

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**FACTORES DE RIESGO BIOQUÍMICOS PARA MORTALIDAD TEMPRANA EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA
EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO DE IMIEM**

INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PRESENTA

M.C. MARÍA CECILIA CABRERA IBARRA

DIRECTORES

E. EN PED. FLOR DE MARÍA REYES GUTIERREZ
M. EN I.C. BEATRIZ XIOMARA PASCO VELÁZQUEZ

REVISORES

E. EN PED. AMADO LÓPEZ ARRIAGA
E. EN PED. ELVIA BALTAZAR LÓPEZ
E. EN PED. MARÍA GABRIELA RIVERA DÁVILA
E. EN PED. CLAUDIA LEON LUCIO

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO; 2021

INDICE

Resumen	1
Introducción	3
Epidemiología	3
Clasificación	4
Fisiopatología	5
Cuadro clínico	6
Diagnóstico	8
Tratamiento	10
Pronóstico	13
Justificación	14
Planteamiento del problema	16
Hipótesis	16
Objetivos	16
Diseño del estudio	17
Variables	17
Universo de trabajo y muestra	19
Cronograma	20
Implicaciones éticas	20
Resultados	22
Tablas y Gráficas	24
Conclusiones	33

Recomendaciones	35
Bibliografía	36
Anexos	39

RESUMEN

Introducción. La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es una enfermedad caracterizada por inflamación patológica con producción anormal de citocinas y de difícil de diagnosticar porque los síntomas clínicos imitan muchas otras enfermedades, incluidas infecciones, enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias y malignidad. La mortalidad temprana es un desafío para el tratamiento lo que justifica la necesidad de una estratificación del riesgo en la fase temprana de la enfermedad.

Objetivo: identificar factores de riesgo bioquímicos para muerte temprana en pacientes con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica en el Hospital para el niño , IMIEM.

Material y métodos . Es un estudio de cohorte, retrospectivo. Se revisaron 36 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica del período de 2011 a 2019 del Hospital para el Niño, revisando la presencia de trombocitopenia, hipofibrinogenemia , hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia , elevación de enzimas hepáticas y deshidrogenasa láctica.

Resultados. Se revisaron 36 casos de los cuales 19 pacientes (52.8%) se registraron como muerte temprana. De los factores bioquímicos estudiados los que presentaron mayor frecuencia fueron trombocitopenia (50%) , hipofibrinogenemia (44.4%) . Se clasificó a 34 pacientes (95.5%) en la categoría de riesgo alto para muerte temprana. La elevación de AST y bilirrubinas fueron los únicos factores con significancia estadística ($p < 0.018$ y $p < 0.02$).

Conclusiones. En nuestra serie se ratificó que entre mayor sea el número de parámetros bioquímicos el riesgo de muerte tempranas se incrementa , ratificado que la hiperbilirrubinemia al momento del diagnóstico influye en la sobrevida , como se mencionan en la literatura universal.

Palabras clave: **Linfohistiocitosis hemofagocítica, factor , riesgo , muerte temprana.**

ABSTRACT

Introduction. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a disease characterized by pathologic inflammation with abnormal cytokine production and is difficult to diagnose because clinical symptoms mimic many other diseases including infections, autoimmune conditions, immunodeficiencies, and malignancy. The early mortality is a challenge for treatment, which justifies the need for risk stratification in the early phase of the disease.

Objetivo: Identify biochemical risk factors for early death in patients diagnosed with hemophagocytic lymphohistiocytosis at the Hospital para el Niño, IMIEM.

Material and methods: This is a retrospective cohort study Patients with discharge diagnosis of HLH between 2011 and 2019 from Hospital para el Niño were included. The outcome measures were the 30-day outcome after hospital admission.

Results. 36 cases were included, of which 19 patients (52.8%) were registered as early death. Of the biochemical factors studied, those with the highest frequency were thrombocytopenia (50%), hypofibrinogenemia (44.4%). 34 patients (95.5%) were classified in the high risk category for early death. The elevation of AST and bilirubins were the only factors with statistical significance ($p < 0.018$ and $p < 0.02$).

Conclusions. In our series it was confirmed that the greater the number of biochemical parameters the risk of early death increases, confirming that hyperbilirubinemia at the time of diagnosis influences survival, as mentioned in the universal literature.

KEYWORDS : Hemophagocytic lymphohistiocytosis, factor , risk , early death.

MARCO TEORICO

Introducción

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por respuestas inmunes desreguladas a los antígenos, lo que resulta en la activación incontrolada de macrófagos, linfocitos y la tormenta de citoquinas; potencialmente mortales^{1,2}. Se caracteriza por inflamación con producción anormal de citocinas y es difícil de diagnosticar porque los síntomas clínicos imitan muchas otras enfermedades, incluidas infecciones virales, parasitarias o bacterianas, afecciones autoinmunes, inmunodeficiencias y neoplasias³.

Desde mediados del siglo XX ha sido reconocida como un trastorno familiar y trastorno totalmente esporádico asociado con una variedad de problemas ambientales⁴. Fue descrito por primera vez en 1939 por Scott y Robb-Smith, como una condición caracterizada por fiebre, adenopatías, pancitopenia y proliferación histiocítica en la médula ósea^{5,6}. En 1952 se describió a dos hermanos que desarrollaron fiebre y hepatoesplenomegalia a las 9 semanas de edad como un desorden inmune familiar llamado reticulosis familiar hemofagocítica⁴. Posteriormente, se describió como un desorden que podía presentarse de forma hereditaria por alteraciones genéticas o asociada a infecciones, enfermedades malignas o autoinmunes⁶.

La LHH se considera una enfermedad con grandes dificultades diagnósticas y terapéuticas. El establecimiento de pautas diagnósticas y terapéuticas (LHH-94 y LHH -2004) ha mejorado significativamente el diagnóstico y ha aumentado la supervivencia en pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica^{1,21}.

Epidemiología

La incidencia estimada de LHH en menores de 18 años de edad en todas las etnias y razas es de aproximadamente 1 en 100,000, pero es probable que se subestime y ahora se reconoce cada vez más⁶. La presentación clínica de LHH en el período

neonatal es extremadamente rara, su incidencia de LHH neonatal no está confirmada y puede variar de 1 en 50,000 a 150,000 ⁷.

Clasificación

La linfocitosis hemofagocítica se clasifica en dos formas principales: *primaria* y *secundaria*. La LHH *primaria* incluye linfocitosis hemofagocítica familiar (FHL) y varias deficiencias primarias, que exhiben herencia genética y generalmente ocurren en la infancia ^{8,22}. La mutación genética puede ser autosómica recesiva o ligada a X, en función de si la mutación genética se produjo dentro de los loci de fLHH o en un gen responsable de una inmunodeficiencia ⁹. Además, ciertos síndromes de inmunodeficiencia y trastornos hereditarios están estrechamente relacionados con LHH, incluido el síndrome de Chediak-Higashi y el síndrome de Griscelli-2, así como los síndromes linfoproliferativos ligados al cromosoma X tipos 1 (XLP1) y 2 (XLP2), tipo síndrome de Hermansky-Pudlak. II y el síndrome de Wiskott-Aldrich^{10,23}.

La LHH *secundaria* se asocia con infecciones , trastornos autoinmunes (principalmente artritis idiopática juvenil) o tumores malignos (principalmente linfoma no Hodgkin) ^{8,24}. La infección más común asociada con la LHH adquirida es el virus de Epstein-Barr (EBV) . En Japón, el 40% de todos los pacientes con LHH tienen una infección por EBV asociada. Cuando el EBV está asociado con LHH, las células predominantemente infectadas son células T a diferencia de las células B. Virus sincitial respiratorio, rotavirus, y las infecciones por adenovirus también están implicadas causas de LHH secundario ¹⁰; bacterias (*Mycobacteria tuberculosis*, *Coxiellaburnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsiaconorii*), espiroquetas (*Borrelia burgdorferi*, *Leptospirasp*, *Treponema pallidum*), hongos (*Aspergillus sp*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*) y parásitos (*Babesia microti*, *Leishmania sp*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*) ⁶ .

Cuando se observa LHH en el contexto de las enfermedades reumatológicas, se conoce comúnmente como síndrome de activación de macrófagos (MAS), y se

encuentra con mayor frecuencia como complicación de idiopática juvenil sistémica artritis (AIJs). MAS ha sido encontrado que ocurre en al menos el 7% al 13% de pacientes con AIJs. Sin embargo, también puede estar asociado con lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, y otras enfermedades reumáticas ¹⁰.

Los pacientes presentan disminución de la función de células NK, disminución en la expresión de perforina y niveles altos de CD25 y CD16317. Se han identificado diversos polimorfismos de los genes en PRF1, STX11 y UNC13D ⁶.

Tabla 1. Causas más frecuentes de síndrome hemofagocítico secundario		
Infecciones	Neoplasias	Enfermedad reumatológica
Virus (VEB ,VHS , CMV, hepatotrópos, dengue, enterovirus)	Linfoma	Artritis idiopática juvenil
Bacterias y micobacterias	Leucemia	Lupus eritematoso sistémico
Hongos	Melanoma	Vasculitis
Parásitos (Leishmania)		Enf. de Kawasaki

Fuente: *AnPediatr (Barc). Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. 2018, 89 (2): 124.e1- 124.e8.* ¹²

Fisiopatología

La HHL es un cuadro inflamatorio grave causado por una proliferación y activación de linfocitos y macrófagos, que secretan grandes cantidades de citocinas¹¹. Dicho proceso a menudo es precipitado por un desencadenante infeccioso, que actúa sobre un sistema inmune disfuncional, ya sea por un defecto primario/genético, o secundario a diferentes enfermedades (autoinmunes, autoinflamatorias oncológicas, metabólicas) o tratamientos inmunomoduladores¹².

De forma fisiológica, la función citotóxica de las células CD8+ y NK permite la lisis de células afectadas (infectadas, neoplásicas, envejecidas) a través de la exocitosis de sus gránulos citotóxicos (o degranulación), que contienen proteínas citolíticas (granzimas) y perforinas (proteínas que formarán un poro en la membrana plasmática de la célula diana, por donde entrarán las granzimas para su lisis) ¹².

En pacientes con LHH, la respuesta inmune a los antígenos suele ser altamente estimulada, pero ineficaz, lo que conduce a una secreción excesiva de citocinas, incluyendo interferón- γ (IFN- γ), interleucina-10 (IL-10), IL-6, etc. ^{13,25} se pierde la inhibición del sistema inmune ocasionando que los macrófagos activados no se eliminen. Lo anterior da como resultado un estado de hiperinflamación y destrucción celular ¹⁴.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y mecanismos	
Manifestaciones	Mecanismo productor
Fiebre	Elevación interleucina IL-1 E IL-6
Pancitopenia	Elevación de TNF y hemagocitos
Hipertrigliceridemia	TNF inhibe la lipoproteinasa
Hperferritinemia	Secretada por macrófagos activados
Hipofibrinogenemia	El activado del plasminógeno es secretado por los macrófagos activados y causa hiperfibrinólisis
Hepatoesplenomegalia	Infiltración multiórganica por linfocitos y macrófagos activados.

Fuente: AnPediatr (Barc). Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. 2018, 89 (2): 124.e1- 124.e8.¹²

Cuadro clínico

En una revisión de 113 pacientes menores de 15 años para las actualizaciones de 2004, la Sociedad del Histiocito descubrió que los signos clínicos más comunes en todos los casos eran fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenias.

Numerosos informes publicados han encontrado que los hidrops y las transaminasas elevadas son los hallazgos más comunes en la población neonatal^{9, 26,27}. En un total de 13 casos de LHH diagnosticados prenatalmente o dentro de la primera semana después del nacimiento los hallazgos importantes incluyeron la

función anormal de perforina y NK, hepatoesplenomegalia, citopenias y aumento de ferritina / fibrinógeno ⁹.

La LHH se puede presentar de diversas formas: como fiebre de origen desconocido, hepatitis, falla hepática aguda, sepsis, enfermedad de Kawasaki y anomalías neurológicas. No todos los criterios de LHH se encuentran presentes inicialmente, por lo que es necesario el seguimiento de los signos clínicos y de los marcadores de inflamación por laboratorio y patología.

También se han descrito erupciones cutáneas maculopapulares y distensión abdominal. Estos hallazgos clínicos sugieren infecciones virales agudas, como la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB); que se presentan entre un 6-65% (rash maculopapular, eritema, panniculitis, eritema morbiliforme).

Tabla 3. Manifestaciones clínicas	
MANIFESTACION CLINICA	PORCENTAJE PRESENTACION
Fiebre	80-100%
Esplenomegalia	55- 100%
Hepatoesplenomegalia	45-97%
Linfadenopatías	17-52%
Dolor abdominal	50%
ALTERACION LABORATORIO	
Anemia	80-100%
Trombocitopenia	80-100%
Neutropenia	60-87%
Hipertrigliceridemia	60-100%
Hipofibrinogenemia	20-85%
Hiperbilirrubinemia	75%

Fuente: AnPediatr (Barc). Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. 2018, 89 (2): 124.e1- 124.e8.¹²

Diagnóstico

Los síntomas iniciales de LHH son inespecíficos y pueden superponerse con otras enfermedades inflamatorias o hematopoyéticas. El abordaje inicial tiene dos objetivos : establecer el diagnóstico rápidamente e identificar los imitadores de la enfermedad si es que existen o los desencadenantes de la misma ^{4,28}.

Tabla 4 Criterios diagnósticos LHH
1. Diagnóstico molecular consistente con SH
2. Criterios diagnósticos (5 criterios)
• Fiebre
• Esplenomegalia
• Citopenias (2 o 3 líneas celulares) <ul style="list-style-type: none">○ Hemoglobina < 9 mg/ dl○ Plaquetas <100, 000 /L○ Neutrófilos > 1000 L
• Hipertrigliceridemia y/o Hipofibrinogenemia <ul style="list-style-type: none">○ Trigléridos en ayuno > 264mg/dl○ Fibrinógeno > 1.5g/dl
• Hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo
• No evidencia de malignidad
• Niveles bajos o ausencia de actividad células NK
• Ferritina > 500 ug/l
• CD 25 soluble > 2400u/ml

Fuente: *Pediatr Blood Cancer LHH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. 2007; 48:124-131.* ¹⁵

Con el fin de poder establecer rápidamente el diagnóstico de este síndrome la sociedad del Histiocito ha desarrollado una serie de guías con criterios diagnósticos que engloban tanto aspectos clínicos como de laboratorio ¹⁵. No todos los criterios pueden estar presentes al inicio de la enfermedad por lo tanto es muy importante el seguimiento de los signos clínicos y de los marcadores de laboratorio ¹⁵.

Las características clínicas y los hallazgos de laboratorio que incluyen citopenias, nivel bajo de fibrinógeno y elevación de triglicéridos, ferritina y superposición de receptor soluble de interleucina-2 en LHH, sepsis y disfunción orgánica múltiple hace que la distinción sea bastante desafiante ^{16, 29}.

De acuerdo con los criterios clínicos y analíticos propuestos por la Sociedad del Histiocito, el diagnóstico puede establecerse cuando se cumplen 5 o más de los 8 criterios clínicos y de laboratorio o cuando se confirma el diagnóstico molecular (Tabla 4) Los estudios inmunológicos y genéticos son importantes, especialmente para diagnosticar las formas familiares o primarias ¹².

La hiperferritinemia (> 500 mg / L) es un criterio diagnóstico para LHH y los niveles se pueden elevar en pocas horas. La ferritina participa en la regulación del almacenamiento de hierro y la homeostasis. Es poco probable que la ferritina contribuya a la patología en la LHH, pero los niveles séricos están elevados en LHH secundarios a hipercitocinemia y proliferación de macrófagos^{3, 16}.

El examen de médula ósea es una parte importante de la trabajo diagnóstico en pacientes con sospecha de LHH. La asociación descrita de LHH secundaria con leucemia y linfoma no Hodgkin hace que sea importante descartar la presencia de enfermedad maligna antes del inicio de la terapia con esteroides. Aunque el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos se consideran las fuentes más confiables de hemofagocitosis, el aspirado de médula ósea (AMO) sigue siendo el lugar más accesible para el examen morfológico ^{17,30}, detectándose hemofagocitosis en la MO o el sistema reticuloendotelial (bazo y ganglios linfáticos) en la mitad o dos tercios de los pacientes con LHF ⁸. Por tanto, las aspiraciones repetidas de MO parecen ser el mejor método para documentar la hemofagocitosis¹⁸.

Aunque la LHH se definió inicialmente por el hallazgo citomorfológico de la hemofagocitosis en la médula ósea y otros tejidos, los criterios de diagnóstico revisados indican que esto no es un requisito para hacer el diagnóstico, reconociendo que a menudo no se detectan en la presentación inicial ¹⁷.

Casi la mitad de los pacientes con enfermedad familiar puede confirmarse mediante mutaciones en los genes perforina , Munc-13 y syntaxina-11, sin embargo, el diagnóstico de los pacientes restantes es menos claro y se basa en el cumplimiento de los parámetros de diagnóstico clínico¹⁷.

Se han utilizado diversas citocinas y quimiocinas en suero como marcadores biológicos de LHH. En particular, los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF) - α e interleucina (IL) -6, que son secretados por monocitos / macrófagos activados, e interferón- γ y antígenos CD8 solubles, que son secretados por linfocitos T, aumentan en pacientes con LHH. El nivel de receptor de IL-2 soluble sCD25 está elevado en pacientes con LHH, lo que apoya la activación de linfocitos T en este trastorno. La actividad de células NK baja o deficiente se observa en la mayoría de los pacientes con FHL, mientras que la actividad de NK baja ocurre en algunos pacientes con LHH secundaria, que generalmente vuelve a la normalidad después del tratamiento ⁸.

El diagnóstico definitivo de LHH continúa planteando desafíos a pesar de los criterios de LHH-2004. Las características clínicas y los hallazgos de laboratorio que incluyen citopenias, nivel bajo de fibrinógeno y elevación de triglicéridos, ferritina y superposición de receptor soluble de interleucina-2 en LHH, sepsis y el síndrome de disfunción multiorgánica hace que la distinción sea bastante desafiante ¹⁶.

Tratamiento

El inicio temprano del tratamiento es crítico para mejorar las posibilidades de supervivencia de los pacientes, por lo tanto, se necesitan mejores indicadores de diagnóstico y pronóstico. Por lo anterior es primordial mantener un alto grado de sospecha¹¹. También es importante encontrar los factores desencadenantes para instituir el tratamiento antibiótico o antiviral específico¹².

Una vez que se confirma el diagnóstico, el manejo debe ser dirigido rápidamente a reducir la hiperinflamación, la desregulación inmune y eliminación de células activadas e infectadas ^{9,12}. En formas genéticas, el único tratamiento curativo es el

trasplante de progenitores hematopoyéticos para corregir el defecto de citotoxicidad¹².

La mayoría de los pacientes con LHH tienen síntomas sistémicos graves en el momento del diagnóstico, y se necesita un tratamiento adecuado y oportuno antes de las pruebas genéticas para distinguir la LHH primaria de la secundaria ⁸. La búsqueda exhaustiva del agente causante, identificación microbiológica y administración de terapia antibiótica, antifúngica, antiviral o antiparasitaria adecuada son fundamentales¹².

El protocolo LHH-2004 está diseñado para los pacientes con LHH, con o sin evidencia de enfermedad familiar o genética, independientemente de las infecciones virales sospechadas o documentadas ¹⁵.

En la terapia inicial el protocolo LHH-94 utiliza dexametasona, etopósido y metotrexato intratecal por 8 semanas. Al final del tratamiento, dependiendo de la respuesta obtenida, los pacientes continúan el mismo manejo (si alcanzan respuesta completa) o son llevados a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (respuesta parcial) ⁶. Se ponen a disposición antibióticos apropiados de amplio espectro (hasta que se obtengan los resultados del cultivo), consideración de la terapia antiviral en pacientes con infecciones virales en curso e inmunoglobulina intravenosa (0.5 g / kg IV) una vez cada 4 semanas (durante la terapia inicial y de continuación). Si hay evidencia clínica después de 2 semanas de síntomas neurológicos progresivos o si un LCR anormal (recuento celular y proteína) no ha mejorado, se recomiendan inyecciones intratecales¹⁵.

En los pacientes que responden de forma adecuada, con la resolución de los síntomas y normalización de los parámetros de laboratorio, se debe suspender el protocolo. En el caso de reactivación de la enfermedad, el etopósido y dexametasona pueden reiniciarse e incrementarse de forma paulatina ⁶.

Debido a la mayoría de muertes en HLH 94 ocurrieron por enfermedad activa durante la terapia de inducción ³¹, en el segundo ensayo del estudio HLH-2004 también incluyó dexametasona, ciclosporina A y etopósido; en comparación con el estudio HLH-94, se utilizó ciclosporina A al inicio de la enfermedad en el estudio

HLH-2004, y se añadió terapia intratecal con metotrexato y corticosteroides en pacientes seleccionados ⁸.

La linfohistiocitosis se caracteriza por frecuentes reactivaciones a medida que se reduce la intensidad terapéutica, como durante la tarde parte de la terapia inicial, después de la respuesta inmune desencadenantes, como en infecciones y vacunas. En casos de reactivación, antibióticos de amplio espectro, terapia antiviral, y la terapia antifúngica también debe considerarse como medidas de apoyo o terapéuticas ¹⁵.

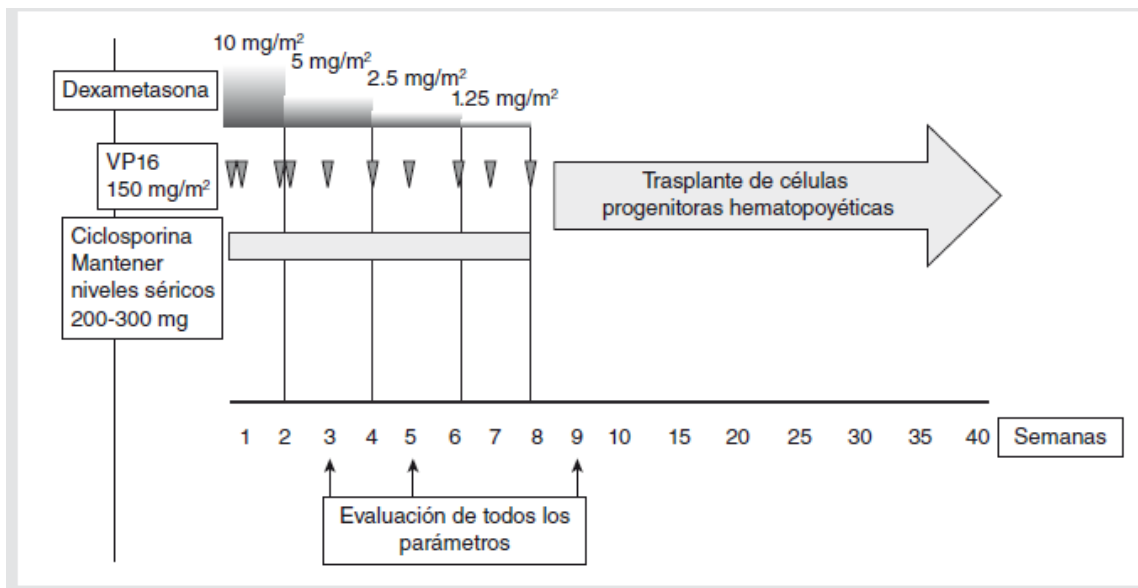


Imagen1. Esquema de tratamiento 6

Fuente: *Gaceta Médica de México. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. 2013; 149:413-7.* ⁶

La duración del tratamiento varía según la evolución y respuesta. En las formas primarias la terapia inicial es un puente hasta el trasplante: intenta conseguir la remisión y búsqueda del mejor donante disponible ¹².

Pronóstico

El pronóstico ha mejorado con los años con la introducción del primer protocolo internacional, desarrollado por la Sociedad del Histiocito en 1994 (LHH-94), reportando una supervivencia global del 55% con un seguimiento de 3.1 años ⁶.

La supervivencia ha mejorado considerablemente para los pacientes con LHH con el uso de inmunoterapia combinada y/o trasplante de células madre hematopoyéticas¹³, de una tasa de mortalidad del 95% anterior a una tasa de curación del 55% ¹¹. En una serie de casos con 114 pacientes en 2017 se identificó de mortalidad del 50 al 63% ⁵.

Sin un tratamiento correcto, la LHH puede ser fatal: el riesgo de una rápida progresión a fallo multiorgánico y de afectación del sistema nervioso central con secuelas a largo plazo son las consecuencias más graves de un retraso diagnóstico¹², siendo la disfunción multiorgánica y la infección sistémica son las causas más comunes de mortalidad ⁹.

Los resultados clínicos de LHH dependen de qué tan rápido se establezca un diagnóstico. En el futuro cercano, se espera establecer terapias individualizadas apropiadas, incluidas la terapia celular y la terapia de selección genética ⁸.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La linfocitosis hemofagocítica es un padecimiento sub diagnosticado y su identificación oportuna es un reto diagnóstico ya que es un padecimiento poco conocido y comparte un gran número de manifestaciones clínicas con otras enfermedades. Es primordial el comienzo del tratamiento tan pronto como sea posible dado que sin realizarlo la sobrevida es de aproximadamente dos meses.

Con la implementación del protocolo HLA- 94 ha mejorado al supervivencia sin embargo todavía cerca del 40% de los pacientes fallecen durante el tratamiento inicial por progresión de la enfermedad o por infecciones intercurrentes. La complejidad y la gravedad de la LHH aconsejan que su manejo se realice en centros con experiencia y donde puedan articular las diferentes herramientas diagnósticas y terapéuticas.

El desconocimiento de esta patología es un factor importante que tiene impacto sobre el pronóstico del paciente y su identificación oportuna puede evitar la progresión a falla orgánica múltiple e incluso la muerte.

Actualmente existen una serie de estudios clínicos, la mayoría de ellos en población pediátrica china ,que han identificado parámetros bioquímicos asociados a una menor sobrevida y establecido una clasificación de los pacientes en base a su riesgo de muerte temprana con la finalidad de identificar de manera oportuna a los pacientes que requieran un tratamiento intensivo.

En nuestro país hasta el momento se cuenta con un solo reporte de las características clínicas con enfoque pediátrico en el que destaca un alto porcentaje de fallecimientos.

En la actualidad no existen reportes sobre esta patología en el estado de México y siendo nuestro hospital la única unidad pediátrica a nivel estatal y un centro de referencia de padecimientos hematológicos, infecciosos y reumatológicos que pueden desarrollar el cuadro de linfocitosis hemofagocítica , con un

porcentaje de mortalidad de aproximadamente el 50% durante el primer posterior al diagnóstico.

Y sin importar que la incidencia mundial sea baja al ser el Hospital para el niño una unidad de atención para pacientes sin ningún tipo de seguridad médica y por anterior surge la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los factores de riesgo bioquímicos para mortalidad temprana en pacientes con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica en el Hospital para el Niño de IMIEM?

JUSTIFICACIÓN

Científica

La mortalidad en pacientes con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica es cercana al 50% en nuestro hospital por lo que es necesario identificar factores bioquímicos que favorecen la muerte temprana en estos pacientes para así poder establecer una clasificación desde su ingreso y establecer diferentes rutas de vigilancia y tratamiento. Y siendo esta unidad el único hospital pediátrico del estado con servicio de hematología que recibe pacientes mexiquenses y de estados vecinos como Guerrero y Michoacán; sin ningún tipo de seguridad social y formador de especialistas es necesario contar con estudios y estadísticas sobre esta patología.

Administrativa

Identificar los factores bioquímicos que favorecen la muerte temprana en pacientes con linfohistiocitosis ayudará a establecer rutas y tratamientos más intensivos y así disminuir la tasa de mortalidad por dicha patología.

HIPÓTESIS

La mortalidad temprana en los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con mayor número de factores de riesgo bioquímicos al momento del diagnóstico.

OBJETIVOS

General

Identificar cuáles son los factores de riesgo bioquímicos para mortalidad temprana en pacientes con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica en el Hospital para el Niño de IMIEM.

Específicos

- Conocer las características epidemiológicas en pacientes con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica en el Hospital para el niño.
- Determinar la prevalencia y mortalidad temprana en pacientes con linfocitosis hemofagocítica.
- Correlacionar la mortalidad temprana con el número de factores bioquímicos presentes al momento del diagnóstico.
- Estadificar a los pacientes en base al riesgo de muerte temprana en relación con el número de factores bioquímicos.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio : descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal.

Variables .

- Paciente : edad , sexo, muerte temprana
- Marcador bioquímico: ferritina , fibrinógeno , triglicéridos , albúmina, bilirrubinas, LDH, transaminasas, plaquetas.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa Continua	Meses / Años

Sexo	Condición orgánica que distingue entre hombres y mujeres	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Muerte temprana	Muerte dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico.	Cualitativa nominal	Si / no
Pruebas de función hepática	Medición de concentración de bilirrubina y enzimas hepática (TGO , TGP)	Cuantitativa continua	Mg/ dl
Hipertrigliceridemia	Exceso de triglicéridos en sangre periférica (≥ 265)	Cuantitativa continua	Mg/ dl
Hipofibrinogenemia	Disminución de la cifra de fibrinógeno en sangre periférica (≤ 150)	Cuantitativa continua	Mg/ dl
Hipoalbuminemia	Disminución cifra sérica albumina (< 2.5)	Cuantitativa continua	g/dL
Trombocitopenia	Disminución cifra de plaquetas en sangre periférica (≤ 150)	Cuantitativa continua	mcL $\times 100^9/L$

DHL	Proteína se encuentra en el hígado, las células sanguíneas . Su aumento indica daño tisular (>500UI/L)	Cuantitativa continua	UI/L
------------	---	-----------------------	------

Universo de trabajo y muestra

- **Criterios inclusión:** pacientes con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica del Hospital para el niño del período 2011-2019 que cuenten con resultados de laboratorio completo.
- **Criterios de exclusión:** pacientes que no cumplan con los criterios diagnósticos del protocolo LHH 2004.
- **Criterios de eliminación:** pacientes que no cuenten con los marcadores bioquímicos o que hayan sido trasladados a otra unidad hospitalaria durante el primer mes posterior al diagnóstico.
- **Universo de trabajo :** expedientes clínicos electrónicos de pacientes con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica en el Hospital para el Niño.

Instrumentos investigación

Hoja de recolección de datos. *Anexo* .

Desarrollo del proyecto

Mes	Marco teórico	Metodología	Recolección Datos	Análisis Estadístico	Conclusiones	Revisión	Fin del proyecto
Octubre	x						
Noviembre	x						
Diciembre		x					
Enero		X					
Febrero		x					
Marzo			x				
Abril			X				
Mayo			x				
Junio				X			
Julio				X			
Agosto					x		
Septiembre						x	
Octubre							x

Límite de tiempo y espacio

- Límite de tiempo: Enero 2011 – Diciembre 2019
- Límite de espacio: archivo clínico electrónico del Hospital para el niño . Servicio hematología.

Diseño de estudio

- Estudio observacional de serie de casos.
- Medidas de tendencia central

Implicaciones éticas

El estudio se realizará bajo los lineamientos de confidencialidad, al no mencionar nombres y solo números de expedientes con el fin estadístico, de investigación y como parte del trabajo de titulación.

Ya que el estudio es retrospectivo observacional donde el campo de trabajo son expedientes clínicos, se realiza sin poner en riesgo la vida y salud de la persona en la cual se basó dicha investigación.

Presupuesto y financiamiento

Autofinanciable

RESULTADOS

Se realiza revisión de 36 expedientes de pacientes con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica del periodo que abarca del 2011 a 2014 en el Hospital para El niño, IMIEM ; de los cuales 13 (36.1%) personas del sexo femenino y 23 (63.9%) del sexo masculino (tabla 1) . Las edades estudiadas en meses fueron desde < 1mes (13 días), hasta los 156 meses de vida. La moda de atención es de 12 meses, la media de 36 meses.(tabla 2). La presentación de los casos se presenta de la siguiente manera, conforme a cada una de las edades en frecuencias absolutas y relativas. Donde se identifica de 0 a 2 meses, 1 caso (2.8%), así como la mayor cantidad de casos se ubican en la edad de 12 meses (19.4%) de los casos, seguido de los 60 meses (11.1%), 108 meses con (11.1%) (Tabla 3).

De los 36 casos estudiados, se identifican casos como defunción así como casos considerados vivos al término del estudio, de los cuales se enumeran 13 vivos (36.1%), 4 (11.1%) con defunción no tardía y 19 (52.8%) considerados como defunción temprana (en los primeros 30 días posteriores al diagnóstico). De los expedientes estudiados, la variable muerte temprana, se considera en los 36 casos válidos, de los cuales se resumen 17 como muerte no temprana (47.2%) y 19 con muerte temprana (52.8%).(Tabla 4 y 5).

Los factores bioquímicos estudiados fueron niveles de : alanino aminotrasferasa (TGP), aspartato aminotransferasa (TGO), deshidrogenasa láctica (DHL), fibrinógeno, triglicéridos, bilirrubina total y valor de albumina. Se establecieron como valores de importancia para el estudio : Transaminasas (15 a 60 IU/L) , DHL (>500 IUL/L) , fibrinógeno (<150mg/dl) , triglicéridos (> 265mg/dl) , bilirrubina total (>2 mg/dl) y albúmina (< 2.5 g/dl). Con las características descritas en la tabla 6.

Los factores que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con muerte temprana fueron: trombocitopenia 18 pacientes (50%) ,hipofibrinogenemia en 16 pacientes (44.4%) , elevación de transaminasas 15 pacientes (41.6%) , hipoalbuminemia en 15 pacientes (41.6%). En el grupo de pacientes con sobrevida mayor a 30 días los factores de mayor frecuencia fueron: trombocitopenia en 16 de ellos (44.4%), elevación transaminasas, hipofibrinogenemia, hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia en 10 de los pacientes (29.4%). Los factores con menor frecuencia en ambos grupos fueron elevación de DHL e hipertrigliceridemia presentándose en 9 pacientes (25%) (Tabla 7) (Gráfica 3)

Se clasificaron a los 36 pacientes en tres grupos de riesgo para muerte temprana en relación con el numero de factores de riesgo: riesgo leve (0-1 factor) , riesgo moderado (2 factores de riesgo) y riesgo alto (3 o más factores de riesgo) encontrando que : ningún paciente se clasificó con riesgo leve , 2 paciente con riesgo moderado , ambos pacientes con sobrevida de más de 30 días (5.5%) y en la categoría de riesgo alto 34 pacientes (95.5%) . En el grupo con riesgo alto, 19

(55.9%) de ellos fallecieron de manera temprana (100%) mientras que los 15 pacientes restantes (44.1%) sobrevivió.(Tabla 8).

Se identificó la asociación entre las variables mortalidad temprana como variable dependiente y factores de riesgo bioquímicos como variable independiente, de tal manera que se aplica prueba de Rho Spearman , encontrando los siguientes factores bioquímicos con significancia estadística : AST ($p < 0.018$) , hiperbilirrubinemia ($p < 0.02$) (Tabla 9)

Se realiza la determinación de riesgo relativo (RR) para cada una de las variables estudiadas como independientes mientras que la variable “muerte temprana” como dependiente, donde se identifica lo siguiente: la variable “Trombocitopenia” tiene un valor de 0.514 (IC95% .373 - .719), lo que indica un factor de protección, en contraste, los valores de ALT>60 expresa valor de 1.782 lo que indica probabilidad de presentar muerte temprana tantas veces más como lo espera en valor en comparación de aquellos con muerte no temprana o vivos, aunque el intervalo de confianza de 95% (0.825-3.850) atraviesa la unidad, por lo tanto no se considera riesgo con significancia estadística. El valor de la variable “Hiperbilirrubinemia” es 2.240 (IC95% 1.025-4.893), es el único riesgo con significancia estadística en aquellos con muerte temprana en contraste con aquellos con muerte no temprana o vivos. (Tabla 10)

La hipótesis nula menciona que la mortalidad temprana en los pacientes con linfocitosis hemofagocítica se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con mayor número de factores de riesgo bioquímicos al momento del diagnóstico. En la tabla cruzada se observa que los casos de muerte temprano tienen mayor cantidad de bioquímicos considerados como de importancia en comparación de aquellos con muerte no temprana o vivos. (Tabla 11)

Para realizar la prueba de hipótesis se aplica la prueba U de Man-Whitney para muestras independientes, observándose el rango promedio en aquellos con muerte temprana es de 22.68, en contraste con muerte no temprana con valor de 13.82. (Tabla 12)

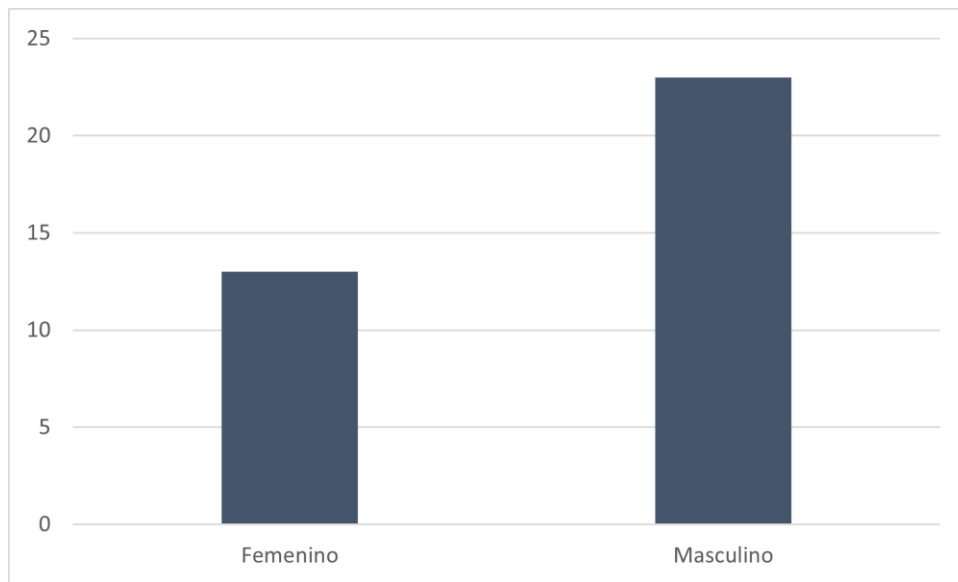
Se puede describir que el número de bioquímicos relacionados en aquellos con muerte temprana en los pacientes con linfocitosis hemofagocítica es mayor, que en aquellos con muerte no temprana o vivos, al momento del diagnóstico. Permitiendo rechazar la hipótesis nula

TABLAS Y GRAFICOS

TABLA 1. GENERO

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Femenino	13	36.1
	Masculino	23	63.9
	Total	36	100.0

Fuente: Archivo clínico del Hospital para el Niño del IMIEM.



Fuente: Archivo clínico del Hospital para el Niño del IMIEM.

TABLA 2. DESCRIPCIÓN EDAD

	Edad en meses
Media	58.25
Mediana	36.00
Moda	12
Desviación	54.096
Mínimo	1
Máximo	156

Fuente: Archivo clínico del Hospital para el Niño del IMIEM.

TABLA 3. FRECUENCIA EDADES EN MESES

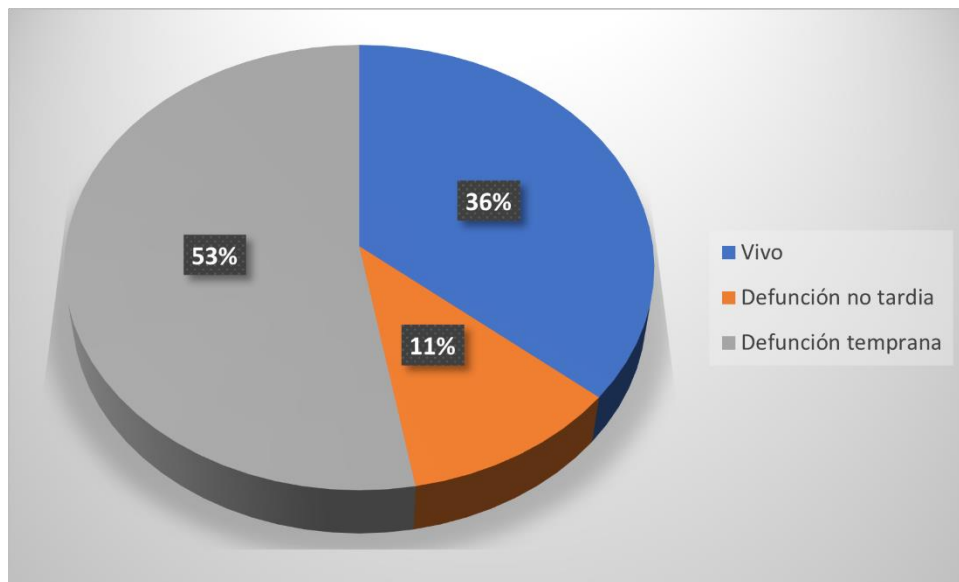
	Frecuencia	Porcentaje
2	1	2.8
3	2	5.6
4	2	5.6
5	1	2.8
12	7	19.4
24	3	8.3
36	3	8.3
48	1	2.8
60	4	11.1
72	1	2.8
108	4	11.1
132	2	5.6
144	2	5.6
156	3	8.3
Total	36	100.0

TABLA 4. FRECUENCIA ESTADO PACIENTE

	Frecuencia	Porcentaje
Vivo	13	36.1
Defunción no tardia	4	11.1
Defunción temprana	19	52.8
Total	36	100.0

Fuente: Archivo clínico del Hospital para el Niño del IMIEM.

2.. ESTADO PACIENTE

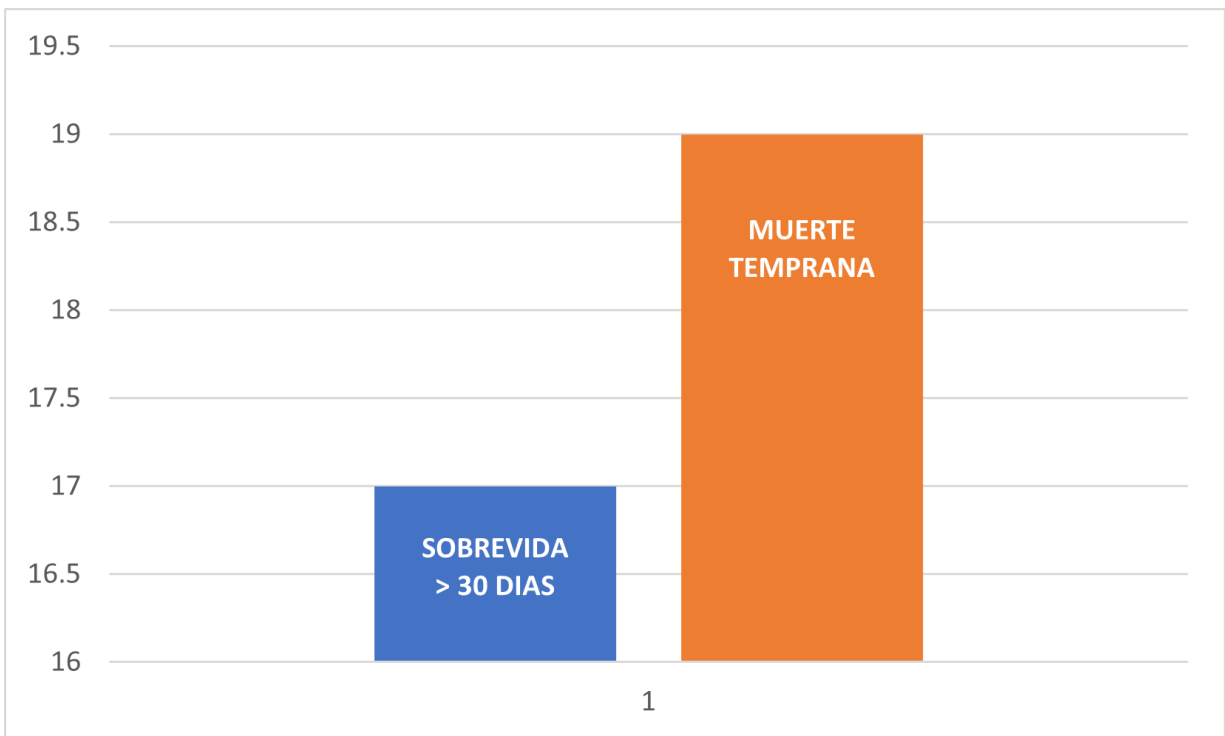


Fuente: Archivo clínico del Hospital para el Niño del IMIEM.

TABLA 5. MUERTE TEMPRANA

	Frecuencia	Porcentaje
No	17	47.2
SI	19	52.8
Total	36	100.0

Fuente: Archivo clínico del Hospital para el Niño del IMIEM.



Fuente: Archivo clínico del Hospital para el Niño del IMIEM.

TABLA 6. FACTORES BIOQUÍMICOS

	Rango	Mínimo	Máximo	Media
Plaquetas	193668	332	194000	46037.00
TGO	4448	19	4467	454.19
TGP	1341	12	1353	161.75
DHL	11029	149	11178	1755.06
Fibrinógeno	805	12	817	154.18
Triglicéridos	1472	38	1510	384.28
Bilirrubina total	21.11	0.29	21.40	4.3944
Albumina	3.00	1.00	4.00	2.2667

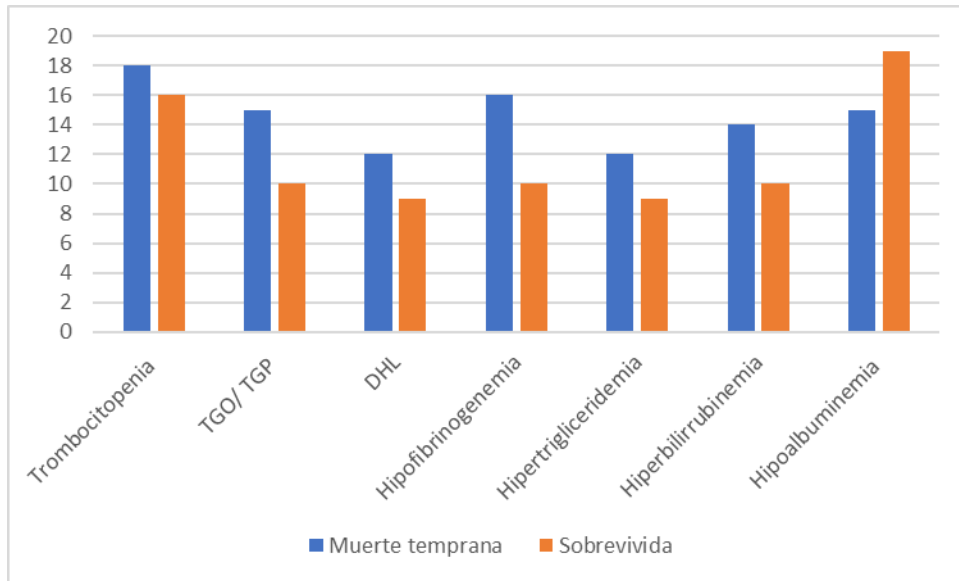
Fuente: Archivo clínico del Hospital para el Niño del IMIEM.

TABLA 7. FRECUENCIA FACTORES DE RIESGO

Factor	Total	Muerte temprana	Sobrevivida
Trombocitopenia	34	18	16
TGO/ TGP	25	15	10
DHL	21	12	9
Hipofibrinogenemia	26	16	10
Hipertrigliceridemia	21	12	9
Hiperbilirrubinemia	24	14	10
Hipoalbuminemia	25	15	19

Fuente: Archivo clínico del Hospital para el Niño del IMIEM.

GRAFICA 3. FRECUENCIA FACTORES DE RIESGO



Fuente: Archivo clínico del Hospital para el Niño del IMIEM.

TABLA 8. CLASIFICACIÓN POR FACTORES DE RIESGO

	Total	NO SOBREVIVIENTES	SOBREVIVIENTES
BAJO RIESGO (0-1)	0	0	0
RIESGO INTERMEDIO (2)	2 (5.5%)	0	2 (5.5%)
ALTO RIESGO (≥ 3)	34 (94.5%)	19 (55.9%)	15 (44.1%)

Fuente: Archivo clínico del Hospital para el Niño del IMIEM.

TABLA 9. CORRELACIÓN VARIABLES MUERTE TEMPRANA

	Trombocitopenia	AST >60	ALT >60	DHL >500	Hipertrigliceridemia	Hiperbilirrubinemia	Hipoalbuminemia
Coeficiente de correlación	-0.16	0.393*	0.273	0.103	0.216	.386*	0.275
Sig. (bilateral)	0.352	0.018	0.108	0.548	0.205	0.02	0.104
N	36	36	36	36	36	36	36

Fuente: Archivo clínico del Hospital para el Niño del IMIEM.

TABLA 10. ESTIMACIÓN RIESGO RELATIVO

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Trombocitopenia	0.514	0.373	0.710
AST > 60	2.667	0.962	7.395
ALT > 60	1.782	0.825	3.850
DHL > 500	1.224	0.636	2.359
Hipofibrinogenemia	null		
Hipertrigliceridemia	1.548	0.765	3.131
Hiperbilirrubinemia	2.240	1.025	4.893
Hipoalbuminemia	1.875	0.795	4.422

Fuente: Archivo clínico del Hospital para el Niño del IMIEM.

TABLA 11. TABLA CRUZADA . NÚMERO DE FACTORES RELACIONADOS CON MUERTE TEMPRANA

		Muerte temprana		Total	
		Si	No		
Número de bioquímicos relacionados	1	Recuento	0	2	2
		% dentro de Muerte temprana	0.0%	11.8%	5.6%
	2	Recuento	0	1	1
		% dentro de Muerte temprana	0.0%	5.9%	2.8%
	3	Recuento	1	3	4
		% dentro de Muerte temprana	5.3%	17.6%	11.1%
	4	Recuento	2	3	5
		% dentro de Muerte temprana	10.5%	17.6%	13.9%
	5	Recuento	5	3	8
		% dentro de Muerte temprana	26.3%	17.6%	22.2%
	6	Recuento	5	4	9
		% dentro de Muerte temprana	26.3%	23.5%	25.0%
	7	Recuento	6	1	7
		% dentro de Muerte temprana	31.6%	5.9%	19.4%
Total	Recuento	19	17	36	
	% dentro de Muerte temprana	100.0%	100.0%	100.0%	

Fuente: Archivo clínico del Hospital para el Niño del IMIEM.

TABLA 12. RANGOS PROMEDIO

	Muerte temprana	N	Rango promedio	Suma de rangos
Número de bioquímicos relacionados	Si	19	22.68	431.00
	No	17	13.82	235.00
	Total	36		

Fuente: Archivo clínico del Hospital para el Niño del IMIEM.

CONCLUSIONES

La muerte temprana sigue siendo alta en pacientes con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica, más de la mitad ocurre dentro de los primeros 30 días posteriores al diagnóstico. En el estudio realizado en 2004 por la Sociedad del Histiocito el porcentaje de supervivencia a 5 años fue del 61% con un porcentaje de muerte en el primer mes de vida del 10%.

En nuestro país escasa o incluso inexistente la información disponible sobre factores pronóstico o factores de riesgo en población infantil; al realizar una revisión en la literatura universal se encontraron dos series de casos de pacientes pediátricos diagnosticados con LHH en hospitales de China, con 116 y 160 pacientes, en los cuales la supervivencia a 30 días fue de 86 y 70.1%^{19,20}; por el contrario nuestra supervivencia fue menor reportándose 47.2%. pudiendo atribuirse a que los pacientes ingresan por datos poco específicos y sin un diagnóstico oportuno.

En la revisión publicada en 2016 con un total de 116 pacientes se clasificó a los pacientes en tres grupos en base al número de factores de riesgo presentes al momento de diagnóstico: bajo riesgo (0-1 factor), riesgo moderado (2 factores) y riesgo alto (3 o más factores) encontrando que ningún paciente catalogado con riesgo alto sobrevivió hasta los 30 días¹⁹; los factores bioquímicos que se asociaron con resultados adversos fueron la hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia. En nuestro estudio se corroboró esta información: el 100% de los pacientes con muerte temprana presentó más de tres factores de riesgo.

En el estudio de Xun Li et al. en población china pediátrica con la serie de casos más grande reportada hasta el momento se observó que los pacientes que sobrevivieron más de 30 días tuvieron una media de 2 factores de riesgo, lo contrario a los obtenidos en nuestro estudio, con una media de 4 factores. La disminución de fibrinógeno y elevación de bilirrubina total se asoció significativamente con mortalidad temprana ($p < 0.0226$ y < 0.0154 respectivamente)²⁰

En este estudio solo encontramos 2 factores bioquímicos significativos para muerte temprana, encontrando correlación en uno de ellos con lo referido en la literatura: la hiperbilirrubinemia ($p < 0.02$) y como resultado de estudio se encontró a la elevación de la enzima hepática, aspartato aminotransferasa (AST) ($p < 0.018$).

Los resultados de este estudio brindan referencias para la identificación de pacientes con riesgo alto de muerte en los primeros 30 días posteriores al diagnóstico y demuestra la necesidad de mejoras en el tratamiento. Sin embargo presenta limitantes. Primero, se incluyó un número pequeño de pacientes con lo que los resultados obtenidos pueden resultar no muy significativos. También al ser un estudio retrospectivo las variables que fueron seleccionadas dependieron de la disponibilidad de paraclínicos en nuestra unidad hospitalaria.

Los resultados obtenidos en el presente estudio proponen que los pacientes que evolucionaran a muerte temprana se podrían identificar de acuerdo a los hallazgos de laboratorio al momento del diagnóstico y así ser tratados de manera más rápida e intensiva.

RECOMENDACIONES

Después de analizar los resultados obtenidos en el presente estudio hacemos las siguientes recomendaciones:

1. Ante pacientes con cuadro de hepatitis aguda y alteración en el recuento de plaquetas, solicitar perfil bioquímico completo con la finalidad de identificar de manera precoz a los pacientes con linfocitosis hemofagocítica.
2. Estadificar el riesgo de muerte temprana para vigilar y ofrecer tratamientos de manera más intensiva.
3. Realizar más estudios para investigar qué otros factores tanto epidemiológicos y clínicos influyen en la sobrevida de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Xu JX, Wang SH, Ju LX , et al. Clinical presentation and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: a retrospective multicenter study. *Pediatr blood cancer*; 2017; 64:e26264.
2. Nandhakumar D, LoganathaA ,Sivasankaran M , et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in children. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020
3. LinFT ,Ferlic SL , Allen EC, et al. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:154–155
4. Jordan MB, Allen CE, Greenberg, J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66:e27929.
5. Leow HE , Yen SS , Moy TA , et al. Critically ill children with hemophagocytic lymphohistiocytosis : a case series of 14 patients, *J Pediatr Hematol Oncol* 2017.
6. Espinosa BK, Garciadiego FP , et al. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. *Gaceta Médica de México*. 2013; 149:413-7.
7. Nandhakumar D, LoganathaA ,Sivasankaran M , et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020
8. Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: pathogenesis and treatment. *Front. Pediatr*. 2016; 4:47.
9. McLeanJ ,Katebian R , Suh Eugene , et al. Neonatal Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *NeoReviews*, 2019; 20:6.
10. Esteban YM ,Jong JLO , et al. An overview of hemphagocytic lymphohistycytosis. *Pediatr Ann*, 2017. 46 (8): p e.309.e313.
11. LinFT ,Ferlic SL , Allen EC, et al. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:154–155.

12. Astigarraga I , González-Granado LI, et al. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *AnPediatr (Barc)*; 2018, 89 (2): 124.e1- 124.e8.
13. LuoZB ,Chen YY, Xu XJ , Prognostic factors of early death in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cytokine*. 2017; 97 (80-85)
14. Filipovich A, McClainK , et al. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Bio BloodMarrow Transplant*, 2010. 16 : p. S82-9.
15. HenterJI , Home A , et al. LHH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:124-131.
16. AgarwalSH ,Kuttesch J. Early testing of serum ferritin facilitates hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosis in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019 ; Volume 41, Number 7,2019
17. Gupta A, TyrrellP ,Valani R, et al. The role of the inicial bone marrow aspirate in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood cancer*. 2008; 51:402.
18. Ishiia E, Ohgab S, et al. Review of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children with focus on Japanese experiences. *tical Reviews in Oncology/Hematology* 53 (2005) 209–223
19. Bin Q, Gao HJ, Luo MJ Pronostic factors of early outcome in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: an análisis of 116 cases. *Ann Hematology*.
20. Li, X., Yan, H., Zhang, X. *et al.* Clinical profiles and risk factors of 7-day and 30-day mortality among 160 pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* **15**, 229 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01515-4>
21. Henter JI, Arico M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*. 1997;28:342–347.

22. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nation wide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* (2007) **86**:58–65.
23. Mehta RS, Smith RE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review of literature. *Med Oncol*. 2013;30(4):740. doi: 10.1007/s12032-013-0740-3.
24. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Review of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) in children with focus on Japanese experiences. *Crit Rev Oncol Hematol* (2005) **53**:209–23.
25. Tang Y.M., Xu X.J., Advances in hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis early diagnosis/differential diagnosis, and treatment, *Sci. World. J.* 11 (2011) 697–708.
26. Abdullatif H, Mohsen N, El-Sayed R, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis presenting as neonatal liver failure: A case series. *Arab J Gastroenterol*. 2016;17(2):105–109.
27. Vermeulen MJ, De Haas V, Mulder MF, et al. Hydrops fetalis and early neonatal multiple organ failure in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Med Genet*. 2009;52(6):417–420.
28. Meeths M, Horne A, Sabel M, et al. Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(2):346- 352.
29. Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;114:1–12.
30. Jaffe ES, Costa J, Fauci AS, et al. Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. *AmJ Med* 1983;75:741–749.
31. Contino A , Trombatore G , et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients: A Review, *J Blood Disord Symptoms Treat* 2018; 2

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Expediente :		Edad:		Sexo :	
Fecha de ingreso			Fecha de diagnóstico		
Fecha de defunción					
Total de factores			Clasificación riesgo		
Ferritina		Fibrinógeno			
Plaquetas		Triglicéridos			
TGO		Bilirrubinas			
TGP		Albúmina			
DHL					