caracterizar a los pacientes pediátricos en quienes se sospechó o confirmó el diagnóstico de LHH en la Fundación Cardioinfantil entre 2017 y 2022.

Métodos

A través de una revisión detallada de historias clínicas de los pacientes en quienes se registró el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica como sospecha o confirmado, se recolectaron los datos de las variables sociodemográficas y clínicas de acuerdo con los criterios diagnósticos de la enfermedad y el manejo realizado.

Resultados

El presente estudio permitió identificar que en la población estudiada fue más prevalente la etiología secundaria, asociada a infecciones por el virus de Epstein Barr y a enfermedades reumatológicas. Tanto el grupo de sospecha como de diagnóstico confirmado cursaron con anemia e hiperferritinemia, pero en el grupo diagnóstico se presentó bicitopenia e hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia.

Discusión

De acuerdo con lo identificado se pudo relacionar la anemia y la hiperferritinemia como los criterios presentes en ambos grupos de pacientes y la bicitopenia con la presencia de hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia como las características presentes en aquellos pacientes que sí cursaron con la enfermedad. Por otro lado, se evidenció una correlación con la literatura frente a la prevalencia de la etiología secundaria de causa infecciosa y reumatológica.

Palabras clave: “Linfohistiocitosis Hemofagocítica” “Infecciones por Virus de Epstein-Barr” “Infecciones por Citomegalovirus” “Enfermedades Reumatológicas”

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

La linfohistiocitosis hemofagocítica se define como una respuesta inmune exagerada en la que se presenta una activación anormal de los macrófagos, lo que lleva a una función de fagocitosis inefectiva (1-10). La clínica inicial puede ser variable y de los principales signos se encuentra la fiebre, hallazgo que resulta ser uno de los motivos de consulta más comunes en pediatría, razón por la cual la linfohistiocitosis hemofagocítica no es la primera sospecha diagnóstica. Dentro de la clínica también se presenta la alteración de las líneas celulares sanguíneas, hallazgo que asociado a la fiebre también se encuentra en los cuadros infecciosos (1-7). Por lo anterior la sospecha diagnóstica puede ser retardada y es por esto por lo que se crearon los criterios diagnósticos HLH 2004, para poder unificar lo que se conocía de la enfermedad y así aumentar el diagnóstico (7).

La incidencia de esta enfermedad es variable, se diferencia entre su etiología primaria y secundaria, al buscar la epidemiología de la enfermedad se puede encontrar que su incidencia en la población pediátrica puede variar de acuerdo con la población geográfica estudiada. A nivel de Europa se encuentra Suecia donde se realizó un estudio retrospectivo para valorar la incidencia de la enfermedad en niños menores de 15 años entre el periodo de 1971 a 1986, dado que no se tenían unos criterios clínicos claros en ese entonces utilizaron una lista de criterios que se habían relacionado con la enfermedad, de los cuales varios hacen parte de los criterios actuales, utilizando la información de todos los centros de pediatría, patología y enfermedades infecciosas así como los certificados de defunción identificaron una incidencia de 0.12 por cada 100.000 nacidos vivos sin diferencias significativas entre los sexos (11), un segundo estudio realizado en Suecia buscó el cambio en incidencia en los últimos años desde el primer estudio, buscaron la incidencia en los menores de 15 años que presentaron la enfermedad en el periodo de 1987 a 2006, utilizaron los criterios descritos en la guía diagnóstica HLH-2004 y la información se obtuvo analizando todos los centros pediátricos, en este estudio se identificó que la incidencia permaneció de 0.12 por cada 100.000 nacidos vivos, este estudio se expandió del 2007 al 2011 donde la incidencia aumento a 0.15 por 100.000 nacidos vivos (12). Continuando en Europa se encuentra una revisión sistemática publicada en Italia en 2001 donde reportan los valores ya mencionados de Suecia, hacen referencia a un estudio de Inglaterra donde se reportó una incidencia similar a 0.12 por cada 100.000 nacidos vivos y hablan de un estudio italiano que muestra que en los últimos 25 años la incidencia fue de 0.006 por 100.000 niños, pero cuando se separaba por región la frecuencia era mayor en el sur, así mismo comentan un ascenso en la frecuencia a 0.118 por 100.000 niños por año en el periodo de 1990-1999, asociado a la mejoría en su detección (13). Por otro lado, se encuentra un estudio en Japón publicado en 1998 que buscaba caracterizar a los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica primaria que se diagnosticaron en Japón desde 1986 a 1995, utilizaron los datos del registro de Cáncer Pediátrico japonés, así como los reportes de caso publicados en ese periodo, los criterios diagnósticos utilizados fueron los de la sociedad de histiocitos, se identificó una incidencia

de 0.34 por 100.000 nacidos vivos (14). Al buscar literatura sur americana destaca un estudio realizado en México donde analizaron 214 casos probables identificados en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez en Chiapas en el periodo de tiempo entre el 2011 y el 2019, al analizaron con los criterios diagnósticos se identificó una incidencia de 2.0 por 1000 egresos, una incidencia mucho mayor a la reportada previamente, pero hay que tener en cuenta que es un estudio que solo valoró un hospital y se realizó en una época más reciente (15).

Al indagar sobre la epidemiología de la enfermedad en toda la población, sin diferenciar la edad se encuentra un estudio en Alemania donde analizaron de manera retrospectiva los casos de linfohistiocitosis hemofagocítica desde el año 2014 al 2020 usando las estadísticas de la oficina federal de estadística alemana y realizaron una caracterización de todos sus paciente identificando una incidencia general de 0.7 casos por 100.000 personas, con aumento en la incidencia en los últimos años cuando se comparo de manera anual. La diferencia entre el sexo no fue evidente en el grupo poblacional pediátrico, mientras que en los adultos fue más común en las mujeres y dentro de las edades la incidencia más alta fue en niños menores de un año con una incidencia de 3.86 por cada 100.000 niños (16).

En Colombia no se encuentran datos nacionales que reporten la incidencia, pero hay un estudio que caracterizó a los pacientes pediátricos con dicho diagnóstico en una institución de alto nivel de complejidad en Cali, en el periodo de tiempo entre 2012 y 2019, evidenciando que la forma secundaria fue más común, aunque hacen la salvedad de la limitación para la toma de estudios genéticos, dentro de las causas se identificó la infecciosa como la más común siendo la infección por el virus de Epstein Barr y el Citomegalovirus los principales (2, 5).

A pesar de ser una enfermedad no tan frecuente se ha identificado que la linfohistiocitosis hemofagocítica primaria presenta una mortalidad hasta del 95% cuando no se inicia el tratamiento oportuno, la cual disminuye y puede llegar a presentar un aumento en la sobrevida hasta del 54% cuando se realiza el diagnóstico y se inicia el tratamiento de manera temprana. Por otro lado, la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria ha mostrado cifras de mortalidad promedio del 76% en relación con la enfermedad subyacente (3, 7).

Dado que esta condición puede presentarse de forma primaria o secundaria se han establecido ciertos factores relacionados con cada una; la linfohistiocitosis hemofagocítica primaria suele ser una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, causada por la mutación de genes comúnmente relacionados con la degranulación, lo que lleva a una respuesta prolongada de los linfocitos natural killer y los linfocitos T (1). La forma secundaria se ha relacionado con la presencia de infecciones, malignidades y hasta enfermedades reumatológicas, como lo muestra Cleves et al en su estudio realizado en Cali, Colombia, que buscaba caracterizar a los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica entre el 2012 y 2019, la enfermedad se relacionó con la presencia de infecciones principalmente la infección por el virus del Epstein Barr y dengue, siendo la última una infección endémica, siguiendo a las infecciones se encontraron las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y la artritis idiopática juvenil (2, 8).

A pesar de tener una alta mortalidad, aún se presenta un subdiagnóstico por falta de conocimiento, lo que genera que el diagnóstico se realice de manera tardía, aumentando la mortalidad ante la falta de un tratamiento oportuno. Como se mencionó previamente la clínica inicial suele presentarse en otras patologías que son más frecuentes en la población pediátrica (1, 2), por ende, es cuestión de la perspicacia y el conocimiento del clínico al unir los diferentes signos y síntomas para realizar una sospecha diagnóstica (1-4). Por lo anterior y con la intención de unificar el abordaje de la enfermedad se realizaron los criterios diagnósticos del 2004, donde la valoración genética no es un criterio esencial para el diagnóstico, con el objetivo de aumentar el diagnóstico e iniciar en tratamiento de manera oportuna mientras se obtiene el estudio genético (1, 5).

Con este panorama descrito en donde la mortalidad es elevada y realizar un diagnóstico oportuno aumenta de sobremanera la sobrevida resulta esencial poder caracterizar a dicha población que presenta alguno de los criterios diagnósticos y resultaron estar cursando con la enfermedad para poder compararla con aquellos en quienes se sospechó pero se descartó al no cumplir con todos los criterios y así poder identificar cuales son esos criterios que se encuentran en ambos grupos y cuáles podrían ser útiles para que este diagnóstico esté dentro de los diagnósticos diferenciales de manera temprana.

1.2 Justificación

Caracterizar la población infantil que cursa con esta enfermedad en un país en vía de desarrollo permitirá tener un mejor conocimiento frente a la condición y como esta se puede presentar en esta población, será un paso en pro de conocer las diferentes características clínicas que se pueden relacionar con su presentación y tener un mejor entendimiento sobre la enfermedad y su presentación primaria y secundaria en un país en vías de desarrollo.

Como se mencionó previamente, la linfocitosis hemofagocítica es una enfermedad que, aunque no se presenta únicamente en la población pediátrica, su presentación y los criterios diagnósticos suelen ser signos y síntomas que se presentan en las enfermedades pediátricas más comunes (2, 7). Por lo anterior un mejor entendimiento de estos criterios, así como de la población en quien se puede llegar a sospechar en relación con los que la presentan nos permitirá poder realizar un diagnóstico más oportuno.

Esta investigación busca aumentar el conocimiento acerca de la enfermedad y su presentación, principalmente en países en desarrollo, teniendo en cuenta que la incidencia tanto de las mutaciones genéticas como de las enfermedades subyacentes es diferente a la encontrada en otros países. Adicionalmente el tratamiento en la forma secundaria se basa también en la enfermedad de base (8), por lo cual tener un indicio de la probabilidad de presentarla puede ayudar a iniciar un manejo más oportuno. Por lo anterior este proyecto busca identificar cuáles son las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes pediátricos con sospecha de linfocitosis hemofagocítica y en qué se diferencian con aquellos que sí cumplieron los criterios diagnósticos en la Fundación Cardioinfantil – La Cardio durante los años 2017 – 2022.

2. Marco Teórico

La linfocitosis hemofagocítica se define como una respuesta inmune exagerada y poco efectiva, potencialmente fatal, que se caracteriza por la activación anormal de los macrófagos, generando una función de fagocitosis inefectiva. Se pueden evidenciar hemofagocitos, macrófagos fagocitando eritrocitos, en el aspirado de médula ósea, siendo este un hallazgo característico, pero, no específico de la enfermedad (1-10). Dentro de los signos clínicos principales y más comunes se encuentra la fiebre, hallazgo que suele ser el principal motivo de consulta a urgencias en pediatría, razón por la cual la presencia de fiebre no presenta un signo de alarma para sospechar de linfocitosis hemofagocítica como la primera impresión diagnóstica. Cuando se presenta fiebre prolongada por más de 7 días, asociado a un hemograma anormal con linfocitosis sin desviación a la izquierda y la alteración de al menos otra línea celular sanguínea, como la anemia o la trombocitopenia, la impresión diagnóstica inicial suele ser infecciosa, aunque son hallazgos muy característicos de la enfermedad (1-7). Lo mencionado anteriormente se relaciona con la etiología de la enfermedad, esta puede clasificarse en primaria, debida a un defecto genético que puede ser hereditario o mutaciones de novo; y secundaria, precedida de una infección, asociada a la presencia de malignidades, alteraciones reumatológicas o a la exposición a algunos medicamentos (1, 2). Por lo anterior, los criterios diagnósticos no se quedan únicamente en la clínica, la cual puede ser confusa, y lo paraclínico con la alteración de las diferentes líneas sanguíneas en el hemograma, sino que incluyen otros paraclínicos que demuestren el estado inflamatorio así como el estado inmunológico del paciente y por último se valora la presencia de alguna alteración genética conocida que se relacione con una alteración en la función del sistema inmune, esto con el objetivo de contar con la presencia de al menos cinco de los criterios diagnósticos HLH 2004 (7).

Como se mencionó previamente, la linfocitosis hemofagocítica es una entidad patológica que por su presentación clínica se puede confundir con otras enfermedades, eso también se puede asociar a un pobre diagnóstico por un poco conocimiento secundario a su baja incidencia. La incidencia de la linfocitosis hemofagocítica es variable, se encuentran varios estudios que buscan determinarla en diferentes localizaciones geográficas. Como se mencionó previamente se encuentran estudios en Europa y Asia tratando de describir epidemiológicamente la enfermedad. Aquellos publicados en la última década del siglo pasado reportan una incidencia de 0.12 por cada 100.000 nacidos vivos en Suecia (11) y 0.34 por 100.000 nacidos vivos en Japón (14), ambos utilizando registros médicos, la única diferencia fueron los criterios utilizados para considerar que se cursó con la enfermedad, en ese momento aún no se encontraban las guías de diagnóstico HLH-2004. Posterior a estos estudios se encuentra una continuación del estudio en Suecia, utilizando los criterios descritos en las guías de diagnóstico HLH-2004, donde se evidencia un ascenso en la incidencia de 0.12 a 0.15 por cada 100.000 nacidos vivos en los últimos años del estudio (13) lo que podría relacionarse con un aumento en el conocimiento de la enfermedad. Por otro lado, en Italia reportan una incidencia más baja (0.006 por 100.000 niños) pero esta aumentaba cuando separaban las regiones estudiadas identificando una incidencia de 0.118 por 100.00 en las

regiones del sur de Italia, lo que los autores relacionaron con un mayor entendimiento de la enfermedad en dichas zonas (13).

En cuanto a la información epidemiológica identificada en los países de América Latina, se encuentra el estudio realizado en México, entre el 2011 y 2019, estudio que analizó los pacientes pediátricos con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica en un hospital específico, identificando una incidencia mucho mayor que en los previos estudios, siendo esta de 2.0 por 1000 egresos hospitalarios (15). Por otro lado, el estudio más reciente se realizó en Alemania, donde se analizó la población en general y se identificó una incidencia de 0.7 casos por 100.000 personas, sin diferenciar por grupo etario, pero al valorar la frecuencia en los diferentes grupos de edad se identificó una incidencia de 3.86 en los menores de un año, demostrando así que uno de los picos de esta enfermedad de la en el periodo de lactante (16).

Es importante recalcar que la enfermedad, como se ha visto, no es fácil de diagnosticar, pero en los últimos años ha aumentado su diagnóstico y por lo mismo se ha visto un aumento en su incidencia. Esto permite mejorar un punto importante de su abordaje que es el diagnóstico temprano, esencial para disminuir la mortalidad que se presenta con esta enfermedad. El pronóstico de la enfermedad depende de su etiología, en cuanto a la linfocitosis hemofagocítica primaria se ha establecido una mortalidad hasta del 95% cuando no se inicia el tratamiento oportuno, la cual disminuye y puede llegar a presentar un aumento en la supervivencia hasta del 54% cuando se realiza el diagnóstico y se inicia el tratamiento de manera temprana. Por otro lado, la linfocitosis hemofagocítica secundaria ha mostrado cifras de mortalidad promedio del 76% relacionada con la enfermedad subyacente (3, 7).

La linfocitosis hemofagocítica se divide en dos entidades, primaria y secundaria (1, 5-6). La primaria se debe a la presencia de mutaciones genéticas, por lo cual es una enfermedad de carácter hereditario o familiar, clínicamente no es fácil identificar las diferencias entre ambas, razón por la cual los análisis genéticos siguen siendo esenciales para hacer la distinción (17). Dentro de los avances científicos en los últimos años se ha podido identificar la relación entre la mutación de los genes PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, RAB27A y LYST, genes relacionados con una citotoxicidad alterada. Estos genes implicados se han visto relacionados con los procesos inmunes que realizan los macrófagos y los linfocitos, desde alteraciones en las perforinas, que ayudan a la función de destrucción celular, hasta las proteínas que permiten la fusión y la liberación de los gránulos citotóxicos de los linfocitos natural killer (11). La secundaria, también conocida como adquirida, no se relaciona a la presencia de alteraciones genéticas que modifiquen la respuesta inmune, sino a la presencia de un evento gatillo que lleva al cuerpo, especialmente al sistema inmune, a presentar una respuesta excesiva. Dentro de esos eventos se encuentran las infecciones severas, como por el Virus de Epstein Barr, malignidades, enfermedades reumatológicas y el uso de medicamentos que modifiquen el sistema inmune como los son la quimioterapia y los agentes inmunosupresores (1).

Como se mencionó previamente, tanto la primaria como la secundaria van a presentar una activación anormal del sistema inmune, esto se ve principalmente a nivel celular en donde

los macrófagos y los linfocitos se ven afectados, al estar estas células ampliamente distribuidas por todo el cuerpo y al tener la capacidad de liberar componentes citotóxicos la clínica va a presentar un amplio espectro de hallazgos. La activación inmune excesiva se caracteriza por la activación de los macrófagos y de los linfocitos T y NK, llevando a un aumento en su función de hemofagocitosis, lo que lleva a un daño de los eritrocitos, por otro lado, la liberación de los diferentes componentes de los granulocitos lleva al daño de otras células sanguíneas, por lo cual se presenta la pancitopenia. Así mismo se presenta una alteración a nivel sistémico con el daño de órganos como lo es el bazo, el hígado, los ganglios linfáticos y la médula ósea (1-6). Dado el compromiso de múltiples sistemas se puede deducir que la clínica suele ser variada, son pacientes que presentan fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia y citopenias, hallazgos clínicos que suelen presentarse en otras entidades patológicas en la población pediátrica como algunas infecciones virales. Adicionalmente presentan otras alteraciones paraclínicas que denotan el daño de otros sistemas y el estado inflamatorio como la hipertrigliceridemia, coagulopatía con hiperfibrinogenemia, alteración de la función hepática, aumento de la ferritina sérica, así como de las transaminasas y algunos pacientes pueden presentar síntomas neurológicos (1, 6).

De acuerdo con lo anterior se crearon los primeros criterios diagnósticos en 1991 por la Sociedad Histiocítica con un protocolo de manejo en 1994. Con las experiencias y lo que lograron aprender en el 2004 se creó un nuevo protocolo, HLH-2004, que incluyen una actualización de los criterios diagnósticos y las nuevas guías terapéuticas (6). Para poder hacer un diagnóstico se deben cumplir 5 de los siguientes: fiebre, esplenomegalia, citopenias con la alteración de mínimo 2 de las líneas celulares, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, hemofagocitosis en la médula ósea, actividad de las células natural killer ausente o baja y aumento de la ferritina sérica, pero los pacientes que tengan un diagnóstico molecular no deben cumplir con 5 de los criterios previamente mencionados (1-10).

El tratamiento de la enfermedad se basa en suprimir la inflamación presentada para así poder detener el daño orgánico. Dentro de los objetivos se encuentra inducir la remisión al controlar los linfocitos T que se encuentran activos y disminuir así las citoquinas generadas y sus efectos (19). Posterior al control de la función inmune el manejo puede variar, ya que este dependerá de la causa subyacente. La inducción se basa en el uso de esteroides y etopósido, que puede o no asociarse a metotrexato intratecal, continuando con ciclosporina de mantenimiento y pulsos de corticoides mientras se consigue el trasplante de células hematopoyéticas (19). A las 8 semanas de manejo se puede suspender el manejo en caso de tener una remisión clínica, siempre y cuando se haya descartado la etiología genética, si se identificó una mutación genética o se reactiva se debe continuar el manejo en miras de realizar el trasplante de células hematopoyéticas.

La linfohistiocitosis hemofagocítica representa una alteración en el sistema inmune el cual va a cursar una gama de alteraciones físicas y paraclínicas que pueden confundirse con otras patologías pediátricas, pero la sospecha oportuna puede llevar a un inicio temprano de la inmunomodulación, lo que podría evitar un daño orgánico severo y de la misma manera mejorar la respuesta a la quimioterapia y reducir la necesidad de trasplante de médula ósea.

Así mismo al aumentar la posibilidad de presentar una respuesta favorable disminuye la mortalidad de esta patología.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes pediátricos con sospecha de linfocitosis hemofagocítica y en qué se diferencian con aquellos que sí cumplieron los criterios diagnósticos en la Fundación Cardioinfantil – La Cardio durante los años 2017 – 2022?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Caracterizar la población infantil con sospecha y diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica atendida en Fundación Cardioinfantil – La Cardio durante los años 2017 – 2022

4.2 Objetivos específicos

1. Describir las características socio económicas y clínicas de la población estudiada en función de la confirmación del diagnóstico.
2. Describir la presentación clínica de la enfermedad en los pacientes con sospecha o diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica.
3. Caracterizar la frecuencia de presentación de malignidades e infecciones (siendo estas unas de las causas de fiebre prolongada sin foco dentro de la población pediátrica) en la población de estudio.
4. Describir el manejo recibido por los pacientes en quienes se realizó el diagnóstico y valorar si existió diferencia en este manejo cuando se trató de recaídas

5. Formulación de hipótesis

No aplica. El presente fue un estudio descriptivo sin hipótesis

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional descriptivo de serie de casos

6.2 Población y muestra

Pacientes pediátricos en quienes se tuvo la impresión diagnóstica de estar cursando con linfocitosis hemofagocítica, atendidos en Fundación Cardioinfantil, durante el periodo 2017 a 2022.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos que asistieron a la Fundación Cardioinfantil – La Cardio, durante el periodo 2017 a 2022.
- Paciente con al menos un criterio diagnóstico que permitiera sospechar de linfocitosis hemofagocítica según la clasificación HLH 2004.

6.3.2 Criterios de exclusión:

- No se aplicaron criterios de exclusión.

6.3.3. Definición de caso

- Paciente pediátrico (edad entre 0 días hasta los 17 años y 11 meses).
- Con sospecha diagnóstica de linfocitosis hemofagocítica.
- Que fue atendido en FCI en el periodo de 6 años descrito por el servicio de pediatría.
- Que cumplió con alguno de los criterios diagnósticos HLH 2004.

6.4 Tamaño de muestra

No se calculó un tamaño de muestra a priori. Se incluyeron en la población todos los pacientes en quienes se sospechó el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica en los últimos 6 años en la Fundación Cardioinfantil – La Cardio.

6.5 Muestreo

Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron los criterios, no se utilizó un método probabilístico de inclusión.

6.6 Definición y operacionalización de variables

6.6.1 Definiciones:

- Criterios diagnósticos (Criterios HLH 2004)
- Diagnóstico molecular
- Fiebre
- Esplenomegalia
- Citopenia
- Hipertrigliceridemia
- Hipofibrinogenemia
- Hemofagocitosis en médula ósea o nódulos linfáticos
- Actividad de las células NK baja o ausente
- Ferritina elevada
- Aumento de los CD25 solubles

Variables sociodemográficas

- Nivel educativo
- Estrato socioeconómico
- Etnia
- Sexo
- Edad
- Composición del hogar

Covariables

- Antecedentes
 - o Perinatales
 - o Patológicos
 - o Farmacológicos
 - o Familiares

Patología confirmada

- Linfohistiocitosis hemofagocítica primaria

- Linfocistocitosis hemofagocítica secundaria
 - Infección viral
 - Malignidades concomitantes
 - Enfermedad reumatológica

6.6.2 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Diagnóstico molecular de linfocitosis hemofagocítica	Valoración genética de las mutaciones asociadas con la enfermedad	Cualitativa	Nominal	Si/no
Diagnóstico molecular de linfocitosis hemofagocítica	El gen que se identificó mutado o alterado que esté relacionado con la HLH	Cualitativa	Nominal	El gen identificado
Fiebre	Temperatura axilar > 38°C	Cualitativa	Nominal	Si/No
Esplenomegalia	Aumento del tamaño del bazo de acuerdo con los valores esperados para la edad	Cuantitativa	Razón	mm
Citopenia	Alteración de 2 o las 3 líneas celulares sanguíneas en una muestra de sangre periférica - Hemoglobina < 90 g/dL y	Cuantitativa	Razón	Hemoglobina en g/dL Plaquetas x 10 ⁹ /L Neutrófilos x 10 ⁹ /L

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	<p>< 100 g/dL en menores de un mes de edad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plaquetas < 100 x 10⁹/L - Neutrófilos < 1.0 x 10⁹/L 			
Triglicéridos séricos	Valor de los triglicéridos séricos	Cuantitativo	Razón	Mg/dL
Fibrinógeno sérico	Valor del fibrinógeno sérico	Cuantitativo	Razón	g/L
Aspirado de médula ósea (AMO)	Realización del procedimiento que busca extraer sangre de la médula ósea para poderla estudiar	Cualitativo	Nominal	Si/no
Hemofagocitosis en AMO	Presencia de hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea	Cualitativo	Nominal	Si/no
Actividad de células natural killer	Baja o ausencia de la actividad de las células natural killer	Cualitativa	Ordinal	Alta, normal, baja o nula

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Ferritina	Valor de la ferritina sérica	Cuantitativa	Razón	ng/mL
CD25 solubles	Aumento de los CD25 solubles en suero	Cualitativa	Nominal	Sí/no
Nivel educativo	Último nivel educativo alcanzado o cursado por el paciente	Cualitativa	Ordinal	Prejardín Jardín Primaria Bachillerato
Estrato socioeconómico	De acuerdo con la localidad en la que vive el paciente se designa el estrato socioeconómico al cual pertenece	Cualitativa	Ordinal	1, 2, 3, 4, 5 y 6
Pertenencia étnica	En este caso se considerará como pertenencia étnica si se consideran: blancos, negros, raizales, indígenas u otros	Cualitativo	Nominal	Blanco Negro Raizal Indígena Otro
Sexo	Se define de acuerdo con las características	Cualitativo	Nominal	Femenino Masculino

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	sexuales al momento del nacimiento			
Edad	La edad cronológica en años desde el nacimiento del paciente hasta el momento de la atención	Cuantitativo	Razón	Edad en años
Composición familiar	Se definirá como monoparental o biparental	Cualitativo	Nominal	Monoparental Biparental
Cantidad de hermanos	De acuerdo con la cantidad de hermanos que tiene el paciente	Cuantitativo	Razón	Número
Escolaridad de la madre	Último nivel educativo alcanzado o cursado por la madre	Cualitativo	Ordinal	Ninguno, primaria, secundaria, técnico, universitario, postgrado
Antecedentes perinatales: Edad materna	Edad de la madre cuando tuvo al paciente	Cuantitativo	Razón	Años cumplidos
Antecedentes perinatales: Fórmula gestacional	Fórmula gestacional al momento del parto del paciente, se	Cualitativa	Nominal	Número de gestaciones, partos vaginales, cesáreas,

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	define de acuerdo con la cantidad de gestaciones, partos vaginales, cesáreas, abortos, óbitos, embarazos ectópicos y niños vivos en el momento del parto			abortos, óbitos, embarazos ectópicos y niños vivos
Antecedentes perinatales: Término al momento del parto	Se definirá de acuerdo con la edad gestacional al momento del parto	Cuantitativo	Razón	Semanas gestacionales
Antecedentes perinatales: Presencia de enfermedades durante la gestación: diabetes gestacional	Presencia de diabetes durante la gestación	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes perinatales: Presencia de enfermedades durante la gestación: hipotiroidismo	Presencia de hipotiroidismo durante la gestación	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes perinatales: Presencia de enfermedades	Presencia de preeclampsia durante la gestación	Cualitativo	Nominal	Si/no

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
durante la gestación: preeclampsia				
Antecedentes perinatales: Presencia de enfermedades durante la gestación: eclampsia	Presencia de eclampsia durante la gestación	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes perinatales: TORCH: Sífilis	Presencia de infección por sífilis durante la gestación	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes perinatales: TORCH: Toxoplasmosis	Presencia de infección por toxoplasmosis durante la gestación	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes perinatales: TORCH: Rubéola	Presencia de infección por rubéola durante la gestación	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes perinatales: TORCH: Citomegalovirus	Presencia de infección por citomegalovirus durante la gestación	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes perinatales: TORCH: Hepatitis B	Presencia de infección por	Cualitativo	Nominal	Si/no

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	hepatitis B durante la gestación			
Antecedentes perinatales: STORCH: VIH	Presencia de infección por VIH durante la gestación	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes perinatales: Controles prenatales	Haber recibido controles prenatales durante la gestación	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes perinatales: Peso al nacer	Se definirá como el peso del paciente al nacer	Cuantitativa	Razón	Peso registrado al nacer
Antecedentes perinatales: Talla al nacer	Se definirá como la talla del paciente al nacer	Cuantitativa	Razón	Talla registrada al nacer
Antecedentes perinatales: Taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN)	Haber cursado con TTRN en el periodo neonatal	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes perinatales: Déficit de surfactante pulmonar	Haber cursado con déficit del surfactante pulmonar en el periodo neonatal	Cualitativo	Nominal	Si/no

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Antecedentes perinatales: Aspiración de meconio	Haber cursado con aspiración de meconio en el periodo neonatal	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes perinatales: Neumonía	Haber cursado con neumonía en el periodo neonatal	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes perinatales: Displasia broncopulmonar	Haber cursado con displasia broncopulmonar en el periodo neonatal	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes perinatales: Requerimiento de UCIN	Haber requerido de una UCIN en el momento neonatal	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes patológicos: Infección congénita por STORCH: Sífilis	Cursar con infección congénita por sífilis	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes patológicos: Infección congénita por STORCH: Toxoplasma	Cursar con infección congénita por toxoplasma	Cualitativo	Nominal	Si/no

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Antecedentes patológicos: Infección congénita por STORCH: Rubeola	Cursar con infección congénita por rubeola	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes patológicos: Infección congénita por STORCH: Citomegalovirus	Cursar con infección congénita por citomegalovirus	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes patológicos: Infección congénita por STORCH: Hepatitis B	Cursar con infección congénita por hepatitis B	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes patológicos: Infección congénita por STORCH: VIH	Cursar con infección congénita por VIH	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes patológicos: Bronquiolitis	Haber cursado con bronquiolitis definida como el primer cuadro broncoobstructivo en menores de 2 años	Cualitativo	Nominal	Si/no

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Antecedentes patológicos: Neumonía	Haber cursado con neumonía	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes patológicos: Malignidades	Tener un antecedente de malignidades previas: tumores sólidos, hematológicos o linfáticos	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes patológicos: Enfermedades reumatológicas	Tener un antecedente de una enfermedad reumatológica: lupus eritematosos sistémico, artritis reumatoidea juvenil	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes patológicos: Mononucleosis	Haber cursado con mononucleosis o síndrome mononucleosido	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes patológicos: Infección por Virus de Epstein Barr (VEB)	Tener el antecedente de haber cursado con una infección por VEB	Cualitativo	Nominal	Si/no

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Antecedentes patológicos: Infección por citomegalovirus (CMV)	Tener el antecedente de haber cursado con una infección por CMV	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes farmacológicos	Medicamentos que esté tomando el paciente	Cualitativo	Nominal	Nombre del medicamento
Antecedentes familiares: Cardiovasculares	Presencia de enfermedades cardiovasculares en padres, hermanos o abuelos del paciente	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes familiares: Renales	Presencia de enfermedades renales en padres, hermanos o abuelos del paciente	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes familiares: Pulmonares	Presencia de enfermedades pulmonares en padres, hermanos o abuelos del paciente	Cualitativo	Nominal	Si/no
Antecedentes familiares: Malignidades	Presencia de malignidades en padres, hermanos o abuelos del paciente	Cualitativo	Nominal	Si/no

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Antecedentes familiares: Endocrinos	Presencia de enfermedades endocrinas en padres, hermanos o abuelos del paciente	Cualitativo	Nominal	Si/no
Linfocitosis primaria	Confirmación genética por medio de la identificación de las mutaciones genéticas que se han relacionado con una alteración en la función inmune	Cualitativo	Nominal	Si/no
Linfocitosis secundaria	Infección viral identificada (Por VEB, VIH, CMV, Dengue), infecciones bacterias identificadas (Klebsiella pneumoniae, pseudomonas, micobacterium tuberculosis), malignidades (Leucemia, linfomas) y	Cualitativo	Nominal	Si/no

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	enfermedad reumatoidea (LES, Artritis juvenil)			

6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Para la recolección de datos se buscará en el sistema integrado de historias clínicas de la Fundación Cardioinfantil – La Cardio los pacientes pediátricos que en los últimos 10 años han tenido la sospecha diagnóstica de linfocitosis hemofagocítica y con estas se hará la recopilación de las variables para cada uno de los pacientes identificados en una base de datos de Google la cual se guarda de manera automática. Esta recolección de datos se realizará por el investigador principal en un formato de Google Forms con el cual se llenarán los datos de cada paciente y posterior se trasladarán a un Excel licenciado con clave, en el cual se encontrará anónima la información, cada individuo estará codificado. Esta información se encontrará en el computador del investigador principal y será destruida al finalizar el análisis de datos borrando tanto el Excel como los datos de la base de datos del Google Forms.

6.8 Plan de procesamiento de muestras biológicas

No aplica

6.9 Plan de control de sesgos

Selección: No aplica, dado que se incluyen todos los casos que cumplen los criterios de definición. La inferencia de los resultados solo se dará la población estudiada en función de la inclusión no probabilística de los pacientes.

Información: Se elaboró un instrumento estandarizado para la investigadora, quien fue la única que recogió información lo cual se realizó con un criterio uniforme establecido por la definición de casos. La información se recogió de manera fidedigna de la historia clínica y se contrastó en los casos necesario con los resultados de laboratorio.

6.10 Plan análisis de datos

Se realizará un análisis descriptivo de los datos recolectados, las variables cuantitativas continuas se valorarán con prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y se presentarán con media y desviación estándar cuando se ajusten a la distribución normal; las variables cuantitativas continuas sin distribución normal o discretas se presentarán con medianas y rangos intercuartílicos como medidas de resumen.

Las variables cualitativas se analizarán mediante frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes. Los análisis de los datos se presentarán en tablas o gráficos adecuados a la naturaleza de la variables, los análisis de la información fueron realizados en SPSS y Microsoft Excel.

6.11 Alcances y límites de la investigación

Dado que no se encuentran tantos estudios sobre la enfermedad en la población colombiana este estudio busca poder caracterizar a los pacientes con dicha enfermedad para poder tener un mejor entendimiento de su funcionamiento en la población colombiana, dadas las similitudes con otras poblaciones latinoamericanas, los resultados podrían extrapolarse a la población de los países en desarrollo que se encuentran en América del Sur, no obstante esto último dependerá de las consideraciones de las poblaciones objetivo y su similitud con la población de estudio; en todo caso, la inferencia de los resultados del presente estudio solo será posible para los pacientes incluidos en el presente estudio en consecuencia del método de inclusión de los pacientes..

7. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brazil, Octubre 2013 Referencia

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” Referencia

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría bajo riesgo.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

8. Administración del proyecto

8.1 Presupuesto

Los gastos del proyecto serán financiados con recursos propios. Se prevé el siguiente presupuesto:

Aspectos del Proyecto que requieren financiación	Rubro	Descripción			Costo
Recurso humano (pago en especie)		Función	Formación académica	Dedicación horas/semana	
	Lina María Ramírez Parra	Investigadora principal	Profesional	8 horas	13.130.880
	Sandra Patricia Garcés	Tutora temática	Postgrado	2 horas	9.600.000

	Daniel Alejandro Buitrago	Tutor metodológico	Maestría	2 horas	432.160
Material bibliográfico	Acceso a bases de datos	Acceso a bases de datos a través de la plataforma de la Universidad del Rosario			0.0
Materiales e insumos	Papelería	Impresión de documentos y otros gastos en papelería			100.000
	Computador	Computador en el cual se hará la recopilación de los datos y el análisis de estos			1.200.000
Software	RStudio	Programa de análisis estadístico			0.0
	Software antiplagio	Software de análisis para revisión de productos escritos de proyecto			0.0
Salidas de campo	N/A	N/A			0.0
Eventos académicos	Presentación	Presentación de resultados en eventos científicos mediante posters o abstracts			2.000.000
Publicación	Publicación	Sometimientto de artículo de investigación a revista científica indexada			4.000.000
Total					30.463.040

8.2 Cronograma

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Realización Protocolo de Investigación	■	■	■	■	■																			
Sometimiento del protocolo al comité técnico científico y de ética						■																		
Piloto de formatos de							■																	

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
recolección de información																								
Recolección de información																								
Tabulación de los datos																								
Análisis de los datos																								
Redacción de informe final																								
Entrega de primer borrador de artículo																								
Entrega Artículo final																								

9. Resultados

9.1 Características socio económicas y clínicas de la población

El presente estudio se realizó con un total de 10 pacientes, no se logró diagnóstico en 2 de estos 10 pacientes, la mayoría fueron hombres, proporción que también se evidenció en el grupo de diagnóstico. La edad media de diagnóstico fue de 7.5 años, sin cambios en el grupo diagnóstico y se evidenció un aumento de la edad media en el grupo de sospecha siendo esta de 8.9 años. En cuanto a la etnia no se evidenció que la menos frecuente fue la indígena. En cuanto al estrato socioeconómico la mitad de la población no contó con este dato en la historia clínica, la otra mitad pertenecía al estrato 2 y 3. En cuanto el nivel educativo 4 de los pacientes no lo tenían anotado en la historia clínica, 2 paciente se encontraban cursando secundaria, 3 primaria y 1 jardín. Continuando con la composición familiar el 50% de los pacientes no tenía la información y en el otro 50% se identificó 4 paciente con una familia biparental y 1 monoparental. Por último, el nivel educativo de la madre se obtuvo en 4 pacientes, todos completaron la educación primaria, una realizó un postgrado y la otra completo la educación secundaria (ver Tabla 1)

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población total y de acuerdo con la confirmación del diagnóstico

	Total de pacientes (n=10)	Grupo LHH (n=8)	Grupo sospecha de LHH (n=2)
Sexo	Femenino 40% (4) Masculino 60% (6)	Femenino 37.5% (3) Masculino 62.5% (5)	Femenino 50% (1) Masculino 50% (1)
Edad	Media de 7.5 años (1 mes a 17 años)	Media de 7.5 años (1 mes a 17 años)	Media de 8.9 años (11 meses a 17 años)
Etnia	Indígena 10% (1) Otro 90% (9)	Indígena (1) Otra 87.5% (7)	Otra 100% (2)
Estrato socioeconómico	Estrato 2 20% (2) Estrato 3 30% (3) No hay datos 50% (5)	Estrato 2 25% (2) Estrato 3 37.5% (3) No hay datos 37.5% (3)	No hay datos 100% (2)
Nivel educativo	Secundaria 20% (2) Primaria 30% (3) Jardín 10% (1) No hay datos 40% (4)	Secundaria 12.5% (1) Primaria 37.5% (3) Jardín 12.5% (1) No hay datos 37.5% (3)	Bachillerato 50% (1) No hay datos 50% (1)
Composición familiar	Biparental 40% (4) Monoparental 10% (1) No hay datos 50% (5)	Monoparental 12.5% (1) Biparental 50% (4) No hay datos 37.5% (3)	No hay datos 100% (2)
Nivel educativo de la madre	Primaria 10% (1) Secundaria 20% (2)	Primaria 12.5% (1) Secundaria 25% (2)	No hay datos 100% (2)

	Postgrado 10% (1) No hay datos 60% (6)	Postgrado 12.5% (1) No hay datos 50% (4)	
--	---	---	--

9.2. Presentación clínica de la enfermedad

En cuanto a las características clínicas, la edad gestacional al momento del parto 2 pacientes fueron prematuros, 1 de 26 semanas gestacionales y otro de 31 semanas y el 70% restante fue a término, ninguno fue mayor de las 42 semanas. Concordante con la edad gestacional 2 tuvieron muy bajo peso al nacer y los otros un peso adecuado al momento del parto. Un 80% de las madres de los pacientes realizaron sus controles prenatales y solo una presentó una enfermedad materna perinatal dentro del grupo de alteración en la placentación, amenaza de aborto o colestasis. En cuanto a las infecciones gestacionales como el TORCH ninguno fue reportado. Dentro de las patologías perinatales un paciente presentó taquipnea transitoria del recién nacido, otro presentó síndrome de distrés respiratorio del recién nacido y posteriormente displasia broncopulmonar, no hubo datos de aspiración de meconio o neumonía y solo 2 pacientes requirieron de estancia en la unidad de cuidados neonatales (ver tabla 2).

Continuando con los antecedentes patológicos de la población 2 pacientes cursaron con bronquiolitis, encontrándose estos en el grupo de diagnóstico. Un paciente tenía enfermedad renal crónica, también dentro del grupo con el diagnóstico. En cuanto a las enfermedades reumatológicas el 40% tenía dicho antecedente, donde 3 pacientes se encontraban en el grupo de pacientes con linfocitosis hemofagocítica. Adicionalmente 1 paciente cursó con mononucleosis secundaria a infección por virus de Epstein Barr el cual se encuentra en el grupo de pacientes con diagnóstico. Siguiendo con los antecedentes familiares se reportó malignidad en un 30%, diabetes mellitus en un 20%, hipertensión arterial en un 10% enfermedades reumatológicas en un 10% y otros antecedentes en un 30% donde se incluyen hepatitis, hemofilia B, hipotiroidismo y depresión (ver tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas de la población

	Total de pacientes (n=10)	Grupo LHH (n=8)	Grupo sospecha de LHH (n=2)
Antecedentes perinatales			
Edad gestacional (semanas gestacionales)	26 - 10% (1)	26 - 12.5% (1)	41 - 50% (1)
	31 - 10% (1)	31 - 12.5% (1)	No hay dato 50% (1)
	37 - 30% (3)	37 - 37.5% (3)	
	38 - 10% (1)	38 - 12.5% (1)	
	39 - 20% (2)	39 - 25% (2)	
	41 - 10% (1)		
	No hay dato 10% (1)		
Peso al nacer (g)	<1500 - 20% (2)	<1500 - 25% (2)	<1500 - 0% (0)
	1500 a 2500 - 0% (0)	1500 a 2500 - 0% (0)	1500 a 2500 - 0% (0)

	2500 a 4000 – 60% (6) >4000 – 0% (0) No hay dato 20% (2)	2500 a 4000 – 62.5% (5) >4000 – 0% (0) No hay dato 12.5% (1)	2500 a 4000 – 50% (1) >4000 – 0% (0) No hay dato 50% (1)
Controles prenatales	Sí 80% (8) No 20% (2)	Sí 75% (6) No 25% (2)	Sí 200% (2)
Enfermedad materna perinatal	Diabetes gestacional 0% (0) Hipotiroidismo gestacional 0% (0) Preeclampsia 0% (0) Eclampsia 0% (0) Otros 10% (1)	Diabetes gestacional 0% (0) Hipotiroidismo gestacional 0% (0) Preeclampsia 0% (0) Eclampsia 0% (0) Otros 12.5% (1)	Diabetes gestacional 0% (0) Hipotiroidismo gestacional 0% (0) Preeclampsia 0% (0) Eclampsia 0% (0) Otros 0% (0)
STORCH	Sífilis 0% (0) Toxoplasma 0% (0) Rubeola 0% (0) Citomegalovirus 0% (0) Hepatitis B 0% (0) VIH 0% (0)	Sífilis 0% (0) Toxoplasma 0% (0) Rubeola 0% (0) Citomegalovirus 0% (0) Hepatitis B 0% (0) VIH 0% (0)	Sífilis 0% (0) Toxoplasma 0% (0) Rubeola 0% (0) Citomegalovirus 0% (0) Hepatitis B 0% (0) VIH 0% (0)
Taquipnea transitoria del recién nacido	Sí 10% (1) No 90% (9)	Sí 12.5% (1) No 87.5% (7)	Si 0% (0) No 100% (2)
Síndrome de distrés respiratorio del recién nacido	Sí 10% (1) No 90% (9)	Sí 12.5% (1) No 87.5% (7)	Si 0% (0) No 100% (2)
Aspiración de meconio	No 80% (8) Dato faltante 20% (2)	No 87.5% (7) Dato faltante 12.5% (1)	No 50% (1) Dato faltante 50% (1)
Neumonía	No 90% (9) Dato faltante 10% (1)	No 87.5% (7) Dato faltante 12.5% (1)	No 100% (2)
Displasia broncopulmonar	Sí 10% (1) No 90% (9)	Sí 12.5% (1) No 87.5% (7)	Si 0% (0) No 100% (2)
Estancia en UCIN	Sí 20% (2) No 80% (8)	Sí 25% (2) No 75% (6)	No 100% (2)
Antecedentes patológicos			
Bronquiolitis	Sí 20% (2) No 70% (7) No hay dato 10% (1)	Sí 25% (2) No 62.5% (5) No hay dato 12.5% (1)	No 100% (2)
Neumonía	No 100% (10)	No 100% (8)	No 100% (2)
Asma	No 100% (10)	No 100% (8)	No 100% (2)
Enfermedad diarreica aguda	Sí 10% (1) No 90% (9)	Sí 12.5% (1) No 87.5% (7)	Si 0% (0) No 100% (2)

Enfermedad renal crónica	Sí 10% (1) No 90% (9)	Sí 12.5% (1) No 87.5% (7)	Si 0% (0) No 100% (2)
Enfermedad reumatológica	Sí 40% (4) No 60% (6)	Sí 37.5% (3) No 62.5% (5)	Sí 50% (1) No 50% (1)
Malignidad hematológica	Sí 10% (1) No 90% (9)	Sí 12.5% (1) No 87.5% (7)	Si 0% (0) No 100% (2)
Malignidad sólida	No 100% (10)	No 100% (8)	No 100% (2)
Mononucleosis	Sí 10% (1) No 90% (9)	Sí 12.5% (1) No 87.5% (7)	Si 0% (0) No 100% (2)
Infección por VEB	Sí 10% (1) No 90% (9)	Sí 12.5% (1) No 87.5% (7)	Si 0% (0) No 100% (2)
Infección por CMV	No 100% (10)	No 100% (8)	No 100% (2)
Antecedentes familiares			
Hipertensión arterial	Sí 10% (1) No 90% (9)	Sí 12.5% (1) No 87.5% (7)	Si 0% (0) No 100% (2)
Enfermedad renal crónica	No 90% (9) No hay dato 10% (1)	No 87.5% (7) No hay dato 12.5% (1)	No 100% (2)
Diabetes mellitus	Sí 20% (2) No 70% (7) No hay dato 10% (1)	Sí 25% (2) No 62.5% (5) No hay dato 12.5% (1)	No 100% (2)
Infarto agudo de miocardio	No 90% (9) No hay dato 10% (1)	No 87.5% (7) No hay dato 12.5% (1)	No 100% (2)
Asma	No 90% (9) No hay dato 10% (1)	No 87.5% (7) No hay dato 12.5% (1)	No 100% (2)
Malignidad	Sí 30% (3) No 60% (6) No hay dato 10% (1)	Sí 25% (2) No 62.5% (5) No hay dato 12.5% (1)	Sí 50% (1) No 50% (1)
Enfermedades reumatológicas	Sí 10% (1) No 90% (9)	No 100% (8)	Sí 50% (1) No 50% (1)
Otros	Sí 30% (3) No 70% (7)	Sí 37.5% (3) No 62.5% (5)	No 100% (2)

9.2 Presentación clínica de la linfohistiocitosis hemofagocítica y aspectos clínicos que hicieron que se sospechara la enfermedad

Como se evidencia en la tabla 3, dentro de los criterios diagnósticos 7 de los 10 pacientes presentaron fiebre, 5 esplenomegalia todos dentro del grupo en quienes se realizó el diagnóstico. Dentro del grupo con el diagnóstico 4 presentaron bicitopenia o pancitopenia, mientras que en el grupo de sospecha solo se evidenció anemia. En cuanto a la hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia todo los que la presentaron se encontraban en el grupo diagnóstico. Por otro lado, la hiperferritinemia se evidencio en 9 de los 10 pacientes estudiados. Por último, a 9 de 10 pacientes se les realizó aspirado de médula ósea, donde 6 presentaron hemofagocitos.

Tabla 3. Presencia de criterios diagnósticos en ambos grupos poblacionales

	Total de pacientes (n=10)	Grupo LHH (n=8)	Grupo sospecha LHH (n=2)
Fiebre	Sí 70% (7) No 20% (2) No hay dato 10% (1)	Sí 62.5% (5) No 25% (2) No hay dato 12.5% (1)	Sí 100% (2)
Esplenomegalia	Sí 50% (5) No 50% (5)	Sí 62.5% (5) No 37.5% (3)	No 100% (2)
Anemia	Sí 80% (8) No 20% (2)	Sí 75% (6) No 25% (2)	Sí 100% (2)
Trombocitopenia	Sí 40% (4) No 60% (6)	Sí 50% (4) No 50% (4)	No 100% (2)
Neutropenia	Sí 20% (2) No 80% (8)	Sí 25% (2) No 75% (6)	No 100% (2)
Bicitopenia	Sí 40% (4) No 60% (6)	Sí 50% (4) No 50% (4)	No 100% (2)
Hipertrigliceridemia	Sí 40% (4) No 60% (6)	Sí 50% (4) No 50% (4)	No 100% (2)
Hipofibrinogenemia	Sí 10% (1) No 90% (9)	Sí 12.5% (1) No 87.5% (7)	No 100% (2)
Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia	Sí 50% (5) No 50% (5)	Sí 62.5% (5) No 37.5% (3)	No 100% (2)
Hiperferritinemia	Sí 90% (9) No 10% (1)	Sí 100% (8)	Sí 50% (1) No 50% (1)
Hemofagocitos en médula ósea	Sí 60% (6) No 30% (3) No hay dato 10% (1)	Sí 75% (6) No 25% (2)	No 50% (1) No hay dato 50% (1)

9.3 Relación entre la presencia de malignidades e infecciones con la presentación de la linfhistiocitosis hemofagocítica

Dentro de los pacientes quienes cumplieron con los criterios clínicos se identificó que 12.5% fue primaria y 87.5% secundaria, donde las secundarias el 37.5% fueron secundarias a infección, 37.5% fueron secundarias a enfermedades reumatológicas y 12.5% secundaria a malignidad. En cuanto al manejo instaurado 75% recibió protocolo HLH 2004 y uno que presentó recaída se manejó con el protocolo de recaída, un paciente recibió manejo con esteroides y un paciente no recibió manejo quien fue un paciente con linfhistiocitosis hemofagocítica secundaria a autoinmunidad posterior a plasmaféresis.

Tabla 4. Casos de linfohistiocitosis hemofagocítica según la etiología y el manejo realizado

Tipo de LHH	Etiología	Desencadenante	Recaída	Manejo
Secundaria	Enfermedad reumatológica	Artritis idiopática juvenil	Sí	Protocolo HLH 2004 + protocolo recaída
Secundaria	Infección	No identificado	No	Protocolo HLH 2004
Secundaria	Infección	No identificado	No	Corticoides
Primaria	Primaria			Protocolo HLH 2004
Secundaria	Enfermedad reumatológica	Autoinmunidad en paciente que se realizó plasmaféresis	No	Ninguno
Secundaria	Malignidad	Aplasia medular - anemia de Diamond Blackfan	No	Protocolo HLH 2004
Secundaria	Enfermedad reumatológica	Lupus eritematoso sistémico	No	Protocolo HLH 2004
Secundaria	Infección	Kawasaki por VEB	No	Protocolo HLH 2004

10. Discusión

En el apartado anterior se presentaron los resultados obtenidos de la búsqueda de todos los pacientes en quienes se sospechó estar cursando con linfocitosis hemofagocítica desde el 2017 hasta el 2022 que fueron atendidos en la Fundación Cardioinfantil La Cardio. La muestra contó con un total de 10 pacientes, en los cuales a 8 se les confirmó el diagnóstico y a 2 se les descartó la sospecha diagnóstica, el 40% fueron mujeres, el 60% hombres.

En este estudio se identificó una edad promedio general de 7.5 años, igual que en el grupo del diagnóstico, resaltando que la diferencia de edad se encontraba desde el primer mes de vida hasta los 17 años; por otro lado, una media de edad de 8.9 años en el grupo de sospecha diagnóstica con una diferencia de edades entre los 11 meses y los 17 años. Cuando se compara con el estudio de Cerquera, et al (5) realizado en Cali, Colombia, la edad media del diagnóstico es menor, teniendo en cuenta la poca cantidad de casos encontrados y el paciente de 1 mes con el diagnóstico se puede entender la diferencia evidenciada a pesar de ser una población similar dado que se realizó en el mismo país. En cuanto al sexo, se evidencia una proporción similar en ambos grupos, al compararlo con la literatura actual, Kuron et al (16) nos muestran en su estudio retrospectivo de la población alemana de todos los pacientes con LHH los pacientes pediátricos (≤ 19 años) correspondían a un 32.3%, 54.1% masculino y 45.9% femenino. En cuanto a la etnia solo un paciente con el diagnóstico se identificó como indígena, comparando con otros estudios, principalmente con el que se realizó en Cali, Colombia, no se encuentran datos de referencia. En cuanto a los otros datos sociodemográficos la ausencia de datos no permite el correcto análisis de estos. Muchos de estos datos se encontraban en las valoraciones por trabajo social y psicología, pero no todos los pacientes y sus familias contaron con dicha valoración durante su estancia hospitalaria.

Cuando se habla de los antecedentes de importancia de la población estudiada se buscó identificar diferentes eventos a lo largo de la vida de los pacientes que pudieran ser clave para la sospecha de este diagnóstico. Iniciando con los antecedentes perinatales se pudo identificar heterogeneidad en cuanto a la edad gestacional variando desde partos a término (después de la semana 37 de gestación) y pretérmino (antes de la semana 37) en donde se encontraron 2 casos, uno con un parto a las 31 semanas y el otro a las 26 semanas. Analizando la literatura se encontraron dos reportes de caso de pacientes pretérmino que cursaron con LHH ambos secundarios a infección, Huertas et al (18) reporta un caso de una prematura de 29 semanas que en el día 27 de vida presenta deterioro infeccioso, cursando con una sepsis tardía secundaria a neumonía con identificación de *Aspergillus pneumoniae* como agente etiológico y el segundo reportado por Silwedel et al (19), recién nacido de 35 semanas gestacionales con bajo peso al nacer que reingresó a la unidad de recién nacidos por una sepsis tardía donde identifican infección por CMV. Cuando lo relacionamos con nuestra corte el recién nacido pretérmino extremo no cursó con la enfermedad hasta los 9 años, mientras que el recién nacido de 31 semanas gestacionales, en quien se consideró etiología primaria, no se pudo realizar confirmación genética por fallecimiento del paciente.

Teniendo en cuenta que una de las etiologías infecciosas reportadas es la infección por CMV se consideró analizar el estado del TORCH gestacional y congénito, desde de la población

analizada ninguno presentó infección gestacional por alguno de los agentes etiológicos que se estudian en el STORCH materno (sífilis, toxoplasma gondii, rubeola, citomegalovirus, hepatitis B y VIH). Por otro lado, se analizó la presencia de algunas de las patologías más comunes en el recién nacido como la taquipnea transitoria del recién nacido, síndrome de distrés respiratorio del recién nacido, la aspiración de meconio, la neumonía y la displasia broncopulmonar, encontrando solo un caso de taquipnea transitoria del recién nacido, un caso de distrés respiratorio del recién nacido y uno de displasia broncopulmonar en el grupo de diagnóstico y ninguno de estos en el grupo de sospecha.

Continuando con los antecedentes patológicos de los pacientes se quería identificar la relación entre las diferentes etiologías previamente mencionadas como gatillo en los pacientes que cursaron con la LHH, como la enfermedad reumatológica, las malignidades y la infección por CMV y/o VEB. Dentro de la población estudiada con el diagnóstico se identificó que 2 cursaron con bronquiolitis en su infancia, 1 con enfermedad diarreica y 1 con enfermedad renal crónica. Haciendo énfasis en las patologías previamente mencionadas 4 de los pacientes estudiados cursaron con enfermedad reumatológica, dentro de los cuales 1 hacía parte del grupo en quienes se sospechó, pero no se realizó el diagnóstico, solo uno de los pacientes cursó con una enfermedad hematológica, en este caso una anemia de Diamond Blackfan, ninguno cursó con malignidades sólidas y un caso cursó con mononucleosis con identificación de infección por VEB. Cuando se compara con la literatura internacional se encuentra el artículo alemán (16) que reporta dentro de las enfermedades subyacentes el desconocimiento de la causa como el principal con un porcentaje del 46.4%, seguido de las enfermedades autoinmunes y las infecciosas; al compararlo con literatura nacional (5) reportan la infección por VEB como el principal gatillo, seguido de la ausencia de un diagnóstico y el dengue, que es una enfermedad endémica en esta población. Cuando lo relacionamos con nuestros datos podemos ver que siguen una frecuencia similar a la que se menciona en la literatura internacional.

Continuando con los criterios diagnósticos, estos se describieron inicialmente en 1991 donde *The Histiocyte Society* publicó las primeras guías de diagnóstico y en 1994 publicaron el protocolo de manejo. Posterior a esta publicación y al conocimiento adquirido de la implementación de estas guías permitió la elaboración de unos nuevos criterios diagnósticos y un protocolo terapéutico en el 2004 (20). En nuestra población dentro de los pacientes en quienes se sospechó el diagnóstico ambos cursaron con fiebre, ambos cursaron con anemia y uno cursó con hiperferritinemia, al caso que cursó con hiperferritinemia no se le realizó AMO por inestabilidad hemodinámica, pero se descartó la enfermedad por ausencia de los otros criterios diagnósticos, mientras que el caso que no cursó con hiperferritinemia se realizó AMO descartando así la patología al no evidenciar hemofagocitos en la biopsia y no cumplir con los otros criterios diagnósticos.

Con respecto a los pacientes en quienes se hizo el diagnóstico un 62.5% cursó con fiebre, dos pacientes no la reportaron en la historia clínica y uno no reportó la presencia o ausencia de fiebre. El 62.5% presentó esplenomegalia y en cuanto a la alteración en las líneas celulares la más frecuente fue la anemia en un 75% y la trombocitopenia en un 50%. El 50% presentó hipertrigliceridemia y al relacionarlo con la hipofibrinogenemia un 62.5% presentó este

criterio. El 100% presentó hiperferritinemia, que es uno de los criterios que se adicionaron en el 2004. Por último, al 100% se le realizó AMO y un 75% presentó hemofagocitos en la médula ósea, los dos pacientes que no lo presentaron completaban los 5 criterios con los anteriores. Cuando lo comparamos con los pacientes en quienes se descartó se identifica que dentro de los criterios que compartieron ambos grupos está la fiebre, la anemia y la hiperferritinemia, siendo los otros criterios los determinantes en dar el diagnóstico final.

Como se mencionó previamente en los antecedentes se pudo evidenciar mayor cantidad de pacientes con enfermedades reumatológicas e infecciosas en aquellos en quienes se confirmó el diagnóstico, al analizar cada uno de los casos se identifican 3 casos de enfermedad reumatológica con la presencia de LES, AIJ y autoinmunidad posterior a la realización de plasmaféresis. A nivel infeccioso se identificaron 3 casos, uno secundario a VEB, pero los otros dos no se identificó por completo la etiología infecciosa. Solo un caso se relacionó con una patología hematológica y un caso se consideró como primaria en donde no se pudo realizar secuenciación genética.

Cuando analizamos el manejo que se instauró en el grupo de pacientes diagnosticados se evidencia un 75% de los pacientes recibieron el protocolo HLH 2004, solo uno recibió el protocolo de recaída, ya que solo uno cursó con esta. En un caso se colocaron esteroides únicamente, que fue el caso que no reportó hemofagocitos en el AMO y el que se consideró secundario a una infección, pero no se aisló un germen causal. Por último, a ninguno de los pacientes se les realizó trasplante de médula ósea. Cuando se revisa las guías de manejo, iniciando por el protocolo HLH 2004 (20), se reporta el inicio con 8 semanas de quimioterapia y de acuerdo con su resolución o a la verificación genética se decide la necesidad de trasplante de médula ósea. En este caso el paciente que cursó con LHH primaria falleció antes de poder realizar un panel genético y aquellos que cursaron con secundaria resolvieron con el primer ciclo, por ende, no requirieron de continuar con quimioterapia o de realizar un trasplante de médula ósea.

11. Conclusiones

La linfohistiocitosis hemofagocítica es una enfermedad con una incidencia variable, no tan frecuente, pero con una alta mortalidad que aumenta al no hacer un diagnóstico temprano y un manejo oportuno. Dada su alta mortalidad es esencial conocerla y diagnosticarla, ya que la clave para aumentar su sobrevida es un manejo óptimo y oportuno. Dentro del estudio se pudo analizar algunas de las características sociodemográfica de nuestra población con la enfermedad, desde la edad siendo muy similar a la edad media que reporta la literatura internacional y nacional, aunque es importante tener en cuenta que el grupo de paciente fue muy heterogéneo y varió desde una presentación muy temprana (1 mes de vida) hasta una en la adolescencia tardía (17 años). En cuando al sexo no se vio predisposición de alguno de los dos sexos en específico, así como de la etnia, aunque este dato es un poco más complicado de correlacionar.

En cuando a las variables relacionadas con la enfermedad en nuestra población, concordante con la literatura internacional la etiología más común fue la secundaria en donde prima la infecciosa y la reumatológica. A pesar de no tener una relación significativa es importante tener en cuenta los criterios diagnósticos que compartían ambos grupos, ya que estos son los que nos permitirán sospechar la enfermedad, como lo fue la fiebre, la anemia y la hiperferritinemia.

El estudio tuvo varias limitaciones, desde la historia clínica en donde algunos datos no se encontraron, al hacer un análisis retrospectivo de los pacientes no se puede controlar toda la información deseada para el análisis deseado, así mismo puede que se pasen algunos pacientes en quienes se sospechó, pero no se colocó el diagnóstico dentro del sistema, perdiendo así información importante para el análisis.

12. Referencias

1. Fish J, Upton J, Lanzkowsky P. Lanskowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology [Internet]. Reino Unido: Elsevier; 2022. Capítulo 15, Histiocitic disorders; [citado el 16 de Ago. DE 2022]; p. 357-376. Disponible desde: <https://www-clinicalkey-es.ez.urosario.edu.co/#!/content/book/3-s2.0-B9780128216712000349>
2. Cleves D, Lotero V, Medina D et al. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: A rarely diagnosed entity in a developing country. *BCM Pediatrics*. 2021;21(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02879-7>
3. Otálora D, Troncoso N, Álvarez D, Bahamondes L. Síndrome hemafagocítico, enfrentamiento diagnóstico y terapéutico actual. Revisión a partir de un caso relacionado a virus Epstein-Barr. *Rev Med Chile*. 2020;148(3):371-80. doi <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000300371>
4. Shi J, Chu C, Yu M et al. Clinical warning of hemophagocytic síndrome caused by Epstein-Barr virus. *Ital J pediatr*. 2021; 47(3). doi 10.1186/s13052-020-00949-7.
5. Cerquera J, Lozano L, Salgado D. Linfocitosis Hemofagocítica. *Rev Fac Salud*. 2012;4(2):87-97. doi <https://doi.org/10.25054/rfs.v4i2.102>
6. 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. *Am J Clin Pathol*. 2016 Jun;145(6):862-70. doi: 10.1093/ajcp/aqw076
7. Alvi S, Naqvi A. Advances in the diagnosis and management of haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review of literature. *LymphoSign J*. 2018;5(1):1-15. doi <https://doi.org/10.14785/lymphosign-2017-001>
8. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014;12(5):69-86. doi 10.2147/JBM.S46255
9. Canna SW, Behrens EM. Making Sense of the Cytokine Storm. A conceptual Framework for Understanding, Diagnosing, and Treating Hemophagocytic Syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):329-44. doi 10.1016/j.pcl.2012.03.002.
10. Risma K, Jordan MB. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Updates and Evolving concepts. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(1):9-15. doi 10.1097/MOP.0b013e32834ec9c1
11. Henter J, Alinder G, Söder O, Óst A. Incidence in Sweden And Clinical Features of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Acta Pediatr Scand*. 1991;80(4):428-35. doi 10.1111/j.1651-2227.1991.tb11878.x

12. Meeths M, Horne AC, Sabel M, Bryceson Y, Hender JI. Incidence and Clinical Presentation of primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Sweden. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(2):346-52. doi 10.1002/pbc.25308
13. Arico, M, Danesino, C., Pende, D., & Moretta, L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *British Journal of Haematology*. 2001;114(4):761-9. doi 0.1046/j.1365-2141.2001.02936.x
14. Ishii E, Ohga S, Tanimura M, Imashuku S, Sako M, Mizutani S, Miyazaki S. Clinical and Epidemiologic Studies of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan. *Medical and Pediatric Oncology*. 1998;30(5):276-83. doi 10.1002/(sici)1096-911x(199805)30:5<276::aid-mpo3>3.0.co;2-c
15. Lepe-Zuñiga J, Pascual R, Jiménez-Ruiz M. Síndrome hemofagocítico en un hospital de especialidades pediátrica. Subdiagnóstico y sobrediagnóstico. *Rev. alerg. Méx*. 2020;67(4):316-28. doi <https://doi.org/10.29262/ram.v67i4.759>
16. Kuron D, Voran J, vonSamson-Himmelstjerna F, Baldus C, Kumzendorf U, Schulte K, Kolbrink B. Epidemiology of haemophagocytic lymphohistiocytosis at the population level in Germany. *Br J Haematol*. 2023;201(2):285-9. doi 0.1111/bjh.18617
17. Chinnici A, Beneforti L, Pegoraro F, Trambusti I, Tondo A, Favre C, Coniglio M, Sieni E. Approaching hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Frontiers in Immunology*. 2023;14. doi 10.3389/fimmu.2023.1210041
18. Huerta S, Pérez-Lara L, Pinilla-González A, Morell C, Llorens-Salvador R, Villarroya-Villalba A, Carreras C, Cernada M. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Severe Hypoxemia in a Preterm Infant. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2023;42(3):271-3. doi 10.1097/INF.0000000000003705
19. Silwedel C, Frieauff E, Thomas W, Liese J, Speer C. Secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by postnatally acquired cytomegalovirus infection in a late preterm infant. *Infection*. 2017;45(3):355-9. doi 10.1007/s15010-016-0970-3
20. Henter J, Horne A, Aricó M, Egeler R, Filipovich A, Imashuku S, Ladisch S, McClain, Webb D, Winiarski J, Janka G. REVIEW HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31. doi 10.1002/pbc.21039

13. Anexos

Anexo 1. Formato de recolección de datos

Por medio de un formulario de Google se hará la recolección de datos. Anexo link de acceso a la encuesta:

- <https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfLPSfjPYRGL3kf620DOiIQBZOWw-LBGOLzcSk-vFjqLS9OA/viewform>