



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

Frecuencia de diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica en
pacientes pediátricos con choque séptico en el servicio de
urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

URGENCIAS PEDIÁTRICAS

P R E S E N T A

DRA. NADIA ALEXIS FIERRO DELGADO

TUTORES

Dr. Ricardo Gil Guevara
Dr. Victor B. Olivar López



Ciudad de México, Febrero 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

A mi familia quienes siempre mantuvieron su confianza en mi y me apoyaron en cada momento de este viaje, desde el inicio de la carrera de medicina hasta el término de la especialidad.

A Pablo por su paciencia y apoyo incondicional para los días y noches de desvelo.

A mi abuela Guadalupe quien siempre me cuidó y confió en mi para lograr todos mis propósitos.

A mis amigos y a mi familia de urgencias por permitirnos pertenecer al servicio, por siempre apoyarnos y compartir con nosotros estos años llenos de experiencias y aprendizaje.

A mis pacientes quienes día a día con su fuerza y valentía me motivan para continuar a pesar de las adversidades.

Doctor Sarbelio Moreno Espinoza
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico

Doctor Víctor B. Olivar López
Jefe del Departamento de Urgencias

Doctor Ricardo Gil Guevara
Medico adscrita al servicio de Urgencias
Asesor metodológico

INDICE

Página

<u>Indice</u>	<u>1</u>
<u>I. Introducción</u>	<u>3</u>
<u>II. Antecedentes.....</u>	<u>4</u>
<u>III. Marco teórico</u>	<u>5</u>
<u>IV. Planteamiento del problema</u>	<u>19</u>
<u>V. Pregunta de investigación</u>	<u>20</u>
<u>VI. Justificación</u>	<u>21</u>
<u>VII. Objetivos</u>	<u>22</u>
<u>VIII. Métodos</u>	<u>23</u>
<u>IX. Resultados</u>	<u>28</u>
<u>X. Discusión</u>	<u>23</u>
<u>XI. Conclusión.....</u>	<u>35</u>
<u>XII. Bibliografía</u>	<u>36</u>
<u>XIII. Limitaciones del estudio</u>	<u>38</u>
<u>Anexos</u>	<u>22</u>

INTRODUCCIÓN

En 1939 Scott y Robb-Smith describieron por primera vez la presencia de casos aislados de fiebre, inflamación sistémica fatal y hemofagocitos en médula ósea, nombraron a este padecimiento reticulocitosis medular hisiocítica, actualmente se conoce como linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) y se describe como un síndrome hiperinflamatorio descontrolado potencialmente fatal. Se presenta con fiebre de difícil control, citopenias, hiperferritinemia, hepatoesplenomegalia y puede progresar de un cuadro leve a severo asociado a falla orgánica múltiple (1,2).

Es un padecimiento frecuente en niños, sin embargo se puede presentar en cualquier grupo de edad. Su incidencia es desconocida debido a su infradiagnóstico. En un estudio suizo se reportan 1.2 por millón de pacientes pediátricos con HLH primario y 3.6 por millón de adultos con proceso maligno asociado a HLH, sin embargo no se incluyen los asociados a infecciones o procesos autoinmunes. En EEUU y Europa se estima en 1 a 10 por millón de niños (1,2).

La etiología de este padecimiento puede ser primaria (congénita) o secundaria (adquirida); en cuanto a las causas primarias son ocasionadas por mutaciones en los genes de la vía de señalización de la actividad citotóxica granulocítica ocasionando una alteración de la función de los NK y los linfocitos T, mientras que la capacidad para la liberación de citocinas se mantiene preservada. La incapacidad para eliminar las células afectadas condiciona la estimulación de otras células del sistema inmunológico, específicamente macrófagos, los cuales tratan de estimular a estos para que se activen ocasionando un círculo vicioso en el cual hay una liberación constante y sostenida de citocinas provocando un estado hiperinflamatorio. (1)

La primera descripción de un HLH hereditario, conocido como reticulocitosis hemofagocítica familiar fue en 1952. La primera vez que se describió una predisposición genética para HLH se realizó en 1990 con el hallazgo de variantes patológicas en LYST, SH2D1A y PRF1. Desde entonces el descubrimiento de diferentes susceptibilidades genéticas para HLH han revolucionado el diagnóstico y el manejo, ya que permite determinar la utilidad del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. El HLH también es común en otros trastornos genéticos los cuales incluyen, trastornos pigmentados, enfermedades linfoproliferativas ligadas a X, trastornos de susceptibilidad a virus de Epstein-Barr (VEB), ciertas mutaciones en CDC42 y mutaciones de activación en NLR4. Muchas otras inmunodeficiencias primarias pueden asociarse a la presencia de HLH, sobretodo en el contexto de procesos infeccioso y en algunas ocasiones los errores innatos del metabolismo pueden asociarse a HLH al asociarse a alteraciones de la función de los macrófagos. Los pacientes con un HLH familiar son generalmente pacientes muy jóvenes (<1 años o etapa neonatal) y pueden o no tener un desencadenante infeccioso aparente (3,4).

En cuanto a las secundarias se conocen diferentes factores desencadenantes de los cuales los más comunes pertenecen a 3 grupos principales: Infecciones, procesos oncológicos malignos y enfermedades autoinmunes. Las causas infecciosas principalmente son ocasionadas por infecciones virales, dentro de las cuales el principal microorganismo desencadenante de estas es el virus de Epstein-Barr, sin embargo se puede desencadenar por otros microorganismos. En cuanto a los procesos malignos el principal desencadenante es el linfoma. EL HLH desencadenando por inmunodeficiencias o enfermedades autoinmunes se describe como síndrome de activación macrófagica. El HLH en este contexto se puede describir como ocasionado por autoinflamación, implicando la activación del sistema inmune innato que es un importante desencadenante en este contexto (1,3).

Las primeras guías para el diagnóstico de HLH fueron publicadas por The Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group of the Histiocyte Society en 1991 los cuales fueron incluidos en 1994 incluyendo los siguientes criterios (2):

- Fiebre de > 7 días, con alzas >38.5°C.
- Esplenomegalia (>3cm por debajo del reborde costal).
- Citopenias que afectan 2 o 3 líneas celulares.
- Triglicéridos >2mmol/L.
- Fibrinógeno < 150mg/dL.
- Hemofagocitos en aspirado de médula ósea, bazo o nódulos linfáticos.

Posteriormente al ampliar el conocimiento de la fisiopatología del HLH en los criterios de HLH 2004 se agregan 3 nuevos criterios que son (2):

- Ferritina sérica >500mcg/L.
- Cadena alfa de receptor soluble de IL-2 >2400U/mL.
- Baja o nula función de los Natural Killer (NK)

La presencia de 5 de los anteriores 8 criterios confirma el diagnóstico de HLH, sin embargo muchos pacientes presentan signos clínicos y bioquímicos adicionales a los descritos en las guías. Otrrock et al encontraron en 80% de los pacientes la presencia de hipoalbuminemia, elevación de enzimas hepáticas y coagulopatía. La sensibilidad y especificidad de los parámetros clínicos y bioquímicos incluidos en las guías diagnósticas HLH 2004 no han sido evaluados o validados en pediátricos y adultos. Estos criterios pueden ayudar al clínico a guiar el diagnóstico, sin embargo no se debe ser estricto con estos criterios ya que en estadios tempranos de este padecimiento no suelen estar presentes los mínimos necesarios para el diagnóstico y en algunos pacientes nunca se presentan estos criterios. De hecho hasta el 17% de los pacientes con HLH comprobado genéticamente se han manifestado con cuadros incompletos o atípicos (2,3).

La observación de hemofagocitos es patognomónico de esta entidad, pero es un hallazgo poco frecuente el cual, de no encontrarse, no excluye el diagnóstico. La función de los NK es un criterio que se considera para el diagnóstico de HLH, aunque puede llegar a tener limitaciones y dentro de estas se encuentran la presencia de infecciones agudas y algunos tratamientos de quimioterapia, por lo que su especificidad puede verse disminuida hasta un 43%. Se recomienda su uso en el tamizaje de defectos genéticos de la citotoxicidad, diagnóstico de HLH familiar y trastornos de la pigmentación (2,3).

El involucro del sistema nervioso central (SNC) no se incluye en los criterios, no obstante, este ocurre en un 30-73% de los pacientes. Las manifestaciones incluyen crisis convulsivas, déficit focal, datos de meningismo y diferentes niveles de alteración del estado de consciencia. Los pacientes raramente se presentan solo con involucro en SNC, generalmente se encuentran asociado a otros datos de inflamación. Las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) presentan pleocitosis e hiperproteinemia y la biopsia cerebral muestra infiltración de linfocitos T e histiocitos. Los hallazgos en la resonancia magnética nuclear (RMN) muestran cambios en T2 en diferentes áreas con hiperintensidad simétrica en LA sustancia blanca periventricular, reforzamiento meninges y en casos severos se puede observar la presencia de necrosis. La edad de presentación es muy variable, pero es frecuente en el primer año de vida (2,4).

La presencia de afección hepática puede debutar con la presencia de falla hepática, en ocasiones requiriendo trasplante hepático. La elevación de la ferritina suele ser la diferencia con la falla hepática idiopática, esto siempre asociado a otras manifestaciones ya sean clínicas o bioquímicas de HLH ya que la elevación de ferritina puede asociarse a la apoptosis de los hepatocitos por lo que el diagnóstico debe ser cauteloso (4). La determinación de CD25s no parece ser específico en esta alteración, un tercio de estos pacientes presentan elevación de CD25s asociándose a alta mortalidad.

En el estudio llevado a cabo en 1991 se encontró presente en el 91% de los pacientes como una de las manifestaciones iniciales en el 100% de los pacientes. Pallazi et. al reportaron una media de 19 días (4 a 41 días) considerándose como persistente, no responde al uso de antibióticos ni antipiréticos y puede ir acompañada de datos de respuesta inflamatoria sistémica. El diagnóstico de HLH se debe considerar en los pacientes con fiebre de origen a determinar, especialmente asociado a la presencia de citopenias e hiperferritinemia. En el HLH familiar usualmente los pacientes presentan fiebre asociado a citopenias, esplenomegalia y apariencia séptica. (1,2,4).

La esplenomegalia o hepatoesplenomegalia es ocasionada por infiltración de linfocitos e histiocitos. Es frecuente en los pacientes pediátricos (83-95%), es una manifestación temprana, puede ser detectado durante la exploración física y se puede corroborar en estudios de imagen como ultrasonido y tomografía. Debe descartarse la presencia de estos signos previos al inicio de la enfermedad. (1,4).

Las citopenias son frecuentes, de estas las más frecuentes es la presencia de anemia (hemoglobina <9 g/dL) y trombocitopenia (plaquetas $<100 \times 10^9/L$); se asocian a niveles altos de factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) e interferón gamma (IFN gamma) ocasionando una eritropoyesis inefectiva y la presencia de hemofagocitos. La anemia en el 80% de los casos ocurre de manera inicial. La presencia de neutropenia (Neutrófilos totales $<1 \times 10^9/L$) se observa en el 42% de los pacientes, un cuarto de los pacientes con HLH han presentado leucocitosis (1,4).

La hipertrigliceridemia se ha encontrado en 83% de los pacientes con HLH. El punto de corte de los triglicéridos es de 3.0 mmol/L (>265 mg/dL) en los criterios de HLH 2004. Es ocasionado por la liberación de $TNF\alpha$ que ocasiona inhibición de la lipoprotein lipasa que es un marcador importante sobretodo en los pacientes adultos, tiene una alta especificidad y una baja sensibilidad (1,4).

La hipofibrinogenemia (<150mg/dL) siempre debe ser analizada asociada a otros parámetros de la coagulación y a una cuenta plaquetaria. En el caso del HLH se asocia a la liberación del factor activador de plasminógeno liberado por los macrófagos. Se encuentra presente en el 95% de los pacientes, no obstante, no es específico del HLH ya que puede ser ocasionado por otros padecimientos (1,4).

La ferritina es una proteína acarreadora intracelular la cual almacena el hierro en su forma no tóxica. Es un biomarcador inflamatorio agudo producido por los macrófagos activados utilizado para el diagnóstico de HLH. Se encuentra elevado en una gran diversidad de padecimientos como procesos infecciosos, autoinmunes, alteraciones inflamatorias y cáncer. Se ha reportado su utilidad para el diagnóstico de HLH en concentraciones altas hasta concentraciones arriba de 100,000 ng/mL. En los criterios HLH 2004 una concentración >500ng/mL tiene una sensibilidad de 84%. Allen et. Al refieren que niveles de ferritina >10,000ng/mL tienen una sensibilidad 90% y una especificidad del 96% para el diagnóstico de HLH. Además de utilizarse para el diagnóstico tiene utilidad para el seguimiento y respuesta al tratamiento con mediciones seriadas posterior al inicio del tratamiento, asociándose su disminución a un buen pronóstico en estos pacientes (1,4).

En 1994 The Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group of the Histiocyte Society propuso el primer protocolo de tratamiento (HLH-94) para el manejo de HLH familiar con el uso combinado de quimioterapia e inmunoterapia con buenos resultados. La introducción de HLH-94 fué un gran avance para este padecimiento, resultando en una supervivencia a 5 años de 5-54%, sin embargo, en 2004 se realiza un nuevo protocolo de tratamiento (HLH-2004), el cual incluye el uso de Etopósido, de aletazo a, cyclosporine y metrotexate intratecal. A pesar de la modificación en el protocolo, no se observó un cambio estadísticamente significativo en la supervivencia a 5 años (2,8).

Estos dos protocolos del tratamiento fueron creados para el manejo de los pacientes pediátricos. El tratamiento del HLH debe iniciarse de manera temprana ya que este

padecimiento presenta un progresión rápida a falla orgánica múltiple. Ya que el diagnóstico diferencial de HLH y sepsis es difícil se recomienda el inicio de antibiótico terapia temprana para evitar una progresión de la infección subyacente al iniciar la terapia inmunosupresora. Para los pacientes con HLH secundario, principalmente aquellos secundario a infección por VEB el uso de esteroides, gammaglobulina e incluso rituximab se consideran opciones terapéuticas adecuadas, sin embargo para el manejo de las formas severas o refractarias el inicio temprano de Etopósido es importante para mejorar la supervivencia del paciente. Para pacientes con Síndrome de activación macrofágica (SAM) se recomienda el uso de esteroides, cyclosporine A y/o usualmente con adecuados resultados y en casos refractarios el uso de Etopósido ha demostrado buenos resultados, en caso de presentar una neoplasia subyacente se ha recomendado el uso de Etopósido y esteroides asociados a la quimioterapia específica de cada neoplasia (2,8).

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el único tratamiento curativo para aquellos pacientes con HLH primario, con una sobrevivida a los 3 años del 92%. Dentro de las indicaciones para realizar TCPH se encuentran: Historia familiar positiva, enfermedad persistente/recurrente, deficiencia de la función de NK persistente, deficiencia severa de la degranulación linfocitaria o disminución en la expresión de proteínas relevantes (8).

La sepsis es una respuesta multifacética del huésped hacia un proceso infeccioso que puede haber sido amplificado por diferentes factores endógenos del paciente, en esta se reconoce la activación tanto de la respuesta inflamatoria como antiinflamatoria. Es la principal causa de muerte por infecciones especialmente si no se reconoce de manera temprana por lo que el manejo se debe iniciar en cuanto se sospecha, este debe ser inmediato y dirigido a metas (5).

De acuerdo al tercer consenso internacional de definiciones para sepsis y choque séptico 2016 (Sepsis-3) se describe como disfunción orgánica ocasionada por la disregulación de la respuesta del huésped a un proceso infeccioso. Choque séptico

es la presencia de sepsis con disfunción circulatoria y metabólico/celular asociada a un mayor riesgo de mortalidad (5).

El diagnóstico requiere al menos 2 de los siguientes criterios: Temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardiaca $>90/\text{min}$ o $>$ percentila 90 para la edad en pacientes pediátricos, frecuencia respiratoria $>20/\text{min}$ o $>$ percentila 90 para la edad en pacientes pediátricos o $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$ y cuenta leucocitaria $>12 \times 10^9/\text{L}$ o $<4 \times 10^9/\text{L}$, o $>10\%$ de bandas (5).

Se sugiere el uso de qSOFA para determinar la presencia de disfunción orgánica en pacientes con sepsis para determinar el manejo y seguimiento de estos pacientes y considerar su valoración por terapia intensiva. También se describe su uso para determinar la presencia de infección en pacientes que no cuentan con diagnóstico de sepsis. La presencia combinada de hipotensión que requiere uso de vasopresores y lactado $>2\text{mmol}/\text{L}$ ($18\text{mg}/\text{dL}$) se asocia a una mortalidad del 54% en estos pacientes (5).

Como ya se comentó previamente el manejo debe iniciarse de manera inmediata; las guías Surviving Sepsis 2021 recomiendan que el manejo con líquidos debe ser con al menos 30ml/kg de cristaloides intravenosos dentro de las primeras 3h, este volumen se utiliza para estabilizar al paciente mientras se realiza una exploración y un interrogatorio exhaustivo para determinar la causa y dar un tratamiento dirigido. La reanimación hídrica adecuada es crucial para la estabilización de estos pacientes. Se deben tener en cuenta metas dirigidas en estos pacientes para normar la terapéutica a seguir, dentro de estas metas se describe la presión venosa central y la saturación venosa central, sin embargo estos parámetros se han visto limitados para valorar la respuesta a la reanimación hídrica ya que los parámetros son inespecíficos y su utilidad es limitada. Se recomienda valorar la respuesta a líquidos mediante variables dinámicas, mediante ultrasonografía, ya que han demostrado mayor eficacia para determinar la necesidad de administrar más líquidos (6).

Dentro de la monitorización de los signos vitales la tensión arterial media objetivo en pacientes con manejo aminérgico es de 65mmHg y se recomienda un seguimiento de los niveles de lactato para valorar la depuración de este como marcador de hipoperfusión tisular (6).

ANTECEDENTES

La sepsis en el paciente pediátrico se define como la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica con sospecha o evidencia de un proceso infeccioso. Actualmente es considerada una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes pediátricos, además de generar altos costos en la atención de estos pacientes (7).

El síndrome de linfocitosis hemofagocítica es uno de los diagnósticos diferenciales el cual cobra gran importancia al tratarse de un padecimiento con una alta mortalidad, la relevancia de este padecimiento para su estudio son las similitudes en las manifestaciones clínicas con las que se presenta respecto a las presentes en los pacientes con sepsis grave o choque séptico. Machowicz y cols. En su estudio describen la relevancia de estas similitudes entre los dos padecimientos, mencionando la importancia del reconocimiento temprano para el inicio de un tratamiento temprano y oportuno correspondiente, ya que los tratamientos son completamente diferentes. En este estudio se analizaron los criterios de HLH 2004 y los criterios para Sepsis para el diagnóstico de estas dos entidades, sin embargo hacen referencia a las limitantes de este estudio como son: la heterogeneidad para realizar el diagnóstico de sepsis en los diferentes estudios incluidos, los diferentes criterios para considerar el ingreso a la UCI de estos pacientes y la falta de estudios donde se investigue la presencia de HLH en pacientes con sepsis en general. Llegando a la conclusión que el HLH y la sepsis son dos condiciones con manifestaciones clínicas y bioquímicas muy similares lo cual se traduce en un difícil diagnóstico diferencial entre estas y en algunas ocasiones imposible, sin embargo se debe hacer un estudio exhaustivo para poder diferenciarlas y llegar al diagnóstico (1,7).

Xu XJ y Tang YM mencionan que el HLH y la sepsis son dos estados hiperinflamatorios con presencia de signos clínicos y bioquímicos similares, por lo que se puede observar un sobrediagnóstico de HLH utilizando los criterios diagnósticos de HLH 2004 especialmente en pacientes con falla orgánica múltiple

asociada a sepsis, esto nos puede llevar a un mal manejo con un desenlace fatal en estos pacientes. Por el otro lado la presencia de un HLH sin diagnosticar es un problema frecuente que lleva a la falta de tratamiento. Halacli Et. Al. Llevaron a cabo un estudio prospectivo donde investigaron HLH en 75 pacientes tratados en la UCI por sepsis severa asociada a bicitopenias, de estos solo 10 cumplían con al menos 5-8 criterios de acuerdo a HLH 2004, sin embargo solo 1 recibió tratamiento para HLH y ninguno de los 10 pacientes sobrevivió (8,9).

El H-SCORE se desarrolló para el diagnóstico de HLH secundario, comprende 9 variables clínicas, bioquímicas y citológicas. La probabilidad de presentar HLH con este Score va del 1% con un puntaje de 90 hasta una probabilidad de 99% con un puntaje mayor o igual a 250. Debaugnies F. Et. Al. Refieren que el H-SCORE es más eficiente para identificar HLH comparado con los criterios de HLH del 2004, con una sensibilidad del 100% y una especificidad de 80% para pediátricos. La ferritina es un marcador muy útil para diferenciar el diagnóstico de HLH vs sepsis, especialmente cuando los valores son altos (10,11).

MARCO TEORICO

Machowicz R et. Al refieren que el diagnóstico diferencial de HLH y sepsis es muy importante ya que el tratamiento inmunosupresor impacta en la mortalidad en estos pacientes. Además hacen referencia a la importancia de la sospecha de HLH en pacientes con sepsis como una complicación de esta (1). Si bien, su estudio hace una adecuada comparación entre los datos diagnósticos de sepsis y HLH esta realizado en pacientes adultos, recordando que los datos clínicos y bioquímicos de sepsis en el paciente pediátrico son muy amplios y se debe tener en cuenta el grupo de edad en el que las manifestaciones clínicas pueden cambiar.

En cuanto a las similitudes clínicas y bioquímicas del HLH con sepsis Halacli B, et. Al. dieron seguimiento a pacientes con sepsis grave y choque séptico asociado a la presencia de citopenias, obteniendo un grupo de 40 pacientes, de los cuales solo 10 se incluyeron en el estudio, todos cumplían con 5 de los 8 criterios diagnósticos de acuerdo a la sociedad del Histiocito, a pesar de esto solo 1 fue confirmado con diagnóstico de HLH recibiendo tratamiento durante su estancia en la UCI, por lo tanto hacen énfasis en considerar la posibilidad de HLH en los pacientes con sepsis severa asociada a bicitopenia y que presentaran refractariedad o evolución tórpida al tratamiento instaurado para el choque séptico. A pesar de los resultados obtenidos, se debe tener en cuenta que la población estudiada todos fueron pacientes mayores de 18 años y es un grupo pequeño de pacientes, se puede evidenciar la asociación del HLH a un evento de sepsis grave o choque séptico y se debe tener en cuenta la asociación de estos dos padecimientos (9).

Para Otrrock ZK, et. Al. La HLH es un trastorno muy heterogéneo y para el cual como ya se comento las causas son múltiples condicionando un diagnóstico difícil, sobretodo en pacientes graves con múltiples factores asociados, el retraso en el tratamiento tienen repercusiones en el pronóstico. Los criterios de HLH-2004 se crearon para pacientes pediátricos y no se consideraron útiles para el diagnóstico de HLH secundario, además que no incluye alteraciones bioquímicas como hipoalbuminemia y elevación de enzimas hepáticas que se han observado frecuentemente en estos pacientes. Actualmente existe una herramienta para el

diagnóstico de HLH, la cual consta de criterios clínicos, bioquímicos y citológicos, y mediante un sistema de puntuación arroja un porcentaje de probabilidad de presentar HLH. Fardet L, et. Al. Realizaron una cohorte de 312 pacientes, de los cuales 162 tenían diagnóstico de HLH, 104 se descartó el diagnóstico de HLH y 46 no estaba confirmado el diagnóstico de HLH, a todos se les determinó su H-SCORE concluyendo que el H-SCORE es una herramienta útil para estimar el riesgo individual de los pacientes para presentar HLH. Mientras que Debaugnies F, et. Al compararon la utilidad de los criterios de HLH-2004 con el H-SCORE mediante el análisis de 147 casos incluyendo 20 adultos y 16 niños con diagnóstico de HLH, encontrando que en ambos grupos, tanto pediátricos como adultos el H-SCORE es más eficiente para el diagnóstico de HLH comparado con los criterios de HLH-2004 presentando una sensibilidad del 100% y especificidad de 80% para pacientes pediátricos y 90% y 79% respectivamente para pacientes adultos por lo que se ha demostrado la superioridad para poder realizar el diagnóstico de HLH (2,10,11).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El HLH y el choque séptico son dos entidades caracterizadas por un estado hiperinflamatorio y una tormenta de citocinas los cuales presentan manifestaciones clínicas y bioquímicas similares, siendo esto un problema ya que complica el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades. Dentro de la literatura Halacli B, et. Al. Analizaron la presencia de HLH en pacientes con sepsis grave y choque séptico encontrando esta asociación en 1 paciente, por lo que, sin embargo su estudio fue realizado en pacientes >18 años. Machowicz R et. Al describieron la presencia de manifestaciones clínicas y bioquímicas similares en pacientes con HLH y sepsis, destacando la importancia de los niveles de ferritina para hacer el diagnóstico. Si bien la literatura cuenta con información acerca de la asociación de estos dos padecimientos y refiere ser un padecimiento frecuente en los pacientes pediátricos, en México no se ha descrito su frecuencia en la población y se ha descrito como un padecimiento poco frecuente, siendo en realidad un padecimiento poco sospechado debido a sus manifestaciones que pueden confundirse con otros padecimientos con bases fisiopatológicas similares, por lo que es importante determinar la frecuencia de este padecimiento en nuestra población y sospecharlo en determinado grupo de pacientes que pudieran beneficiarse de un tratamiento temprano.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia del diagnóstico de HLH en pacientes con diagnóstico inicial de choque séptico en el servicio de urgencias en el Hospital Infantil De México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

Como ya se comentó previamente el diagnóstico del HLH es tardío ya que se considera como un padecimiento raro y poco frecuente, no obstante tiene una alta mortalidad cuando se retrasa el tratamiento. En la literatura se describe la importancia de su alta sospecha ya que las manifestaciones clínicas y bioquímicas de este padecimiento son muy amplias, incluyendo muchas similares a otros padecimientos, entre los que se describen sepsis grave, choque séptico, falla orgánica múltiple, por lo que es importante conocer la frecuencia de este padecimiento en nuestra población para sospecharlo en aquellos pacientes que se presenten con alguno de los diagnósticos comentados previamente, especialmente aquellos con sepsis grave o choque séptico que no presenten una adecuada evolución al manejo instaurando.

Es importante conocer la frecuencia en pacientes pediátricos, ya que a pesar de ser un padecimiento más frecuente en este grupo de edad son pocos los estudios que se han realizado en la población pediátrica limitando el conocimiento y la importancia del diagnóstico oportuno y el tratamiento temprano.

HIPÓTESIS

La frecuencia de HLH en la población pediátrica con diagnóstico de choque séptico es mayor a la reportada en la literatura por infradiagnóstico.

OBJETIVOS

-GENERAL

- Determinar la frecuencia de los pacientes con diagnósticos de HLH que inicialmente fueron diagnosticados con choque séptico.

-ESPECIFICOS

- Determinar la importancia de la utilización del H-SCORE en todos los pacientes con diagnóstico de sepsis grave y choque séptico como herramienta para diagnosticar HLH.

METODO

Población: Pacientes de 1 día a 18 años que ingresaron al servicio de urgencias en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante un periodo comprendido de 01 de Noviembre de 2021 a 01 de Mayo 2022.

Criterios de inclusión: Pacientes que cumplan con la definición operacional descrita por el International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics (IPSCC) para el diagnóstico de sepsis y choque séptico.

Criterios de no inclusión: Pacientes que no cuenten con criterios para determinar el puntaje del H-SCORE.

Criterios de exclusión: Pacientes a quienes se les descarto diagnóstico de sepsis, y choque séptico.

Fuente de estudio: Se revisaron y recolectaron los datos de los expedientes de pacientes que ingresaron a servicio de urgencias con diagnóstico de sepsis grave y choque séptico.

Procedimiento: Se valoró la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica asociados o sospecha de un foco infeccioso, se documento la presencia de fiebre y se busco de manera intencionada la presencia de hepatomegalia y esplenomegalia durante la exploración física, posteriormente se tomaron laboratorios los cuales incluyeron biometría hemática, procalcitonina (PCT), proteína C reactiva (PCR), Dímero D (DD), ferritina, fibrinógeno, triglicéridos, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), albúmina y bilirrubinas. Una vez al contar con los resultados de laboratorio se procedió a determinar el H SCORE de estos pacientes y a documentarlo. Se vigiló su evolución y la necesidad de requerir manejo con aminas vasoactivas y manejo avanzado de la vía aérea, así como estancia en la terapia intensiva, reporte de aislamientos en cultivos.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se recolectaron los datos en una base de datos y se analizarán mediante el programa y se presentan mediante estadística descriptiva y analítica de acuerdo con el tipo de variables.

Se realizó un análisis descriptivo de la población para obtener las medidas de tendencia central y dispersión en variables cualitativas con frecuencias y porcentajes; cuantitativas por mediana y rangos mínimo y máximo.

Se llevó a cabo un estudio transversal, observacional, prospectivo, analítico.

DESCRIPCION DE VARIABLES

	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad cronológica	Cuantitativa discreta	Tiempo en años que han transcurrido desde el nacimiento hasta la valoración del paciente.	Tiempo en años que presenta el paciente al momento del ingreso a la unidad de urgencias	Años
Género	Cualitativa dicotómica	Características físicas-sexuales de los pacientes registradas en el expediente	Masculino y femenino	Si/No
Enfermedad crónica	Cualitativa politómica	Enfermedad o afección que por lo general dura 3 meses o más, es posible que empeore con el tiempo. Su fin o curación no puede preverse claramente o no ocurrirá	Presencia de alguna enfermedad previo a la presentación del cuadro de PIMS asociado a SARS-CoV2	Tipo de enfermedad
RT-PCR para SARS-CoV2	Cualitativa discreta	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptas reversa que detecta ARN de SARS-CoV2 y se realiza por medio de hisopado nasofaríngeo	Prueba de PCR realizada mediante hisopado nasofaríngeo que mide los genes Orf-1ab y proteína N del virus SARS-CoV2	Presente/ausente
Hemoglobina	Cuantitativa discreta	Proteína presente en los glóbulos rojos, cuya función principal es el transporte del oxígeno	Medición cuantitativa de hemoglobina tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias	g/dL
Plaquetas	Cuantitativa discreta	Fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo con función en la hemostasia	Medición cuantitativa de plaquetas tomadas de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias	10x3/mcL
Leucocitosis	Cuantitativa discreta	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas ejecutoras de la respuesta inmunitaria	Medición cuantitativa de leucocitos tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias	10x3/mcL
Neutrófilos Totales	Cuantitativa discreta	Leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares	Medición cuantitativa de neutrófilos totales tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias	10x3/mcL

Linfocitos totales	Cuantitativa discreta	Leucocitos que provienen de la diferenciación linfoide de las células hematopoyéticas	Medición cuantitativa de linfocitos totales tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias	10x3/mcL
Creatinina	Cuantitativa discreta	Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que se producen a una tasa constante	Medición cuantitativa de creatinina tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias	mg/dL
Nitrógeno uréico en sangre (BUN)	Cuantitativa discreta	Cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo	Medición cuantitativa del BUN tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias	mg/dL
Tiempo de protrombina (TP)	Cuantitativa discreta	Prueba de laboratorio que evalúa específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea	Medición cuantitativa del tiempo de protrombina tomada de una muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias	Segundos
Tiempo parcial de tromboplastina	Cuantitativa discreta	Prueba de laboratorio que evalúa específicamente la vía intrínseca y de la vía final de la coagulación sanguínea	Medición cuantitativa del tiempo parcial de tromboplastina tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias	Segundos
Fibrinógeno	Cuantitativa discreta	Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina, que participa en la formación de los coágulos	Medición de las concentraciones sanguíneas de fibrinógeno tomado al ingreso del paciente a urgencias	mg/dL
Dímero D (DD)	Cuantitativa discreta	Proteína de degradación de la fibrina, contiene dos fragmentos D de fibrina entrecruzados	Medición de las concentraciones sanguíneas de dímero D tomado al ingreso del paciente a urgencias	ng/mL
Ferritina	Cuantitativa discreta	Complejo proteico globular encargada del almacenamiento del hierro	Medición de las concentraciones sanguíneas de ferrita tomado al ingreso del paciente a urgencias	mcg/dL
Proteína C reactiva (PCR)	Cuantitativa discreta	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación. Se usa como marcador de la inflamación	Medición de las concentraciones sanguíneas de proteína C reactiva tomado a ingreso del paciente a urgencias	mg/dL

Creatinfosfokinasa (CPK)	Cuantitativa discreta	Isoenzima que se encuentra en el tejido cardiaco, se encarga de canalizar la fosforilación de la creatina para producir fosfocreatina. Sus valores aumentan ante el daño cardiaco.	Medición de las concentraciones sanguíneas de creatin fosfokinasa tomado al ingreso del paciente a urgencias	U/L
Procalcitonina (PCT)	Cuantitativa discreta	Péptido de 116 aminoácidos, que se ve incrementada en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, especialmente en la sepsis	Medición de las concentraciones sanguíneas de procalcitonina tomado al ingreso del paciente a urgencias	ng/mL
Aspartato transaminasa (AST)	Cuantitativa discreta	Enzimas hepáticas encargada de catalizar reacciones. Se encuentra en cantidades elevadas en el caso de daño a nivel hepático	Medición de las concentraciones sanguíneas de aspartato transaminasa tomado al ingreso del paciente a urgencias	ng/mL
Alanina transaminasa (ALT)	Cuantitativa discreta	Enzima perteneciente al grupo de las transaminasas, su elevación indica lesión hepática por destrucción de los hepatocitos	Medición de las concentraciones sanguíneas de alanina transaminasa tomado al ingreso del paciente a urgencias	ng/mL
Bilirrubina total (BT)	Cuantitativa discreta	Suma de bilirrubina directa y bilirrubina indirecta	Medición de las concentraciones sanguíneas de bilirrubina total tomada al ingreso del paciente a urgencias	mg/dL
Bilirrubina directa (BD)	Cuantitativa discreta	Bilirrubina que se encuentra unida con ácido glucorónico para ser acumulada en la vesícula biliar	Medición de las concentraciones sanguíneas de bilirrubina directa tomada al ingreso del paciente a urgencias	mg/dL
Bilirrubina Indirecta (BI)	Cuantitativa discreta	Se encuentra unida a la albúmina, ya que no se ha unido al ácido glucorónico en el hígado para su eliminación	Medición de las concentraciones sanguíneas de bilirrubina indirecta tomada al ingreso del paciente a urgencias	mg/dL
Deshidrogenasa láctica (DHL)	Cuantitativa discreta	Enzima catalizador que se encuentra en hígado, corazón, riñón, músculos, glóbulos rojos y participa en el metabolismo energético anaerobio	Medición de las concentraciones sanguíneas de deshidrogenasa láctica tomada al ingreso del paciente a urgencias	U/L

Albúmina	Cuantitativa discreta	Proteína sintetizada por el hígado y de las más abundantes en el ser humano. Supone un 54% de las proteínas plasmáticas	Medición de las concentraciones sanguíneas de albúmina tomada al ingreso del paciente a urgencias	g/dL
Sodio (Na)	Cuantitativa discreta	Catión con función del metabolismo celular, como transmisión de impulsos nerviosos, mantener el volumen y osmolaridad y contracción muscular	Medición de las concentraciones sanguíneas de sodio tomado al ingreso del paciente a urgencias	mmol/L
Potasio	Cuantitativa discreta	Catión involucrado en el mantenimiento del equilibrio osmótico entre las células y el líquido intersticial	Medición de las concentraciones sanguíneas de potasio tomada al ingreso del paciente a urgencias	mmol/L
Cloro (Cl)	Cuantitativa discreta	Ion negativo del líquido extracelular y su función primordial es mantener la neutralidad eléctrica	Medición de las concentraciones sanguíneas de cloro tomado al ingreso del paciente a urgencias	mmol/L
Calcio (Ca)	Cuantitativa discreta	Ion que se encuentra principalmente precipitado en el esqueleto, actúa como cofactor del metabolismo del glucógeno	Medición de las concentraciones sanguíneas de calcio tomado al ingreso del paciente a urgencias	mmol/L
Magnesio (Mg)	Cuantitativa discreta	Elemento presente en los huesos en el ser humano, sus iones desempeñan actividad como coenzima	Medición de las concentraciones sanguíneas de magnesio tomado al ingreso del paciente a urgencias	mmol/L
Fósforo (P)	Cuantitativa discreta	Electrolito encargado de almacenar y transportar energía mediante la denomina trifosfato	Medición de las concentraciones sanguíneas de fósforo tomado al ingreso del paciente a urgencias	mmol/L
Troponinas	Cuantitativa discreta	Proteína globular presente en el sarcoplasma de las fibras del músculo estriado, es decir músculo cardiaco y esquelético	Medición de las concentraciones sanguíneas de troponinas tomada al ingreso del paciente a urgencias	pg/mL
Péptido natriurético B (Pro BNP)	Cuantitativa discreta	Polipéptido secretado por los ventrículos cardiacos en respuesta a un alargamiento excesivo de las células del músculo cardiaco	Medición de las concentraciones sanguíneas de péptico natriurético B tomada al ingreso del paciente a urgencias	pg/mL

Fiebre	Cualitativa dicotómica	Elevación de la temperatura por arriba de la variación diaria normal (>38°C)	Presencia de temperatura axilar u oral mayor a 38°C tomada con termómetro digital al ingreso y durante la estancia del paciente en urgencias	si/no
Hepatomegalia	Cualitativa dicotómica	Agrandamiento del hígado por encima de su tamaño normal	Medición del tamaño de la glándula hepática al ingreso al servicio de urgencias	si/no
Esplenomegalia	Cualitativa dicotómica	Agrandamiento del bazo por encima de su tamaño normal	Medición del tamaño del bazo a su ingreso al servicio de urgencias	si/no
Triglicéridos	Cuantitativa discreta	Ester derivado de glicerol con 3 ácidos grasos, que son los principales constituyentes de la grasa corporal	Medición de las concentraciones sanguíneas de triglicéridos del paciente a su ingreso en urgencias	mg/dL
H-SCORE	Cuantitativa discreta	Sistema de puntuación que ofrece una estimación de la probabilidad diagnóstica de HLH	Determinación de la puntuación a su ingreso en urgencias	Porcentaje
Choque	Cualitativa dicotómica	Síndrome grave derivado del fracaso del sistema cardiovascular par satisfacer las necesidades mínimas de perfusión y oxigenación de los tejidos	Determinación de la presencia o ausencia de choque en el paciente a su ingreso a urgencias	si/no
Sepsis	Cualitativa dicotómica	Presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica asociados a un foco infeccioso o sospecha de este	Determinación de la presencia o ausencia de sepsis en el paciente a su ingreso a urgencias	si/no
Aminas	Cualitativa dicotómica	Grupo de compuestos que poseen en su estructura el grupo catecol	Determinación de la necesidad de administración de minas vasoactivas en el paciente a su ingreso a urgencias	si/no
Intubación	Cualitativa dicotómica	Técnica que consiste en introducir en la traquea un tubo cuyo extremo superior sale por la boca con el fin de permitir la ventilación	Determinación de la necesidad de intubación orotraqueal en el paciente a su ingreso a urgencias	si/no

Gamaglobulina	Cualitativa dicotómica	Fracción del plasma sanguíneo que contiene los anticuerpos	Determinación de la necesidad de administración de inmunoglobulina al paciente a su ingreso a urgencias	si/no
Lactato	Cuantitativa discreta	Producto intermediario en el metabolismo de los carbohidratos y del metabolismo no esencial de los aminoácidos	Medición de las concentraciones sanguíneas de lactato del paciente a su ingreso a urgencias	mmol/L

RESULTADOS

Tabla 1. Características generales.

		N=22	Porcentaje
Sexo	Femenino	11	50%
	Masculino	11	50%
Edad	(media + desviación estándar)	8.73 ± 5.7	

Tabla 2. Tabla de frecuencias y proporciones de comorbilidades en asociación con diagnóstico de choque séptico y HLH.

	Choque séptico		HLH	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
LLA	10	52.6%	3	60%
LMA	2	10.5%	0	0%
DRESS	1	5.3%	0	0%
LES	1	5.3%	0	0%
Miocardopatía	1	5.3%	0	0%
Neumonía	1	5.3%	0	0%
Previo sano	1	5.3%	2	40%
Esclerosis tuberosa	1	5.3%	0	0%
Nefroblastoma	1	5.3%	0	0%
<small>Leucemia linfoblástica aguda (LLA), Leucemia mieloblástica aguda (LMA), Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH). Asociación de comorbilidades con el diagnóstico de choque séptico y linfohistiocitosis hemofagocítica.</small>				

Se realizó una asociación entre el diagnóstico de choque séptico y el diagnóstico de HLH con la prueba de chi-cuadrada de Pearson $p < 0.05$ sin encontrar asociación entre estos dos. Posteriormente, se realizó un análisis de los puntajes del H-SCORE en asociación

con el diagnóstico de choque séptico por una prueba no paramétrica con U de Mann-Whitney con una asociación significativa con una $p < 0.05$.

DISCUSIÓN

El HLH es un síndrome clínico que ocasiona falla orgánica múltiple. El mecanismo fisiopatológico es una regulación descontrolada en las vías inmunológicas e inflamatorias. En algunos pacientes el desencadenante es la inhabilidad de controlar procesos infecciosos causando niveles altos de citocinas, a esto se le conoce como “tormenta de citocinas” que de última instancia ocasiona HLH.

Existen obstáculos en el diagnóstico de este padecimiento ya que los criterios clínicos no son específicos por lo que es poca su sospecha en pacientes con choque séptico y falla orgánica múltiple.

En nuestro estudio se analizaron 24 pacientes con diagnóstico de sepsis y que en algún momento desarrollaron choque sépticos o HLH. Se descartó 1 paciente ya que no cumplía con el criterio de sepsis y se integró el diagnóstico de hepatitis de etiología indeterminada, no obstante, el paciente presentó un H-SCORE con un puntaje alto que reflejaba una probabilidad alta de presentar HLH, como ya se comentó previamente, el diagnóstico de HLH y falla hepática de etiología inespecífica es difícil, ya que estos se manifiestan con las mismas características, pero tenemos que tener en cuenta que a pesar de esto siempre se debe excluir el diagnóstico de HLH. Los pacientes que cumplieron con el diagnóstico de sepsis y que en algún momento desarrollaron choque séptico y síndrome hemofagocítico nos hacen reflexionar sobre la importancia de la sospecha diagnóstica en aquellos pacientes que se encuentran con choque séptico y que presentan una evolución desfavorable a pesar del tratamiento instaurado de manera correcta. De los pacientes que presentaron un H-SCORE alto sugestivo de diagnóstico de HLH únicamente 2 de ellos recibieron manejo para este.

El H-SCORE fue la primer herramienta desarrollada y validada específicamente para el diagnóstico de HLH. Este Score consta de 9 variables clínicas, bioquímicas y citológicas, las cuales tienen una adecuada distribución de la puntuación

asignada. Es de gran importancia el desarrollo de esta herramienta ya que anteriormente el diagnóstico de HLH era difícil de distinguir entre entidades como sepsis grave, choque séptico y falla orgánica múltiple y durante mucho tiempo se mantuvo esta situación, por lo que el desarrollo de una herramienta que predice la probabilidad que un paciente presente HLH constituye un gran avance para esta patología. HLH se considera una entidad rara, no obstante, es una entidad que frecuentemente se encuentra infradiagnosticada. Entre los médicos que no están familiarizados con esta entidad consideran que la observación de hemofagocitos en el aspirado de médula ósea o en algún otro órgano es el estándar de oro para el diagnóstico, pero no es un hallazgo frecuente y su ausencia no descarta el diagnóstico y por lo tanto no se consideran el estándar de oro para el diagnóstico. Por lo que, el H-SCORE es una herramienta muy útil para estos pacientes.

CONCLUSIÓN

En conclusión los pacientes con choque séptico con una evolución tórpida al tratamiento instaurado y con un H-SCORE alto deben ser estudiados en búsqueda de HLH. La experiencia de un solo centro no se puede considerar como la regla en todos estos pacientes, aunque puede ser considerado como el inicio para pensar en la presencia de HLH en aquellos pacientes con choque séptico y una mala evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Machowicz R., Janna G., Wiktor-Jedrzejczak W. **Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis.** Clinical reviews in oncology/hematology. 2017. 114. 1-12.
2. Otrock ZK, Daver N, Eby CS. **Diagnostic challenges of hemophagocytic lymphohistiocytosis.** Clinical Lymphoma, Myeloma & leukemia, 2017; 17 (1). 105-111.
3. Canna SW, Marsh RA. **Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis.** Journal of the American Society Of Hematology. 2020; 135(16): 1332-1343.
4. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et. Al. **Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North America Consortium for Histiocytosis (NACHO).** Pediatr Blood Cancer. 2019; 66 (11): 1-23.
5. Singer M. Et. Al. **The Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3).** Clinical Review & education. 2016;315(8):801-810.
6. Evans L. Et. Al. **Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021.** Journals intensive care medicine 2021.
7. Goldstein B. Et. Al. **International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics.** Pediatric critical care medicine. 2005; 6(1). 2-8.
8. Xu XJ., Tang YM. **Dilemmas in diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children.** World journal of pediatrics. 2019.
9. Halacli B. En. Al. **Investigation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in severe sepsis patients .** J criterios Care. 2016;35:85-90.
10. Fardet L, Galician L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, Et. Al. **Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome.** Arthritis Rheumatol. 2014;66:2613-20.
11. Zahorí XX, Lían HY, Et. Al. **Significance of serum ferritin level in hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosis.** Int J Lab Hematol. 2019;1-6.
12. Debaugniers F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, Et. Al. **Performances of the HScore for diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients.** Am J Clin Phatol. 2016; 145: 862-70.

Actividad	Mayo 2021	Junio 2021	Sept 2021	Nov 2021	Nov 2021	Marzo 2022	Mayo 2022	Junio 2022
Selección entrega de tema de tesis	X							
Búsqueda de bibliografía		X						
Marco teórico, antecedentes, objetivos			X	X				
Revisión de expedientes				X	X	X	X	
Captura de información				X	X	X	X	
Cumplimiento de metas							X	
Análisis de resultados							X	
Escritura de tesis							X	
Entrega de tesis								X

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES