



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Comparación de H-score vs Criterios
HLH- 2004 para el diagnóstico de
Linfohistiocitosis Hemofagocítica en
pacientes pediátricos en estado
crítico.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

MEDICINA CRITICA PEDIATRICA

P R E S E N T A :

Dra. Flores Garcia Beatriz Ariana

TUTOR:

Dr. Héctor Antonio Carrillo 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.

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

Director de Enseñanza y Desarrollo Académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez

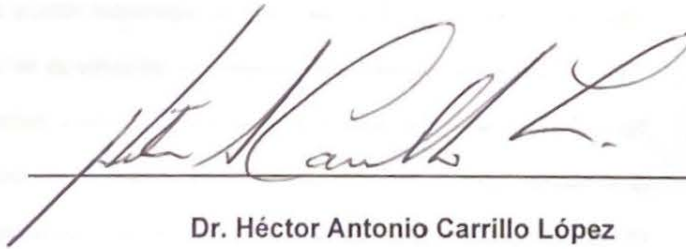


Dr. Adrián Chávez López

Profesor Titular del Curso Universitario

Jefe del Departamento de Medicina Crítica

Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Héctor Antonio Carrillo López

Asesor de Tesis

Asesor metodológico

Adscrito del Departamento de Medicina Crítica Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Índice	Página
Agradecimientos y dedicatoria-----	2
Resumen -----	3
Glosario-----	4
I. Marco teórico -----	5
1.1 Definición	
1.2 Antecedentes históricos	
1.3 Etiología	
1.4 Epidemiología	
1.5 Fisiopatología	
1.6 Clasificación de síndrome hemofagocítico	
1.7 Diagnóstico	
1.8 Diagnóstico diferencial	
1.9 Tratamiento	
1.10 Pronóstico	
II. Antecedente uso de las escalas -----	28
III. Planteamiento del problema -----	30
1.1 Problema General	
1.2 Problemas Específicos	
IV.Pregunta de investigación -----	30
V Justificación -----	31
VI. Hipótesis-----	32
VII. Objetivos -----	32
1.1 Objetivos Generales	
1.2 Objetivos específicos	
VIII. Métodos -----	33
IX Plan de análisis estadístico -----	36
X Descripción de variables -----	36
XI. Resultados -----	37
XII Discusión -----	42
XIII Conclusión -----	51
XIV Cronograma de actividades -----	52
XV Referencias bibliográficas-----	53
XVI Limitaciones del estudio -----	57
XVII Anexos -----	58

*A mis padres y hermanos,
por sus incontables sacrificios y apoyo incondicional para el logro de mis metas.*

*A mis sobrinos que hacen
que mi cuento sea una realidad y valga la pena*

*A mis tutores de tesis,
por compartir este proyecto con tanta dedicación y su sabia orientación.*

*A mis compañeros de residencia,
por llenar estos dos años de diversiones y buenos momentos*

*A mis profesores,
no sólo por compartir sus conocimientos y experiencias sino también por
ser ejemplo de vocación sincera hacia nuestra profesión, de práctica ética
y de respeto sagrado a la vida humana.*

INTRODUCCIÓN: La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), también conocida como síndrome hemofagocítico, es una entidad clínica provocada por una respuesta inadecuada del sistema inmunológico, misma que da lugar a una reacción inflamatoria exagerada, que es causa y a la vez efecto de una activación desregulada de varias estirpes celulares con actividad pro-inflamatoria con liberación exagerada de citocinas, responsable del cuadro clínico descrito por primera vez en 1939. El término hemofagocitosis describe los hallazgos característicos de macrófagos activados que incorporan eritrocitos, leucocitos y plaquetas. El diagnóstico se ha basado en las últimas décadas en los criterios establecidos por la Sociedad del Histiocito desde el 2004 (criterios HLH-2004), diseñados por hematólogos, sobre todo para la detección de las formas primarias de esta enfermedad. En forma reciente se han propuesto otros criterios, entre los que resalta el Puntaje H o H-SCORE. Ambos grupos de criterios diagnósticos toman en cuenta aspectos clínicos, de laboratorio y los hallazgos morfológicos en médula ósea. Sin embargo, es escasa la información sobre el uso de ambos grupos de criterios diagnósticos en el paciente crítico pediátrico. **JUSTIFICACION:** En la actualidad la evidencia sobre los beneficios del uso de ambas escalas se basa en reportes con pacientes no críticamente enfermos, sin embargo, se desconoce si existe una adecuada sensibilidad o especificidad en el paciente crítico tomando en cuenta que es un diagnóstico casi fatal cuyo manejo y eventual pronóstico se benefician de un diagnóstico oportuno. **OBJETIVO:** Comparar la sensibilidad y especificidad de los criterios HLH-2004 vs H-Score en el paciente pediátrico en estado crítico. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo con pacientes ingresados en la UCI, entre los años 2015- 2022, con diagnóstico de HLH; se revisaron las historias clínicas de los pacientes, valorando los niveles de hemoglobina, leucocitos, ferritina, triglicéridos, colesterol, plaquetas, AST, presencia de hepatomegalia y/o esplenomegalia, hemofagocitos en aspirado de médula ósea, fiebre. Con la información obtenida, se construyeron tanto los criterios HLH 2004 como el H-Score. Se utilizaron paquetes estadísticos (SPSS v.20) para valorar la sensibilidad o especificidad de ambas escalas y para determinar cuál de ellas proporciona la mayor precisión diagnóstica. Lo anterior con el fin de realizar un diagnóstico de HLH lo más tempranamente posible en pacientes críticamente enfermos. **VARIABLES A ESTUDIAR** Pacientes pediátricos del HIMFG entre 1 año a los 16 años, con sospecha de diagnóstico de HLH, que cuenten con la información a valorar en la historia clínica (niveles de ferritina, biometría hemática, tiempos de coagulación, triglicéridos, colesterol, presencia o no de inmunosupresión, fiebre mayor de 3 días, hepato-esplenomegalia). **LIMITACIONES DEL ESTUDIO:** Se trata de un estudio retrospectivo, por lo que hay que considerar el riesgo de formación incompleta del expediente clínico. Otra limitante, es que el HLH es de hecho un diagnóstico de exclusión, por lo que es posible confundirlo con otras patologías pediátricas. Este estudio es importante, ya que ninguno de los dos grupos de criterios diagnósticos fueron originalmente diseñados para pacientes pediátricos, menos aún en estado crítico. **CONCLUSIONES** Se demostró que al comparar los criterios HLH-2004 vs H-score el H-score es mas sensible para detectar a pacientes..

Glosario

Abreviatura

HLH Linfocitosis hemofagocítica

SH Síndrome hemofagocítico

SAM Síndrome de Activación Macrófago

LES Lupus Eritematoso Sistémico

ARJ Artritis Reumatoide Juvenil

IFN Interferón

IL Interleucinas

TNF Factor de necrosis tumoral

VEB Virus de Epstein Baar

CMV Citomegalovirus

SDOM Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple

HLHF Linfocitosis hemofagocítica familiar

BTK Proteína tirosina-cinasa de Bruton

CD Células citotóxicas

CRS Síndrome de Liberación de Citocinas

MAHS síndrome hemofagocítico secundaria a enfermedad maligna

SNC Sistema nervioso central

LCR Líquido Cefalorraquídeo

TPH Trasplante de progenitores hematopoyéticos

sHLH Síndrome hemofagocítico secundario

IVIGG Inmunoglobulina intravenosa

VNI Ventilación mecánica no invasiva

VM Ventilación mecánica

I. MARCO TEORICO

1.1. Definición

En condiciones de salud, la hemofagocitosis es un proceso fisiológico que forma parte del mecanismo de la apoptosis y que no impacta en el equilibrio entre producción y destrucción celular. En algunas situaciones patológicas este fenómeno puede presentarse en forma exagerada y condicionar pancitopenia (1). Cuando esto ocurre se expresa clínicamente como un **síndrome hemofagocítico (SH)**, también conocido como **linfocitosis hemofagocítica (HLH)**, provocado por una respuesta inadecuada del sistema inmunológico a un desencadenante, sea infeccioso, neoplásico, reumatológico o metabólico, dando lugar a una reacción inflamatoria exagerada (2) Esta respuesta inmune altamente activada causa una liberación descontrolada de citocinas, responsable del cuadro clínico (3).

La HLH es el síndrome clínico que se asocia a diversos cuadros clínicos que tienen en común la hiperinflamación. Tanto desde el punto de vista clínico como del inmunohematológico, puede asociarse choque séptico, sepsis grave, síndrome de activación macrófaga (SAM) o macrophage activation syndrome -MAS en inglés) de enfermedades reumatológicas como LES y ARJ, choque tóxico, síndrome urémico hemolítico atípico, etc. todos ellos asociados a desregulación de la respuesta inmunoinflamatoria que conduce a hiperinflamación, y que por tanto pueden cursar en un momento dado con un cuadro de HLH.

Este síndrome hiperinflamatorio está asociado a una alta tasa de mortalidad, ya que causa la activación macrófaga y células T citotóxicas/supresoras con una extensa producción de citocinas proinflamatorias, en particular interferón γ (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que dan como resultado a macrófagos hiperactivos que comienzan a fagocitar en forma indebida a células de la serie roja, a plaquetas y eventualmente a otras células de la serie blanca (1,3). Los signos clínicos son fiebre prolongada, citopenias agudas inexplicables, hiperferritinemia, hepatomegalia y/o esplenomegalia, y falta de respuesta al tratamiento infectológico.

La disfunción multiorgánica es el resultado de la tormenta de citocinas con activación de los macrófagos y células T que se infiltran en los tejidos linfoides y no linfoides. Existen dos principales formas de síndrome hemofagocítico:

1. Forma primaria o hereditaria, que se presenta desde edades tempranas
2. Forma secundaria o reactiva, que puede presentarse en cualquier etapa de la vida, en respuesta o en asociación a la presencia de infecciones virales (VEB, CMV, parvovirus B19), bacterianas y micóticas (choques séptico y tóxico), diversas malignidades, en especial hemato-oncológicas, y diversos padecimientos autoinmunes, principalmente en el contexto de inmunosupresión subyacente. Esta forma es mucho más frecuente que la forma primaria. (3)

1.2 Antecedentes históricos

El SH fue descrito por primera vez en 1939 con el nombre de reticulosis medular histiocítica por Scott y Robb-Smith, como una condición caracterizada por fiebre, linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia y en estados finales por ictericia, púrpura, anemia, leucopenia y pancitopenia con proliferación sistémica de histiocitos con fagocitosis de eritrocitos en la médula ósea (3, 4). En el año de 1952, Farquhar y Claireaux identificaron la forma familiar de SH (denominada HLH o HLHF), al describir el cuadro por primera vez en una familia con dos hermanos afectados. (5) En el año de 1966, Rappaport, añadió el término histiocitosis maligna para la enfermedad neoplásica caracterizada por una proliferación sistémica, progresiva e invasiva de histiocitos atípicos y de sus precursores, usualmente fatal. Fue hasta 1979 que Risdall y colaboradores presentaron su artículo sobre síndrome hemofagocítico asociado a infección por virus, en el que enfatizaron que la proliferación histiocítica puede imitar clínica y morfológicamente a la histiocitosis maligna. (6,7)

En 1988, Suster y colegas revisaron la histología de la médula ósea, ganglios linfáticos y el bazo de 230 autopsias consecutivas de niños en la unidad de cuidados intensivos e identificaron casos de hiperplasia histiocítica con hemofagocitosis (8). Ellos informaron

SH moderado a severo en 102 de 230 muestras de médula ósea (44%), 79 de 191 de ganglios linfáticos (41%), y 16 de 209 biopsias de bazo (8%). Hubo una fuerte relación en aquellos pacientes que se transfundieron en más de 5 ocasiones, en los que el riesgo de tener SH fue de 60 veces más, en comparación con los pacientes que no recibieron transfusiones. Strauss y colegas evaluaron 107 autopsias consecutivas de pacientes de la unidad de terapia intensiva y encontró SH de leve a grave en 69 (65 %). De manera similar, los autores encontraron que SH estaba asociado con sepsis y múltiples transfusiones. Se encontró que en los pacientes con SH, el fallecimiento no se relacionó a causas cardiovasculares (SH 32% versus no SH 74%) sino que las muertes se relacionaron a síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM): (SH 39% versus no SH 18%), con un patrón característico de disfunción orgánica múltiple representado por el incremento de la bilirrubinas, enzimas hepáticas y coagulación intravascular diseminada, de ahí la importancia de un diagnóstico oportuno. Pacientes con SH también demostraron requerir mayor apoyo aminérgico, ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal. (9)

Con base en los hallazgos anteriores y otros estudios similares, el SH se comenzó a describir como un desorden que podía presentarse de forma hereditaria por alteraciones genéticas (primario) o bien asociado a infecciones virales, infecciones por hongos, bacterias o parásitos (en particular, leishmaniasis), enfermedades malignas o autoinmunes. Las infecciones, particularmente por el virus Epstein-Barr (VEB) son un desencadenante común, tanto en SH primario como secundario (10)

De acuerdo con el criterio diagnóstico propuesto por la Sociedad del Histiocito en 2004 el síndrome se identifica cuando un paciente presenta alteraciones moleculares genéticas específicas o cuando el paciente presenta cuando menos *cinco de ocho criterios clínicos y de laboratorio*. Su diagnóstico preciso y tratamiento oportunos son muy importantes, ya que el desarrollo de este síndrome en cualquier paciente se relaciona a una alta mortalidad. Dada la gravedad del SH, existe, por un lado, la tendencia a sobrediagnosticarlo y, por otro su desconocimiento determina que no se

diagnostique oportunamente (subdiagnóstico). Ambos fenómenos tienen un impacto negativo sobre el costo, la calidad y la eficiencia de la atención médica pediátrica. (12)

1.3 Etiología

La etiología es desconocida, pero se relaciona con anomalías en la inmunorregulación, mismas que contribuyen al descontrol y respuesta exagerada del sistema inmune. El factor primario involucrado en la etiología del síndrome hemofagocítico es de tipo genético, autosómico recesivo, que es responsable de la linfocitosis familiar. De forma secundaria, el síndrome hemofagocítico se produce por la presencia de neoplasias, como los linfomas, leucemias, síndromes mielodisplásicos, carcinomas y tumores de células germinales, por infecciones de agentes con ciclo replicativo intracelular, y bacterianas sistémicas, incluyendo la tuberculosis miliar, brucelosis y tifoidea, *Haemophilus*, *Serratia* y *Legionella*. Las infecciones virales, por ejemplo, la enfermedad por Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela zoster, herpes simple, sarampión, arbovirus, herpes virus, adenovirus, parvovirus y dengue y fúngicas, donde *Candida* e histoplasma son las más representativas, parasitarias como la leishmaniasis y toxoplasmosis. En muchos casos se ha demostrado una inmunodeficiencia subyacente; por ello se propone que el déficit de inmunidad celular específica ocasionaría, ante un estímulo antigénico intenso, la proliferación y activación histiocítica como sistema compensador (13,14). Cuando se observa al SH dentro del contexto de enfermedades reumatológicas como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo y otras, se le denomina por lo general como SAM. El SH se ha observado en el marco de supresión inmune después del trasplante, incluyendo riñón, hígado y trasplante hematopoyético. Otros casos reportados han ocurrido después de períodos prolongados de nutrición parental total que incluyen lípidos solubles, en cuyo caso se conoce como síndrome de sobrecarga de grasa.

Las infecciones parecen ser el factor desencadenante más común y entre los agentes infecciosos más frecuentes que pueden producirlo se encuentran:

VIRUS: virus de Epstein Barr (VEB), citomegalovirus, virus influenza, diversos virus herpes, adenovirus, parvovirus B19, enterovirus, virus de la hepatitis A, B y C, rubeola, sarampión, parotiditis, VIH, dengue, coronavirus, entre otros. En la enfermedad de Castleman asociada a herpes, aunque el causante en sí es el virus, se desconoce el desencadenante inicial de la hiperproducción de IL-6 tanto vírica como del paciente en un sistema inmune ya de por sí deteriorado. (14) En cuanto a la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática (iMCD, idiopathic Multicentric Castleman Disease) aunque la causa inicial que desencadena una hiperproducción también de IL6 es desconocida, de ahí el nombre de idiopática, se especula que pueda tener algo que ver un agente infeccioso o una enfermedad autoinmune todavía no descrita. (15, 16) En la infección por el virus SARS-CoV-2 se ha descrito una asociación con la proteína tirosinasa de Bruton (siglas en inglés BTK), implicada en la maduración de los linfocitos B, así como en la activación de los mastocitos. Un déficit de esta tirosina genera una agammaglobulinemia, mientras que su activación excesiva aumentaría la concentración de mastocitos activos, lo cual puede ser el desencadenante del Síndrome de Liberación de Citocinas o CRS (siglas de *Cytokine Release Syndrome*), en el caso de los pacientes COVID-19. Está también demostrado que la proteína *spike* (S) y la proteína de la nucleocapside (N) son las principales dianas de la inmunidad humoral en el virus Sars-CoV-2. En infecciones previas por coronavirus como la infección por SARS-CoV, se describió que la proteína N podía inducir la liberación de IL-6. (17, 18)

BACTERIAS: *Staphylococcus aureus*, *Campylobacter*, *Fusobacterium*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Rickettsia*, *Brucella*, *Ehrlichia*, *Borrelia burgdorferi*. *Mycobacterium tuberculosis* o *Mycobacterium kansasii*, entre otros. Ciertas bacterias, incluidas las especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus aureus* son capaces de producir superantígenos, los cuales pueden entrelazar los receptores de las células T con el complejo mayor de histocompatibilidad.

Esto conduce a la activación policlonal de las células T con la consiguiente producción masiva de citocinas, y un síndrome de shock tóxico. Los superantígenos son potentes agentes mitógenos para las células T, de modo que los superantígenos bacterianos en concentraciones muy bajas, menores de 0,1 pg/ml, ya pueden estimular a las células T de forma descontrolada y generar shock tóxico. (19)

HONGOS: *Candida*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, *Histoplasma*, *Aspergillus*, *Fusarium*, entre otros. (16)

PARÁSITOS: *Plasmodium falciparum* o *vivax*, *Toxoplasma*, *Babesia*, *Strongyloides* o *Leishmania*, entre otros.

El CRS también puede ser desencadenado por tratamientos oncológicos como la lenalidomida, oxaliplatino o el tratamiento CAR-T, así como anticuerpos monoclonales como rituximab (anti-CD20), obinutuzumab (anti-CD20), brentuximab (anti-CD30), dacetuzumab (anti-CD40), alemtuzumab (anti-CD52), nivolumab (anti-PD1). A su vez puede ocurrir tras otras terapias inmunomoduladoras como el OKT3 (un anticuerpo monoclonal frente a CD3), globulina anti-timocítica (ATG) o TGN1412 (anticuerpo agonista para CD28). (20)

Por último, el SH ha sido relacionado con enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR), artritis idiopática juvenil (AIJ), enfermedad de Still del adulto, enfermedad de Kawasaki, espondiloartropatías seronegativas o LES. En general, tal como se describe anteriormente, al HLH asociado a cualquiera de estas enfermedades se le conoce como SAM (Síndrome de activación de macrófagos). Aunque todavía se desconoce tanto la causa de muchas de estas enfermedades como la desencadenante del SAM, se han considerado y descrito ciertos factores genéticos predisponentes, además de determinados factores desencadenantes tales como infecciones o algunos tratamientos, entre los cuales destacan la azatioprina y los AINEs, incluyendo a la aspirina. (21)

1.4 Epidemiología

No se conoce precisamente la incidencia de este padecimiento en la edad pediátrica, pero se ha reportado que se presenta en un rango de edad desde los recién nacidos hasta los 18 años y la incidencia varía dependiendo de las características de la población y el medio ambiente. (22) Esta enfermedad también puede presentarse en adultos y ancianos, sin predominio de sexo. Un estudio que se refiere a población pediátrica es el publicado por Ost y colaboradores en Suecia, donde la incidencia anual es de 1.2 casos de hemofagocitosis familiar por millón de niños, aunque solo 1 de cada 3 pacientes se diagnostica antes de su fallecimiento, por la cual, la verdadera incidencia del síndrome puede ser más elevada (23). El síndrome hemofagocítico familiar, se diagnostica comúnmente durante el primer año de vida, la incidencia en niños menores a un año es 1.1 por cada 100,000 con un promedio de inicio de 5.1 meses (24). Sólo en menos del 20% de los casos la causa del síndrome hemofagocítico es secundaria a enfermedad maligna (MAHS). En 2013 Mehta y Smith reportaron que el 60% de los casos con MAHS se asocia a linfoma de no Hodgking (principalmente de células T), seguido de otras neoplasias malignas, tales como leucemias agudas, células de Langerhans, histiocitosis y sarcoma histiocítico. se encuentra con mayor frecuencia como una complicación de la artritis idiopática juvenil sistémica (sJIA). (22) El MAS ha sido encontrado en al menos 7-13% de pacientes con AIJ (25).

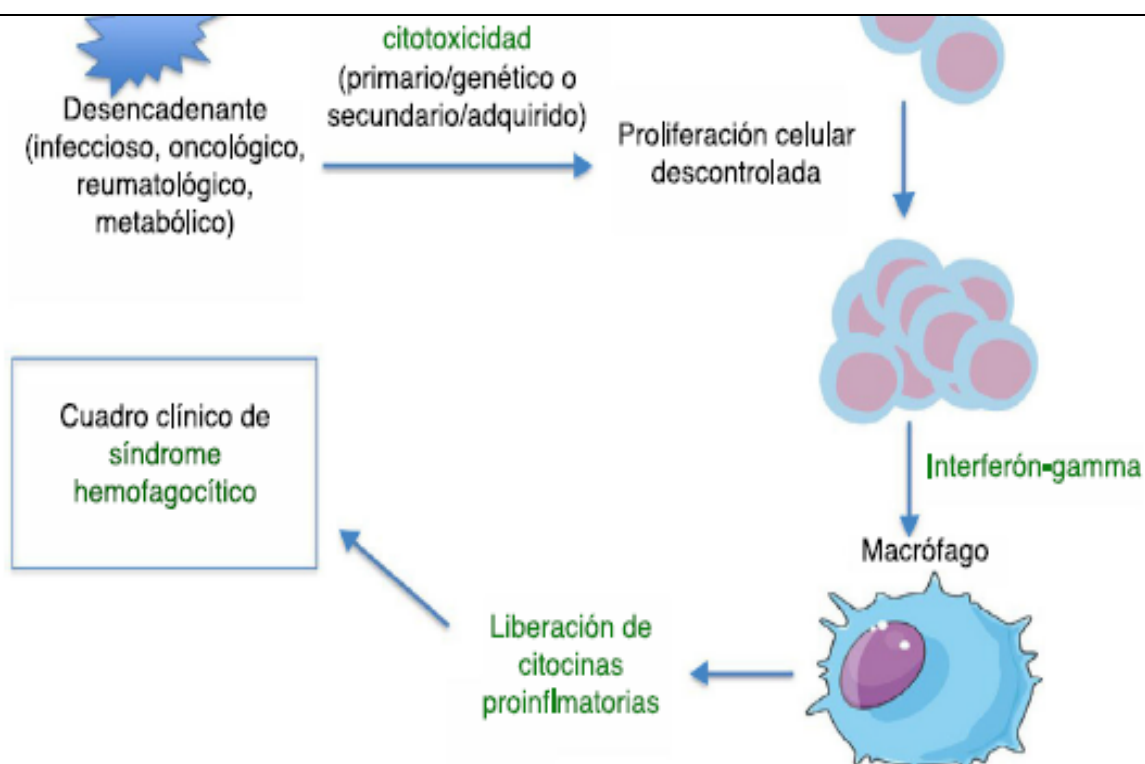
1.5. Fisiopatología

El HLH es un cuadro inflamatorio grave causado por una proliferación y activación de linfocitos y macrófagos, que secretan grandes cantidades de citocinas, ocurre particularmente en pacientes inmunosuprimidos. Este 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 inmunomoduladores. (26).

Diferentes trabajos en modelos murinos han demostrado que el defecto de la función citotóxica de linfocitos CD8+ es crucial en la fisiopatología. De forma fisiológica, la función citotóxica de las células CD8+ y NK permiten la lisis de células afectadas (infectadas, neoplásicas) a través de la exocitosis de sus gránulos citotóxicos. Estos granos contienen proteínas citolíticas (granzimas) y perforinas, proteínas que forman un poro en la membrana plasmática de la célula diana, por donde entran las granzimas para su lisis. La lisis deficiente de las células afectadas estimula la presentación antigénica por parte de células dendríticas y se perpetúa la activación linfocitaria -T. (20,26)

La activación sostenida e incontrolada de estos linfocitos, que producen grandes cantidades de interferón- 4 gamma (IFN- γ), tiene como consecuencia la activación macrófagica, que a su vez producirán hemofagocitosis y liberarán citocinas inflamatorias (TNF α , IFN- α , IL-6, IL-18, IL-12) que perpetúan la presentación antigénica y activación T (**Figura 1**), contribuyendo todo ello a las manifestaciones clínicas. Se produce un círculo vicioso inflamatorio y de citocinas liberadas. Dada la disfunción de la citotoxicidad, la función citotóxica suele evaluarse para el diagnóstico y suele estar disminuida o ausente, tanto en formas primarias como secundarias. (27) . La diferencia es que, en las formas primarias, el defecto de citotoxicidad persiste en el tiempo incluso sin síntomas clínicos de SH. La severidad se ha correlacionado con la función citotóxica residual por ello, la intensidad de los síntomas puede variar según el defecto genético, tipo de mutación, y agente secundario desencadenante.(28) Por último, en las formas de SH secundario, la fisiopatología no está bien definida. Se sabe que no todo agente infeccioso puede desencadenar un SH, ya que dicho agente debe poseer algunas características especiales. Destaca el VEB que puede interferir con la función de las células T-CD8+ a través de proteínas específicas y se producen altos niveles de citocinas, fundamentalmente IL-18, IFN γ (20,28). La característica biológica más frecuente es la disminución o ausencia de actividad citotóxica de los NK. (**Figura 2**)

Figura 1. Fisiopatología general de los síndromes hemofagocítico. Tomado de Itziar, A. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces An Pediatr. 2018; 89:2, 124.e1-124.e8 (2)



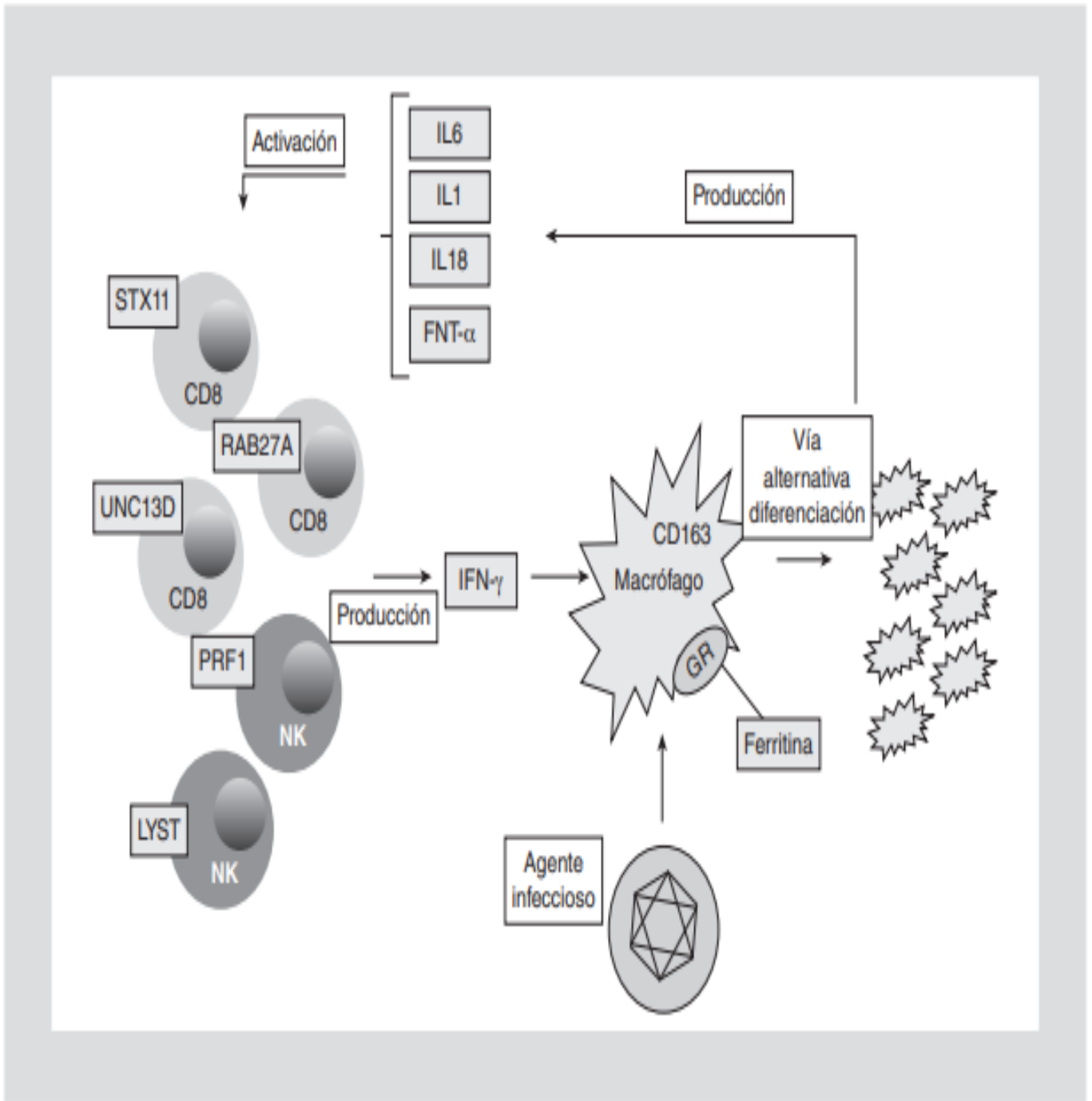


Figura 2 .- Respuesta inmune desproporcionada, desencadenada por un aumento en la producción de citosinas e interleucinas, resultado de la activación excesiva de las células T .La alteración en la regulación del sistema inmune está relacionada con defectos en la actividad citotóxica mediada por perforina, de las células TCD8 y NK. (6)

1.6 Clasificación del síndrome hemofagocítico

Como ya se mencionó, el síndrome hemofagocítico, tiene dos formas de presentación: la primaria (genética) y la secundaria (reactiva). En ausencia de una historia familiar o de pruebas genéticas confirmatorias puede ser difícil diferenciar las dos formas de presentación (26)

Las formas primarias incluyen SH familiar y síndromes de inmunodeficiencia hereditaria que se producen en los individuos con un defecto genético predisponente subyacente en la función inmune (aproximadamente el 25% de los casos). Las formas secundarias ocurren en el contexto de un desencadenante infeccioso, maligno o autoinmune. El SH que ocurre en un contexto de enfermedad reumatológica se conoce comúnmente como síndrome de activación de macrófagos (SAM). (28)

La Sociedad del Histiocito propuso en 1992 (29) una clasificación de histiocitosis y neoplasias de los linajes de células dendríticas y macrófagos, la cual clasifica los trastornos histiocíticos en 5 grupos con base en la estirpe celular predominante, de acuerdo con la revisión de 2004:

- Grupo L: histiocitosis de células de Langerhans (LCH), histiocitosis de células indeterminadas (ICH), enfermedad de Erdheim- Chester (ECD) y LCH/ECD mixtas.
- Grupo C: histiocitosis de células y mucosas de células no Langerhans.
- Grupo M: histiocitosis malignas.
- Grupo R: Enfermedad de Rosai-Dorfman y diversas histiocitosis no cutáneas, de células de Langerhans.
- Grupo H: HLH y síndrome de activación de macrófagos. Los trastornos histiocíticos del grupo H se subdividen en:
 - ❖ HLH primario.
 - ❖ • HLH secundario.
 - ❖ HLH de origen desconocido/incierto.

El SH primario representa aproximadamente el 25% de los casos pediátricos; incluye: SH asociada con defectos citotóxicos de linfocitos y a los síndromes linfoproliferativos ligados al cromosoma X. (30)

1.7 Diagnóstico

Los signos clínicos iniciales del HLH son los mismos que los de cualquier proceso infeccioso grave. Se caracteriza por fiebre elevada de curso prolongado, que asocia de forma progresiva a pancitopenia y hepatoesplenomegalia, junto con otros datos de disfunción multiorgánica como afectación hepática, pulmonar, del sistema nervioso central, etc. En ocasiones se observa síndrome de pérdida capilar e hipoalbuminemia. Como hallazgos de laboratorio podemos encontrar citopenias, coagulopatía, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hipertransaminasemia e hiperferritinemia. (20) Estos eventos conforman los criterios clínicos y de laboratorio utilizados para el diagnóstico, establecidos en 1991 y revisados en 2004. (29) El aspirado de médula ósea revela normalmente una maduración celular normal con hiper celularidad. El SH puede presentarse con síntomas neurológicos debido a la infiltración del SNC por macrófagos activados. La clínica es similar a la de un cuadro de encefalitis. En LCR encontraremos pleocitosis de mononucleares (meningitis linfocitaria) o disociación albumino citológica. La afectación del SNC empeora de forma significativa el pronóstico y puede producir secuelas permanentes. Las principales manifestaciones clínicas y su probable fisiopatología, se muestran la probable fisiopatología de cada manifestación clínica.

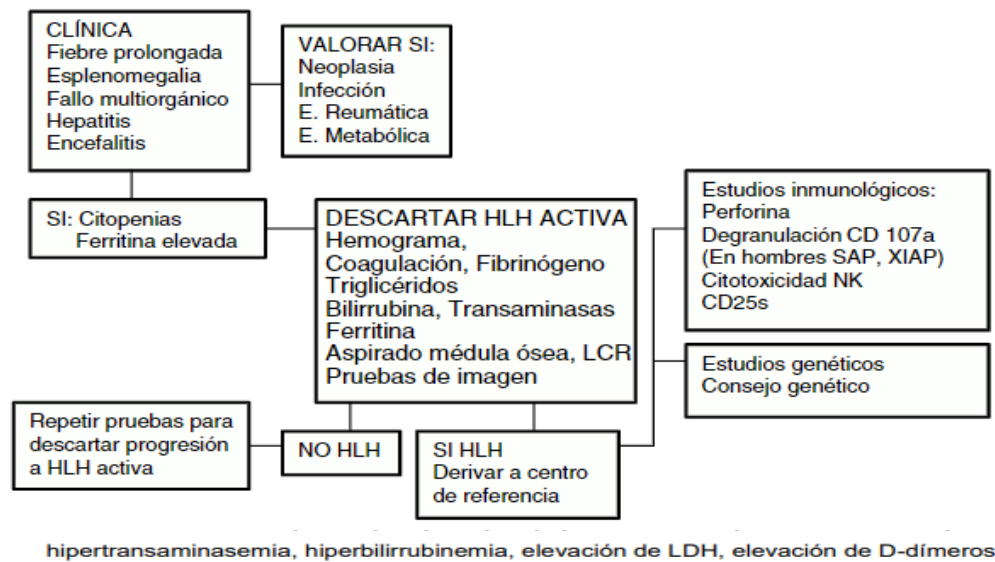


Figura 3 Ruta crítica para abordaje de síndrome hemofagocítico (27)

La dificultad del diagnóstico reside en que es difícil distinguir entre la activación macrofágica fisiológica que puede observarse en sepsis, enfermedades malignas o autoinmunes/autoinflamatorias, de la activación macrofágica patológica que define SH. En resumen, **la mala o inusual progresión de los síntomas de una enfermedad común debe orientar la sospecha de SH.** Aunque los hallazgos microbiológicos confirmen una infección, esta puede ser el desencadenante del SH que causa una disfunción multiorgánica progresiva, que no responde al tratamiento antimicrobiano habitual y que precisa una terapia específica. (27) Por ello, un diagnóstico y tratamiento oportuno podrá mejorar el pronóstico de los pacientes. La ruta de evaluación más frecuentemente utilizada se muestra en el **Figura N.3**

Los criterios diagnósticos se establecen en base a la clínica y el laboratorio establecidos por la Sociedad de hemofagocitosis. Primero se realizaron los criterios de HLH94 que fue el primer estudio de tratamiento internacional prospectivo; el diagnóstico se fijó en 5 criterios: fiebre, esplenomegalia, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, bicitopenia y hemofagocitosis. Luego fue modificado por el HLH-04 que introduce 3 criterios

adicionales, actividad de las células Natural Killer disminuida o ausente, niveles elevados de IL-2 e hiperferritinemia. Para el diagnóstico son necesarios 5 de los 8 criterios. (29)

El diagnóstico de HLH puede establecerse si se cumple uno de los 2 criterios siguientes:

- 1) Diagnóstico molecular consistente con HLH
- 2) En ausencia de diagnóstico molecular, cuando se cumplan 5 de los siguientes criterios:
 - 1) Fiebre
 - 2) Esplenomegalia
 - 3) Citopenias en sangre periférica que afecte al menos dos de los tres linajes - Hemoglobina < 9 g/dl - Neutrófilos absolutos < 1000/mm³ - Plaquetas < 100.000/mm³
 - 4) Hipertrigliceridemia (> 265 mg/dl) y/o hipofibrinogenemia (< 150 mg/dl)
 - 5) Hemofagocitosis en ganglio o bazo
 - 6) Disminución o ausencia de actividad citotóxica de células NK
 - 7) Hiperferritinemia > 500 mg/dl
 - 8) Elevación del receptor soluble de interleuquina 2 (CD25 soluble o sIL-2R) > 2.500 U/ml

No siempre se encuentran presentes todos los criterios diagnósticos. El diagnóstico es complejo, requiere de un alto índice de sospecha, y la combinación de datos paraclínicos. La biopsia de médula ósea y la evidencia de hemofagocitosis en médula ósea ganglio no es fundamental para el diagnóstico ya que esperar el resultado podría atrasar el inicio del tratamiento con estos criterios pueden existir falsos positivos en pacientes críticos y con sepsis; por otro lado, la ausencia de hemofagocitosis no descarta el diagnóstico. (29) **Cuadro 1**

Cuadro No. 1 Guía diagnóstica del HLH. (Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Blood Cancer 2007;48(2):124-131 DOI: 10.1002/pbc.21039) (29)

TABLA N°1 Criterios diagnósticos (HLH-2004): Se establece el diagnóstico con detección de la mutación por biología molecular como único requisito o sin biología molecular pero presentando 5 de los 8 criterios aquí descriptos.

Criterios		
clinica	laboratorio	Biología Molecular
Fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Citopenias(afectando 2 o3 linajes) Hb<9g/dl, Plaquetas<100.000 Neutrofilos<1000	Mutación de PRF1, UNC13D, Munc18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A o BIRC4.
Esplenomegalia	Hipertrigliceridemia(>265mg/dl) y/o Hipofibrinogenemia (<150mg/dl)	
	Hemofagocitosis en M.O, bazo, ganglios o hígado.	De ser posible se rea- lizarán para obtener el diagnóstico molecular.
	Función baja o nula de NK	
	Ferritina >500mcg/L (en gral. > 3000)	
	CD25 elevado >2,4UI/ml	

Conforme se aplicaron los criterios HLH-2004, cuyo diseño original estuvo pensado para las enfermedades primarias, se observó que su capacidad para diferenciar la enfermedad primaria de la secundaria era baja. Se han descrito varios casos donde el esperar al cumplimiento de los criterios HLH-2004 condujo al retraso de diagnósticos de neoplasias subyacentes y de la administración de tratamiento adecuado (30-32). Debido a esta poca precisión de los criterios para definir con precisión el diagnóstico y la etiología, la conducta tomada por lo general consistió en la confirmación del diagnóstico mediante la toma de biopsia de hueso del paciente para descartar malignidad, antes de iniciar el tratamiento para HLH. Sin embargo, una proporción de los familiares se rehúsan a dicho procedimiento, motivo por el cual se favorece un mayor retraso para el diagnóstico e inicio oportuno del tratamiento. (31)

En conocimiento de estas limitaciones de los criterios HLH-2004, Fardet y cols. publicaron en 2014 un estudio multicéntrico de 312 pacientes, adultos y niños, donde a cada criterio se le asigna una puntuación según su presencia o ausencia y según valores de datos bioquímicos. Este puntaje, denominado H-Score (**Cuadro 2**) fue usado para determinar si el HLH o SH era reactivo o secundario. Se calcularon las probabilidades

diagnósticas: una puntuación ≤ 90 tenía sólo un 1% de que se tratase un SH, en tanto que con puntuaciones ≥ 250 la probabilidad subía hasta el 99% de ser un SH. Además, se demostró que una puntuación de 250 en adelante era altamente sugestiva de que se tratase de un SH secundario o reactivo, en tanto que puntuaciones menores a 125 sugerían SH de origen primario. Con valores de corte mayores a 200 puntos se estima 95% de sensibilidad y 86% de especificidad para el diagnóstico. (31)

Cuadro No. 2 puntajes de H-score Espinosa A, Garcíadiego P, León E. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. Gaceta Médica de México. 2013; 149:431-7. (27)

Tabla 3. *H-Score para HLH secundario*

Temperatura	0
- $< 38.4^{\circ}\text{C}$	33
- $38.4 - 39.4^{\circ}\text{C}$	49
- $> 39.4^{\circ}\text{C}$	
Organomegalia	
-Ninguna	0
-Esplenomegalia o hepatomegalia	23
-Hepatomegalia y esplenomegalia	34
Número de citopenias	
-1 linaje	0
-2 linajes	24
-3 linajes	34
Triglicéridos	
- $< 1.5 \text{ mmol/l}$	0
- $1.5 \text{ a } 4 \text{ mmol/l}$	44
- $> 4 \text{ mmol/l}$	64
Fibrinógeno	
- $< 2.5 \text{ g/l}$	0
- $> 2.5 \text{ g/l}$	30
Ferritina	
- $< 2000 \text{ ng/ml}$	0
- $2000-6000 \text{ ng/ml}$	35
- $> 6000 \text{ ng/ml}$	50
Aspartato aminotransferasa	
- $< 30 \text{ U/l}$	0
- $> 30 \text{ U/l}$	19
Hemofagocitosis en médula ósea	
-No	0
-Sí	35
Inmunosupresión conocida	
-No	0
-Sí	18

1.8. Diagnóstico diferencial

El síndrome hemofagocítico reactivo secundario a infección es una condición benigna desde el punto de vista histológico y que puede autolimitarse si el estímulo que lo desencadenó se elimina en forma oportuna. En el contexto del paciente pediátrico que ya tuvo que ser ingresado a terapia intensiva, no es esperable que el SH se autolimite en forma espontánea, sino que se necesitará en todos los casos el control rápido y eficaz (cuando sea posible) del factor desencadenante, así como alguna intervención inmunorreguladora. (32)

El SH secundario suele confundirse (en general por el hemato-oncólogo) con la histiocitosis maligna, la cual es extremadamente rara. La característica principal que la distingue del SH es la identificación de células malignas que en general no presentan hemofagocitosis. Se deben realizar estudios genotípicos e inmunohistoquímicos, ya que en la histiocitosis maligna se presentan marcadores positivos CD30, CD25 (receptor de IL-2) y antígeno de 9 membrana epitelial, aunque algunos de ellos también poder estar presentes en el SH secundario. (11)

La histiocitosis maligna es rápidamente progresiva y por lo común fatal, por lo que requiere tratamiento oportuno con quimioterapia sistémica; mientras que en los casos de hiperplasia histiocítica reactiva a infección de evolución subaguda y crónica, la evolución puede ser intermitente y hasta resolverse de forma espontánea o presentarse como una forma leve con fiebre y citopenia sin causa aparente como únicas manifestaciones. Sin embargo, algunos de estos pacientes de evolución relativamente prolongada, pueden desarrollar un cuadro tan agresivo que puede confundir con la histiocitosis maligna. (2)

Es importante resaltar que el riesgo de confundir las hemofagocitosis secundarias, en ocasiones auto limitadas, con una enfermedad maligna, es el que se puede someter al paciente a esquemas de quimioterapia innecesarios. Por ello, la interpretación de células atípicas en la médula ósea de niños con hemofagocitosis debe ser muy

cautelosa. Ante la duda de si el proceso es benigno o maligno, se debe adoptar una conducta conservadora para no exponer al paciente innecesariamente a tratamientos agresivos y repetir los exámenes de médula ósea y biopsias con estudios inmunofenotípicos para descartar una neoplasia hematolinfoide subyacente (6). En el caso del enfermo en estado crítico, es preferible un abordaje inmunorregulatorio antes de administrar quimioterapias agresivas que puedan comprometer más al paciente.

1.9 Tratamiento

El objetivo general es la supresión y control de la hiperinflamación y la eliminación de células activadas e infectadas. En formas genéticas, el único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) para corregir el defecto de citotoxicidad. Las diferentes modalidades de tratamiento incluyen corticoides (primer escalón terapéutico, habitualmente dexametasona 10 mg/m² según protocolos HLH-94 y HLH-2004, en formas primarias, metilprednisolona en secundarias), inmunosupresores, citostáticos, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales y agentes anticitocinas. (33)

El tratamiento debe ajustarse a la gravedad clínica y evolución. Hay formas muy graves de progresión fulminante que requieren terapia específica y medidas de soporte intensivo de forma empírica y urgente, mientras que otros casos son más leves o cursan de forma recidivante y responden a tratamientos convencionales. (34) Las decisiones terapéuticas son complejas porque muchos pacientes presentan infecciones con gérmenes identificados y se prioriza el tratamiento antimicrobiano que puede no ser suficiente para frenar la cascada inflamatoria, además de que no existe tratamiento específico para los agentes virales habituales que desencadenan SH, como el VEB. (14) Aunque parece contradictorio, se necesitan administrar fármacos inmunosupresores como esteroides, bloqueantes de citocinas, gammaglobulinas o incluso citostáticos para inhibir a las células activadas. En formas graves los pacientes precisan ingreso en

Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos porque pueden requerir ventilación mecánica, soporte hemodinámico, terapias de reemplazo renal transfusiones, etc. (20)

La búsqueda exhaustiva del agente causante, identificación microbiológica y administración de terapia antibiótica, antifúngica, antiviral o antiparasitaria adecuada son fundamentales. En la mayoría de los casos no es suficiente una correcta terapia antiinfecciosa y debe asociarse precozmente un tratamiento específico de SH, excepto en leishmaniasis que suelen resolverse con terapia antimicrobiana como anfotecina-B-liposomal. (35)

En casos graves y progresivos, se recomienda empezar a tratar con base en una fuerte sospecha clínica, aunque no cumplan estrictamente todos los criterios diagnósticos, ya que es una situación urgente de riesgo vital.(36) Las formas moderadas suelen responder bien a esteroides e inmunoglobulinas, pero los casos más graves deben tratarse con combinaciones de fármacos inmunosupresores o citotóxicos. Sin tratamiento, el pronóstico de SH es muy malo, especialmente en formas genéticas. La introducción del etopósido en los años 90 representó un importante avance terapéutico. (37)

Destacan los resultados del protocolo HLH-94 basado en la combinación de dexametasona, etopósido, ciclosporina-A y TPH en pacientes con formas familiares, recidivantes o severas y persistentes. Este estudio consiguió mejorar la supervivencia global, con tasas a 5 años del 54 %, aunque el 29 % fallecían antes del TPH. Los resultados a largo plazo se mantenían, pero el 22 % desarrollaban secuelas neurológicas. (35) El siguiente estudio HLH-2004 demostró el beneficio de esteroides y etopósido en una cohorte de 369 niños de 27países. Las modificaciones propuestas de administrar ciclosporina-A desde el inicio y recomendar TPH cuando hubiera un donante disponible, no consiguieron avances significativos en la supervivencia (62% a 5 años) ni en reducción de mortalidad precoz (19%). (35,38). La supervivencia pos-TPH a 5 años

fue similar (67% en HLH-2004, 66% en HLH-94). Se identificaron como factores de mal pronóstico la afectación neurológica y pleocitosis en LCR, cifras elevadas de bilirrubina y ferritina al momento del diagnóstico.

Demirkol et al. (37) evaluaron diferentes terapias para niños turcos que cumplieron los criterios para sHLH (Síndrome hemofagocítico secundario) en un estudio de cohorte. Excluyeron a los niños que eran menores de 2 años, con antecedentes de consanguinidad, hijo de familia joven, historia de muertes tempranas a causa de fiebre ya que estos niños eran propensos a tener familiares con HLH. La mortalidad en estos niños excluidos, que fueron tratados por hematólogos con etopósido y dexametasona, fue del 50%. Todos los niños sin los factores de riesgo ya mencionados fueron diagnosticados con sHLH y tenían cinco de los ocho criterios clínicos antes mencionados y tenía cinco a seis fallas orgánicas se les administro en un centro un solo tratamiento con el protocolo HLH familiar de dexametasona y/o etopósido junto con dosis diarias recambio plasmático a estos niños con sHLH y observó una tasa de mortalidad del 50%, mientras que los centros en la otra cohorte de tratamiento administró menos régimen inmunosupresor de metilprednisolona con o sin inmunoglobulina intravenosa (IVIG) con recambio plasmático diario y se observó una tasa de mortalidad del 0%. Sin embargo, con base en los resultados anteriores puede ser apropiado utilizar los criterios de diagnóstico para HLH familiar para diagnosticar sHLH, el tradicional protocolo de HLH familiar de dexametasona y etopósido debe ser reemplazado por un tratamiento menos tóxico, con estrategias más específicas para pacientes con sHLH. (38)

Otros estudios han conseguido buenos resultados con inmunoglobulina antitimocítica (ATG), alemtuzumab (anticuerpo anti-CD52) o rituximab (anticuerpo anti-CD20). Ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales anti-IFN- γ o híbridos de inmunoterapia (inmunoglobulina anti-timocito, dexametasona y etopósido) todavía no han publicado los resultados. En formas refractarias se han observado respuestas a anakinra,

alemtuzumab, tocilizumab, etanercepto y ruxolitinib. La duración del tratamiento varía según la evolución y respuesta. (39)

En las formas primarias la terapia inicial es un puente hasta el trasplante: intenta conseguir la remisión y búsqueda del mejor donante disponible. En formas secundarias, la duración puede ser de pocos días o semanas si alcanza remisión clínica, vigilando aparición de recaídas posteriores. En formas recidivantes puede ser necesario reiniciar el tratamiento específico y considerar el trasplante. En las formas familiares o primarias, el TPH alogénico se considera la única terapia curativa para la reconstitución del sistema inmune deteriorado. También se recomienda en casos muy graves, progresivos y recidivantes o incluso en hermanos asintomáticos con defectos moleculares confirmados. Las complicaciones asociadas al TPH suelen ser importantes, por lo que se recomienda su realización en centros experimentados con utilización de protocolos de acondicionamiento de intensidad reducida. Quimerismos parciales, estables y mixtos suelen ser suficientes. (35)

En SH secundarias, las recomendaciones están menos establecidas, pero se deben evitar tratamientos prolongados. En formas graves asociadas a infecciones como VEB puede ser necesaria terapia intensiva y pueden llegar a necesitarse incluso etopósido y TPH. El manejo de los SH asociados a malignidad es muy complejo por la necesidad de combatir la neoplasia y al SH al mismo tiempo. (36,38)

Una forma de monitorización y manejo del paciente que se encuentre en la UCI pediátrica con sepsis, es la determinación de PCR y ferritina sérica. Si la ferritina es mayor que 500 ng/dL y otros signos o síntomas de SH están presentes, especialmente CID o disfunción hepatobiliar, el diagnóstico de hiperferritinemia inducida por sepsis y asociada a SDOM debe establecerse. Se recomienda monitorear la inflamación sistémica asociado con la activación de los macrófagos midiendo niveles de la proteína C reactiva (PCR) y ferritina sérica al menos dos veces por semana. (40)

La PCR es un receptor de reconocimiento de patrones producido por el hígado en respuesta a infección bacteriana o tejido necrótico. La PCR se une a los componentes C de los microbios o a la fracción de fosfatidilcolina externalizada de células necróticas, hace complejos con el complemento y se une al receptor de PCR en el macrófago para internalización, degradación y presentación al sistema inmune adaptativo. La ferritina es liberada por los macrófagos en respuesta a hemoglobina libre y a presencia de ADN viral en circulación. (41)

La hiperferritinemia no es específica de viremia, ya que también ocurre en estados de sobrecarga de hierro y también es liberada por células moribundas. En síndromes hiperinflamatorios, el riesgo de mortalidad aumenta a medida que en la circulación aumentan la PCR y la ferritina sérica. (40-41)

El objetivo de la terapia es controlar la respuesta inflamatoria para los cuales la PCR y la ferritina sérica son adecuados biomarcadores. Si la PCR aumenta mientras que la ferritina sérica disminuye, se requiere tratamiento del foco infeccioso y la reducción de la supresión inmunitaria. Si la ferritina no baja o aumenta, entonces la sobrecarga de hierro en curso y /o activación de macrófagos (posiblemente asociada con viremia de ADN) es probable. Se debe prestar atención para reducir la hemólisis, inhibir la activación de los macrófagos, y neutralizar la viremia del ADN. (35)

En los pacientes críticamente el tratamiento propuesto es de 30 mg/kg por día de metilprednisolona ×3 días junto con IVIG (2 g/kg durante 1–4 días). Si los pacientes tienen evidencia de lesión renal aguda, trombocitopenia y lactato deshidrogenasa elevada, se recomienda intercambio de plasma diario 1.5 × volumen de sangre el día 1 seguido de 1 × volumen diariamente hasta que la ferritina sérica disminuya a menos de 500 ng/mL. Se recomienda el antagonista de IL-1 anakinra (2.5 mg/kg/hr hasta un máximo de 100 mg/kg/hr) durante 3 días. La ruta de este tratamiento se resume en la imagen 4. (35-38)

1.10. Pronóstico

Dependerá directamente del tipo de síndrome hemofagocítico del que se trate. En los reactivos a infección, el 52% fallecen por infección en la fase de pancitopenia, coagulación intravascular diseminada o disfunción orgánica múltiple; en cuanto a los grupos de edad, la mortalidad es del 38% en niños mayores de tres años, del 60% en menores de tres años y, es realmente pobre el pronóstico en lactantes menores de un año ya que fallecen más del 60%. (6) En cuanto a los agentes causales el pronóstico es mejor en los pacientes infectados con bacterias y peor en los infectados por virus Epstein-Barr debido a que entre éstos la mortalidad es del 73%. En los síndromes hemofagocíticos asociados a enfermedades malignas, el pronóstico dependerá de la variedad histológica del tumor, ya que en el síndrome hemofagocítico que se desarrolla antes y/o durante el tratamiento de la neoplasia, si responde al tratamiento específico, después de algunos meses puede aparecer el síndrome hemofagocítico con fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y pancitopenia. (27). El síndrome hemofagocítico puede imitar una neoplasia hematolinfoide en pacientes aparentemente sanos y se diagnostica inicialmente como hemofagocitosis reactiva a infección. Su pronóstico depende directamente de la neoplasia. En los enfermos con histiocitosis maligna o histiocitosis eritrofágica familiar, la enfermedad es altamente agresiva, de evolución muy rápida y con poca respuesta al tratamiento. (25)

II. ANTECEDENTES

Los desafíos diagnósticos en sHLH se deben a la ausencia de pruebas específicas, recomendaciones diagnósticas y terapéuticas para su diagnóstico y manejo. De hecho, en la mayoría de escenarios clínicos, los criterios de diagnóstico y protocolos de tratamiento para HLH familiar se tienden a utilizar en sHLH. Mientras tanto, los intensivistas que se encuentran los pacientes con sHLH se enfrentarán con mayor frecuencia a SDOM inducido por sepsis hiperferritinémica y generalmente abogan por el control de la fuente con antimicrobianos, terapia de soporte vital intensivo, y el uso de adyuvantes anti-inflamatorios e inmunorreguladores como metilprednisolona, inmunoglobulina intravenosa (IVIg), y plasmaféresis (35-36)

El diagnóstico del SH es desafiante. El cuadro clínico, los síntomas y los hallazgos de laboratorio de este estado hiperinflamatorio son inespecíficos, ya que se pueden asociar a múltiples diagnósticos en los pacientes críticamente enfermos. El diagnóstico tardío aumenta las complicaciones y retardo en el tratamiento adecuado y sin un tratamiento específico, SH resulta en múltiples insuficiencia orgánica y muerte (36)

Tras los hallazgos encontrados y la gravedad del paciente, un grupo de investigadores franceses propusieron en 2014 un sitio web con el H-Score como herramienta de diagnóstico, que comprende criterios de HLH-2004 con clasificación según la gravedad sin embargo, el diagnóstico apropiado todavía representa un reto médico.(37)

En el estudio de Fared (31) se realizó un ensayo donde se obtuvieron datos clínicos, incluidos los datos demográficos de los pacientes, historia clínica, uso de medicamentos, clínica, síntomas, datos de laboratorio y seguimiento, los cuales fueron obtenidos de la revisión de la historia clínica electrónica. HLH se definió al cumplir con cinco de ocho de los Criterios HLH-2004: fiebre, esplenomegalia, citopenias con afectación de más de dos líneas celulares, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia,

hemofagocitosis en la médula ósea , bazo o ganglios linfáticos, actividad de células NK baja o ausente, ferritina ≥ 500 mg/L, y CD25 soluble ≥ 2.400 U/mL. (33) Este es el estudio más grande que investiga el rendimiento diagnóstico de los criterios HLH-2004 vs Score H en cuidados intensivos. En este estudio se encontró que existe mayor precisión del diagnóstico de HLH que con los criterios HLH- 2004 con un puntaje de 4 HLH-2004 (95.0 % de sensibilidad y 93.6 % de especificidad) y un corte H-Score de 168 puntos (100% de sensibilidad y 94.1% de especificidad). En este estudio se incluyeron 238 pacientes, de los que se excluyeron 29 del análisis multivariado porque faltaba al menos un dato como síndrome hemofagocítico positivo. La mediana de la puntuación del H-Score fue de 230 (203-257) para considerar diagnóstico de HLH y 125 (91-150) para no considerar el diagnóstico. El mejor valor de corte para H- Score fue 169, correspondiente a una sensibilidad del 93%, una especificidad del 86% y una buena clasificación del 90% de los pacientes. (31-38)

Se ha analizado con anterioridad la asociación entre HLH y SDOM en pacientes pediátricos en estado crítico en nuestra Unidad de Terapia Intensiva, pero se desconoce la validez de ambas escalas en esta población, así como la eficacia diagnóstica de los criterios HLH-2004 vs el H-Score, siendo estos los motivos por los cuales se realiza el presente estudio (39)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

III-1. PROBLEMA GENERAL:

¿Es superior el desempeño del H-Score en comparación con los Criterios HLH-2004 en el diagnóstico de síndrome hemofagocítico en el enfermo pediátrico en estado crítico?

III-2. PROBLEMAS ESPECÍFICOS:

a) ¿Es la sensibilidad del H-Score igual o superior a la de los Criterios HLH-2004 en el diagnóstico del síndrome hemofagocítico en el enfermo pediátrico en estado crítico?

b) ¿Es la especificidad del H-Score igual o superior a la de los Criterios HLH-2004 en el diagnóstico del síndrome hemofagocítico en el enfermo pediátrico en estado crítico?

c) ¿Se presentan valores de H-Score ≥ 169 en forma consistente en los síndromes hemofagocíticos secundarios?

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Qué escala tiene mejor desempeño diagnóstico HLH- 2004 vs H-Score en los pacientes pediátricos clínicamente enfermos con síndrome hemofagocítico?

V. JUSTIFICACIÓN

El síndrome hemofagocito es de difícil diagnóstico y los criterios HLHL- 2004 tienen limitaciones ya que se realizaron para el diagnóstico de la enfermedad primaria y no la secundaria que es la variedad con la que el intensivista pediátrico se enfrenta en el día a día tomando en cuenta que el SH es un diagnóstico difícil de distinguir de otras patologías importantes como sepsis grave y choque séptico, lupus eritematoso sistémico, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Still, etc. De acuerdo con estas limitaciones el H-Score fue usado para determinar si el HLH o SH era reactivo o secundario.(40) El reconocimiento rápido y adecuado del síndrome representa desafíos importantes para el intensivista pediátrico y se cuenta con poca información sobre el uso de ambas escalas en la sala de terapia intensiva pediátrica. No se han realizado estudios en toda Latinoamérica se desconoce si existen beneficios sobre el uso de algunas de las escalas para el diagnóstico oportuno del paciente enfermo críticamente. El diagnóstico temprano del SH es lo único que ha demostrado disminución de la mortalidad en los pacientes (41), sin embargo, se desconoce si la comparación de H-score vs Criterios HLH-2004 de la Linfocitosis Hemofagocítica en pacientes pediátricos en estado crítico podría ser una herramienta para el intensivista y mejorar tanto el diagnóstico oportuno como el tratamiento.

VI. HIPÓTESIS GENERAL

El desempeño del H-Score es superior al de los Criterios HLH-2004 para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico en pacientes pediátricos en estado crítico.

VI-1. HIPÓTESIS ESPECIFICAS

a) La sensibilidad del H-Score es igual o superior a la de los Criterios HLH-2004 en el diagnóstico del síndrome hemofagocítico en el enfermo pediátrico en estado crítico.

b) La especificidad del H-Score es igual o superior a la de los Criterios HLH-2004 en el diagnóstico del síndrome hemofagocítico en el enfermo pediátrico en estado crítico.

c) El H-Score es ≥ 169 en el 100% de los pacientes pediátricos en estado crítico con síndrome hemofagocítico secundario.

VII- OBJETIVO GENERAL

Comparar el uso del H-score vs Criterios HLH-2004 para el diagnóstico de Linfocitosis Hemofagocítica en pacientes pediátricos en estado crítico.

VII-1: OBJETIVOS SECUNDARIOS

a) Comparar la sensibilidad del H-Score con la de los Criterios HLH-2004 en el diagnóstico del síndrome hemofagocítico en el enfermo pediátrico en estado crítico.

b) Comparar la especificidad del H-Score con la de los Criterios HLH-2004 en el diagnóstico del síndrome hemofagocítico en el enfermo pediátrico en estado crítico.

c) Calcular el H-Score y constatar puntaje ≥ 169 en los pacientes pediátricos con síndrome hemofagocítico en estado crítico.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Descripción del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y comparativo de los pacientes con SH ingresados a la Unidad de terapia Intensiva Pediátrica del HIMFG entre enero del 2015 y febrero del 2022

B. Tipo de población

Pacientes pediátricos de género indistinto con edades entre 1 y 17 años que presentaron síntomas clínicos sugestivos de síndrome hemofagocítico con o sin una patología agregada, con la presencia de las siguientes características clínicas conocidas de trombocitopenia, fiebre, anemia, neutropenia, hepatomegalia o esplenomegalia, ferritina mayor de 300 ng/dl, que estuvieron hospitalizados en la terapia intensiva pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre enero 2015 y febrero 2022. De estos pacientes se obtuvieron los datos clínicos y de laboratorio necesarios para lograr obtener un adecuado puntaje en ambas escalas como se muestra en la **Cuadro.3**

Cuadro 3. Parámetros incluidos en la adaptación de los Criterios de las Guías HLH- 2004 y H-SCORE y su puntaje dependiendo el número de criterios presentes.

PARÁMETROS	CRITERIOS –GUIAS HLH- 2004	H-SCORE
FIEBRE	0 < 38.5 °C 1 ≥ 38.5 °C	0= < 38.4 °C 33 = 38.4 °C - 39.4 °C 49 = ≥ 39.4 °C
ESPLENOMEGALIA	0 = no 1 = si	-----
ORGANOMEGALIA	0 = no 1= si	0 = no 23 = hepatomegalia o esplenomegalia 38 = hepatomegalia y esplenomegalia
CITOPENIA	0= una sola línea alterada 1= más de 2 líneas alteradas	0= una línea celular afectada 24= dos líneas afectadas 34 = tres líneas afectadas
FERRITINA ng/ml	0= < 500 1= > 500	0 = < 2000 35 = 2000 - 6000 50 = > 6000
TRIGLICÉRIDOS mg/dl	0 = < 265 1= > 265	0= < 150 44
FIBRINÓGENO mg/dl	0= < 150 1= > 150	0= > 250 30 ≥ 250
HEMOFAGOCITOS	0 = no 1= sí	0= NO SI=35
AST UI/ml		0= > 30 1 = ≥30
USO DE INMUNOSUPRESORES		0= no 1= 35

C. Criterios de Inclusión

- Pacientes pediátricos entre 1 y 16 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de síndrome hemofagocítico en el área de terapia intensiva pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

D. Criterios de exclusión

- Pacientes en quienes se haya demostrado diagnóstico de linfohistiocitosis maligna.
- No se incluyeron los niveles de IL-2 y NK por no contar con los estudios.
- Recaída de síndrome hemofagocítico previamente diagnosticado.
- Pacientes que al momento de iniciar el estudio tengan diagnóstico confirmado de VIH y/o embarazo.
- Antecedente familiar de muertes tempranas por padecimientos febriles de causa no determinada.
- Pacientes que no permanecieran hospitalizados en la terapia médica con sospecha del diagnóstico

E. Criterios de eliminación

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad genética.
- Pacientes quienes durante la recolección de estudio sean diagnosticados con VIH y/o embarazo.

IX. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión en todas las variables. Las diferencias se estimaron con pruebas paramétricas (t de Student) o no paramétricas (χ^2) en los casos de número de mediciones limitado. Se calcularon sensibilidad y especificidad por separado y comparativamente de ambas herramientas diagnósticas (H-Score y Criterios HLH-2004) con curva de recepción del operador (curva ROC). Se aceptó desempeño adecuado con sensibilidad y especificidad superiores al 80%.

Las pruebas se corrieron SPSS v.20 y/o PRISMA 9.

X. DESCRIPCION DE VARIABLES

****Anexos se encuentran las variables utilizadas Cuadro 4.**

Se recolectó la información de los pacientes que en el Archivo Clínico contaban con uno o más de los siguientes diagnósticos: síndrome hemofagocítico, linfohistiocitosis, síndrome de activación macrofágica, y que hubiesen estado hospitalizados en terapia intensiva pediátrica durante el período de estudio

XI. RESULTADOS

De acuerdo con la información proporcionada por el Archivo Clínico del HIMFG, se encontraron 53 casos con registro en sus diagnósticos de síndrome hemofagocítico (SH), entre enero del 2015 y febrero del 2022. Se excluyeron 5 pacientes por las siguientes causas: 2 por pérdida de seguimiento por cambio de unidad hospitalaria, 1 por embarazo y 2 por alta voluntaria. Se completó nuestra base de datos con 48 pacientes distribuidos de manera heterogénea a lo largo de 7 años, sin mostrar ninguna tendencia específica. (Figura 4). A través de la revisión del expediente, se constató que los 48 casos incluidos cumplían con los criterios de inclusión aceptados para el presente estudio. Dado que la medición de las células NK y los niveles de IL-2 no estuvieron disponibles en ninguno de nuestros pacientes, elegimos omitir estos criterios de nuestro análisis. Las características de la población de estudio se muestran en la Tabla 5.

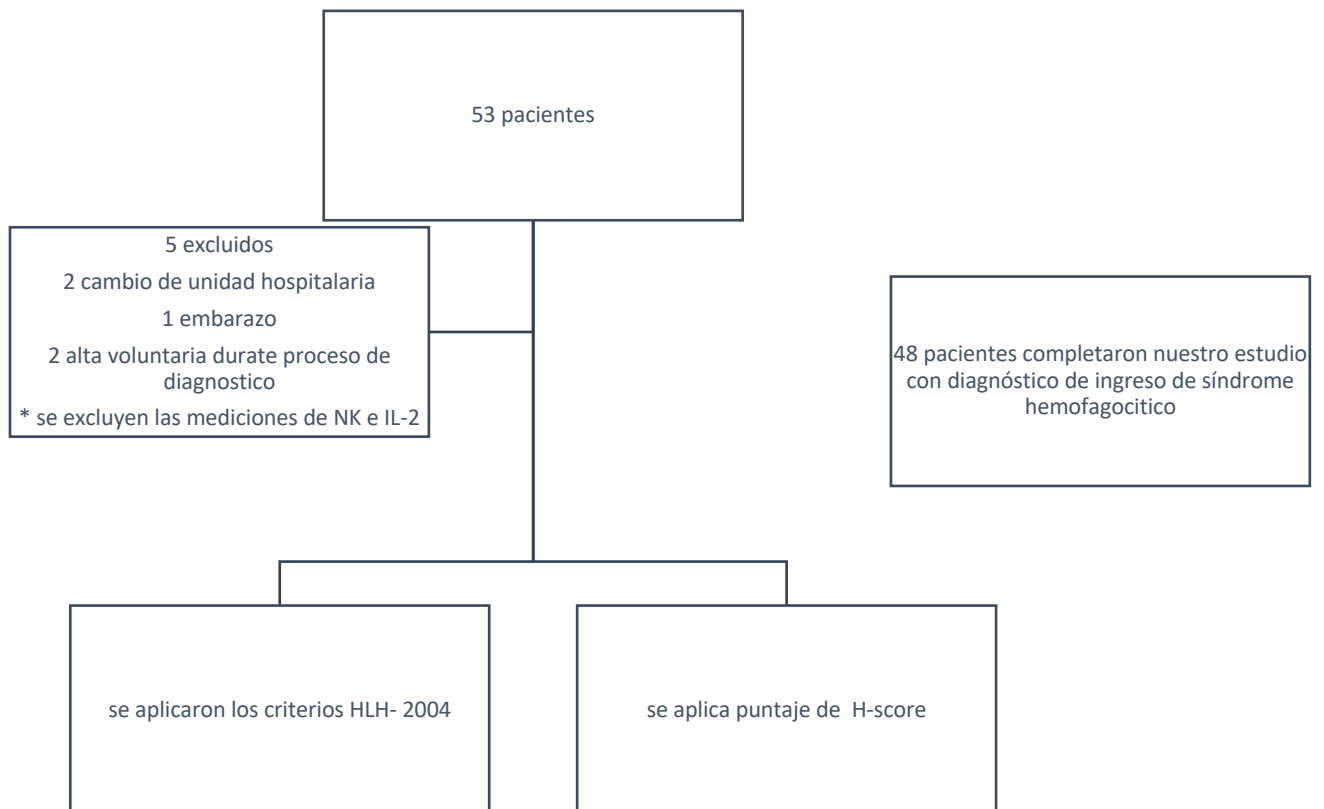


Figura 4. Desarrollo del estudio

En el período de tiempo comprendido entre los años 2015-2022, se ingresaron por todas las causas 35,000 pacientes en el Hospital Infantil México Federico Gómez, de los cuales los 48 casos incluidos en el presente estudio son los que cumplieron con los criterios de diagnóstico y de inclusión de síndrome hemofagocítico. Con fundamento en estas cifras, se calculó una prevalencia de 1.2 casos por cada 1000 pacientes ingresados al HMFG entre 2015 y 2022.

Los diagnósticos principales al momento del ingreso a se muestran en CUADRO 5. Quince de los 48 pacientes (31.2%) presentaron al momento del ingreso un cuadro clínico característico de choque séptico como diagnóstico único, con necesidad de volumen, soporte aminérgico y ventilatorio. En sólo 5/15 (33.3%), se tuvo aislamiento bacteriano: *Pseudomonas aeruginosa* (2); *Pseudomonas spp* (1) y *Staphylococcus aureus* (1) y *Acinetobacter baumannii* (1). Además, otros 26 pacientes ingresaron con cuadro clínico de choque séptico añadido a su patología de base, todos con manejo antimicrobiano previo a su ingreso y sin obtención de desarrollo bacteriológico en ninguno de estos casos. Por tanto, desde su ingreso a terapia intensiva, 41/48 (85.4%) de los casos cursaron con un cuadro que fue diagnosticado como de choque séptico. Adicionalmente, otros 4 pacientes desarrollaron un cuadro clínico característico de choque séptico después de haber ingresado a terapia intensiva, incluyendo uno de los dos pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Hubo desarrollo microbiano en el paciente con hepatoblastoma (*Staphylococcus spp*). Si todos estos pacientes se toman en conjunto, resulta que 45/48 (93.75%) de los casos presentaron el síndrome hemofagocítico en el contexto de un cuadro de choque séptico (Cuadro 5). Se investigaron serologías virales en la mayoría de los pacientes: 42/48 (87.5%) para VEB, 43/48 (89.6%) para CMV, y 42/48 (87.5%) para perfil de virus de hepatitis A, B y C. Todos resultaron negativos. Fue frecuente que los pacientes ingresaran a terapia intensiva recibiendo ya algún medicamento inmunosupresor, principalmente esteroides (31/48, 64.6% de los casos). (Cuadro 5) Con base en la información de los diagnósticos previos al ingreso y su evolución en terapia intensiva, se concluyó que todos los casos de SH

incluido en el presente estudio, fueron *secundarios*. No hubo evidencia clínica que hiciese sospechar un origen primario.

El sexo se distribuyó en forma homogénea: 23 pacientes de sexo femenino (47%) y 25 pacientes de sexo masculino (47%). La mayor cantidad de los pacientes que presentaron la enfermedad estuvieron entre el grupo de >5 y < de 12 años de edad con 19/48(41%), seguido del grupo de > 12 meses y < 3 años (12/48, 25%), de los adolescentes entre 12 y 18 años con 9/48 pacientes (18%) y finalmente el grupo de >3 y < 5 años con 8/48 (16%) de los pacientes. Cabe destacar que no se encontraron en esta muestra de pacientes con SH en estado crítico menores de un año de edad. La mediana de presentación fue de 7 años, con un mínimo de un año y máximo de 17 años. La mayoría de los pacientes mostró adecuados índices de peso para la talla y peso para la edad: 29/48 pacientes (60%). Con sobrepeso se encontraron 15/48 (30%) pacientes y 4/48 pacientes presentaron obesidad (10%). Ninguno de los casos tuvo datos de desnutrición.

Los datos clínicos y paraclínicos se muestran las Cuadros 6A y 6B.

La hipertermia, definida como ≥ 38.4 °C, fue el signo clínico más frecuente, ya que se encontró en 40/48 (84.7%) de los pacientes, con cifras hasta de 41.2°C. Sin embargo, como estudio paraclínico, la hiperferritinemia fue el dato más frecuente entre los pacientes, ya que 45/48 (93.7%) de los casos mostraron cifras por arriba de 500 ng/ml, con valores máximos encontrados hasta de 12,569 ng/ml, y una media de 3,629 ng/ml en todos los casos. Las citopenias fueron el siguiente hallazgo más común, al presentarse en 33/48 (68.7%) de los pacientes. Lo más común es que se tratase de bicitopenias, que en el 45.4% de las veces (15/33 casos) fueron bicitopenias. La asociación más frecuente fue de anemia con trombocitopenia. La media de hemoglobina fue de 9.2 mg/dl (min 5.4 – max 12.4 mg/dl). La media de las plaquetas fue de 124,000, con cifras dispersas entre 5 mil y 456 mil. Se presentó leucopenia $<5,000/\mu\text{l}$ en 23/48 (47.9%) de los casos, con media de 4,200/ μl , con una gran dispersión entre 1,400 y 42,000/ μl . Linfopenia ocurrió en sólo 11/48 (26%) de los casos.

Se encontraron organomegalias en 33/48 (68.7%) de los casos, la mayoría con hepato o esplenomegalia, con sólo 4/33 (12.1%) con ambos órganos crecidos. La realización de aspirado/biopsia de MO y búsqueda por este medio de hemofagocitos, se realizó en 18/48 (37.5%) de los pacientes, encontrándose en 14/18 (77.7%) la presencia de macrófagos fagocitando elementos formes de la sangre, incluyendo eritrocitos, plaquetas y a otros leucocitos. Como se mencionó previamente, no fue posible contar con medición de IL-2 o células NK en el presente estudio, motivo por el cual se excluyeron estos criterios del cálculo de los puntajes.

Fallecieron 31/48 (64.6%) de los pacientes, es decir, sobrevivieron al egreso de terapia intensiva 17/48 (35.4%). Puesto que no era el objetivo de este estudio, no se intentó realizar seguimiento posterior al egreso de terapia intensiva. La mortalidad no mostró diferencia entre sexos: 54% en mujeres y 64% de los hombres. Todos los fallecimientos fueron por choque refractarioséptico con o sin componente hemorrágico, acompañado de coagulación intravascular diseminada y disfunción orgánica múltiple en 29/31 (93.5%). En dos de los casos de choque refractario, el desenlace fatal se debió a Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda pediátrico.

El promedio global de estancia en Terapia Intensiva fue de 7 días, con mínimo de 2 y máximo de 17 días. El promedio de estancia de los 31 fallecidos fue de 4 ± 3.4 días vs 7 ± 2.7 días de los 17 sobrevivientes ($p = 0.17$, NS), lo que era de esperarse ya que las medianas de ambos grupos fueron virtualmente idénticas (6.8 vs 7.0 días, muertos vs vivos, respectivamente). En cuanto a empleo de ventilación mecánica, sólo la tercera parte requirió esta forma de soporte vital: 14/48 (29.6%), de los que sólo un paciente (7.1%) sobrevivió, es decir, fallecieron 13/14 (92.9%) ($p= 0.0086$). Los días de ventilación mecánica fueron mayores en el egresado vivo con 12 días vs una media de 4 ± 3.3 días (mediana de 5.1 días) en los fallecidos ($p= 0.006$). En el cuadro 7 se muestran la forma en que se utilizaron otras formas de apoyo respiratorio. Además de las diferencias en el empleo de la VMI, como resulta lógico, las puntas nasales fueron

más frecuentemente empleadas en los sobrevivientes: 10 vs 1 pacientes ($p= 0.0001$).

No hubo diferencia en la utilización de los otros métodos de apoyo respiratorio.

Al tratarse de pacientes en estado crítico, se analizaron variables relacionadas con el soporte vital, con riesgo de mortalidad y con disfunciones orgánicas, además de indicadores subrogados de gravedad, como días de estancia en terapia intensiva y días de ventilación mecánica. Se tomaron como indicadores del estado hemodinámico los niveles de lactato, la saturación venosa (SvO₂) y el nivel de utilización de aminos. El lactato se midió en 22/48 (45.8%) de los pacientes, con cifra mínima de 0.44 y máxima de 12 ($\bar{x}= 2.9 \pm 2.49$). El paciente con el nivel más elevado (12 mmol/L) ocurrió como era de esperarse en el grupo de los no sobrevivientes., pero no se encontró diferencia en las medias ni medianas de los vivos en comparación de los que fallecieron, por lo que no se observó utilidad pronóstica del lactato en estos pacientes con SH. (Cuadro7).

La saturación venosa se registró en 18/48 (37.5%) de los pacientes con media de 76% $\pm 6\%$, (52% - 89%), sin diferencia entre sobrevivientes y no sobrevivientes (Cuadro 7).

La mayoría requirió algún apoyo inotrópico/vasoactivo: 34/48 (70.8%), con diferencia en su empleo entre vivos y muertos: 6/17 (35.2%) vs 28/31 (90.32%), respectivamente ($p = 0.0001$). Se utilizaron adrenalina, norepinefrina y vasopresina, sin diferencia en su empleo entre vivos y muertos en los dos primeros, en tanto que la vasopresina se utilizó en sólo 5 casos que fallecieron. (Cuadro 7).

Los puntajes obtenidos por los pacientes tanto por Criterios del HLH-2004 como por puntaje del H-Score se muestran en el Cuadro 8. Las Figuras 5A y B muestran la distribución de los pacientes de acuerdo con el puntaje de cada escala. La media de los puntajes obtenidos con HLH-2004 fue de 4 (mínimo 3 – máximo 7). El puntaje más frecuente fue de 4 ($n=26/48$; 54.1%), seguido del grupo de puntajes ≥ 5 con 13/48 (27.1%) pacientes. Nótese que 35/48 (72.91%) fueron puntajes ≤ 4 . Por tanto, al aplicar los criterios diagnósticos HLH-2004 en nuestros pacientes pediátricos críticamente

enfermo, sólo 13/48 (27.1%) de los pacientes cumplirían el criterio diagnóstico de puntajes ≥ 5 , y el resto de los 26 casos con 4 puntos y de los 9 con 3 puntos, quedarían con diagnóstico sólo de sospecha, estrictamente hablando. En cuanto a los puntajes del H-Score, 32/48 (66.6%) de los pacientes tuvieron cifras >169 puntos, es decir, cumplieron el criterio de acuerdo con esta herramienta para el diagnóstico de SH. En la Figura 5B se observa que la mayoría de los pacientes (32/48, 66.6%) se agrupa en los puntajes >169 , que es el nivel de corte para el diagnóstico de SH que utiliza esta escala. Por tanto, se observa una diferencia importante entre los casos diagnosticados con HLH-2004 (27.1%) y con H-Score (66.6%), que se hace más evidente en forma gráfica en la Figura 6A y B.

En el Cuadro 9 se muestran los niveles de sensibilidad y especificidad para ambas pruebas. Se comparan los niveles de corte "habituales" de ≥ 5 para HLH-2004 y de ≥ 169 para H-Score. Nótese que las cifras favorecen al H-Score, con sensibilidad 85% y VPN 90%. En la Figura 7A se muestra la curva de receptor del operador (ROC por sus siglas en inglés: Receiving Operator Curve) correspondiente, con ABC (área bajo la curva) de 0.62 a 0.83.

En la literatura se han reportado niveles de corte más bajos tanto para el H-Score como para los criterios HLH-2004, en particular para su aplicación en población pediátrica (REFS). Si para los criterios HLH-2004 se toma como positivo el puntaje ≥ 4 , los pacientes diagnosticados pasan de 13/48 (27.1%) a 39/48 (81.2%), es decir, se triplican los casos detectados con esta herramienta. (Figura 5A). Si se utiliza el nivel de corte de 131 que se ha sugerido para el H-Score, se diagnostican 11 pacientes más, para pasar de 32/48 (66.6%) a 43/48 (89.5%). (Figura 5B).

Si ambas pruebas se comparan entre sí con estos nuevos valores de corte (Cuadro 10), la sensibilidad de ambas herramientas se incrementa y el VPP aumenta al mejorar la

concordancia entre ambas herramientas. En la Figura 7B se muestra la curva ROC correspondiente con mejor desempeño, con ABC (área bajo la curva) de 0.72 a 0.9.

No hubo correlación de ningún nivel de puntaje con la supervivencia o muerte de los pacientes (Cuadro 11). Pareció haber una tendencia de ambas escalas a tener puntajes más elevados en forma proporcional a la utilización de apoyo aminérgico, que se utilizó en este estudio como marcador subrogado de gravedad. Sin embargo, no se alcanzó significancia estadística ni aun agrupando las categorías con más puntaje y contrastándolas con el resto. Por ejemplo, al agrupar a los 26 pacientes con puntajes > 169 del H-Score que recibieron aminos y contrastarlo con los 11 que no las recibieron, no se alcanzó significancia ($p=0.23$). Lo mismo ocurrió con los 21 pacientes con puntaje de 4 a 5 de HLH-2004 con apoyo aminérgico, en comparación con los 14 que no lo recibieron. ($p=0.23$) (Cuadro 12). Los tratamientos orientados en forma específica al control de la desregulación inmuno-inflamatoria de los SH secundarios de los pacientes de esta serie, incluyeron básicamente tres tipos de intervenciones: esteroides (metilprednisolona), inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis. Todas las intervenciones terapéuticas se utilizaron en forma semejante tanto en los sobrevivientes como en los fallecidos. Aunque la administración de inmunoglobulina y metilprednisolona tendió a ser mayor en los vivos, ninguno de los dos tratamientos alcanzó significancia. (Cuadro 13)

XII DISCUSION

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH por sus siglas en inglés), mejor conocida en nuestro idioma por su denominación corta de síndrome hemofagocítico (SH), fue considerada durante muchos años como una entidad rara y poco frecuente, y de hecho lo era, habiendo sido su presentación habitual la forma primaria o familiar. Sin embargo, en las últimas décadas ha tomado gran relevancia en el campo del paciente críticamente enfermo, en donde en su forma secundaria o “adquirida” se ha convertido en un problema de diagnóstico y de tratamiento, asociado a una mortalidad elevada, casi siempre superior al 50% de los casos. El aumento en su ocurrencia, sin duda multifactorial, está probablemente relacionado con el incremento del tiempo de supervivencia de las enfermedades oncológicas, de choque séptico y de la mayor frecuencia de pacientes con inmunodeficiencias adquiridas que evolucionan en el tiempo en forma crónica. Durante su evolución prolongada, los pacientes enfrentan numerosos cuadros infecciosos o asociados a inflamación sistémica por otras causas (enfermedades reumatológicas, daño orgánico por quimioterapia, desnutrición, inmunosupresores, etc), todo lo cual conduce a los pacientes a un estado hiperinflamatorio, con desregulación inmunológica de muy difícil control y aún no del todo entendida. Durante años, HLH/SH perteneció en forma exclusiva al campo de hematólogos y oncólogos, pero al irse aclarando el panorama de que se trataba de un proceso de descontrol inmuno-inflamatorio con daño orgánico grave y persistente, ha pasado a ser también parte del terreno inmuno-reumatológico y del especialista en medicina crítica, tanto de adultos como de niños. El panorama es complicado ya que tanto el origen como las manifestaciones clínicas y de laboratorio del SH son múltiples e inespecíficas, asociándose o confundándose a otros escenarios clínicos, como choque séptico hiperferritinémico, asociado a leucemia y otras neoplasias, a enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico), entre otras.(35)

Con base en el enfoque hemato-oncológico, durante años este padecimiento se había tratado con quimioterapia e inmunosupresores, que mostró algún grado de efectividad en cierto número de pacientes y que quedaban fuera de posibilidad de uso en los casos asociados a infección, sin que las diferentes guías vigentes de sepsis brindaran ayuda sobre cómo diagnosticar y cómo enfocar el manejo de estos casos. El SH se caracteriza por la presencia de hiperferritinemia, organomelia, bicitopenias, hipertrigliceridemia, fiebre, PCR elevada y procalcitonina normal, siempre y cuando no exista proceso séptico agregado, lo cual es desafortunadamente una complicación común. (42).

Durante los años en que HLH/SH se consideraban padecimientos inusuales y de aún más alta mortalidad que en la actualidad, no se contaba con criterios establecidos para su diagnóstico. A partir de 1994 se contó un grupo de criterios para coadyuvar al clínico en el diagnóstico, mismos que se modificaron en el año 2004, cuando se publicaron los criterios de la Sociedad del Histiocito vigentes hoy en día, y que se refieren comúnmente como “Criterios HLH 2004” (29). Esta herramienta estuvo pensada en su época principalmente para el diagnóstico de SH primario, siendo necesaria la presencia de ≥ 5 criterios con los parámetros clínicos requeridos. Estos criterios HLH-2004, fueron utilizados (y aún lo son) como el estándar de oro para el diagnóstico de SH, tanto primario como secundario, incluyendo a la población pediátrica, para la cual no han sido validados, como tampoco lo fueron para diagnosticar las formas reactivas o secundarias. Diez años después de los criterios HLH-2004, en 2014, Fardet y cols. (31) desarrollaron el “puntaje H” o “HScore” en inglés. Esta nueva herramienta fue diseñada para predecir la probabilidad de diagnóstico de HLH, tanto en adultos como en niños. Los autores encontraron el nivel de corte en el puntaje 169, con sensibilidad de 93% y especificidad del 86% en el reporte original. (31)

El H-score toma en cuenta no sólo variables clínicas como los tradicionales criterios HLH-2004, sino que incluye también variables biológicas y citológicas, lo cual es de gran importancia ya que el SH puede ser difícil de distinguir de un cuadro de sepsis

grave/choque séptico y de las manifestaciones asociadas a otras enfermedades, como lupus eritematoso, enfermedad de Still, linfomas y leucemias, entre otras. La disponibilidad de una puntuación simple es de gran ayuda para predecir la probabilidad individual de padecer el síndrome hemofagocítico, lo que a su vez tiende a facilitar la toma de decisiones terapéuticas más tempranas y adecuadas.

El H-Score propuesto tiene varios puntos fuertes. En primer lugar, es el primer conjunto de criterios disponible para diferenciar el SH primario del secundario con base en el análisis de variables de diversos tipos, clínicas, biológicas y citológicas, como ya se mencionó. En segundo lugar, la recopilación de datos necesaria para calcular el HScore es simple y rápida. Esta facilidad de uso, junto con el hecho de que el HScore está disponible gratuitamente en línea (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>) debería resultar en su amplia aceptación y su uso en práctica diaria. (31). Por ello, parece casi *ad-hoc* para aplicarse en la mayoría de la población de pacientes de nuestra institución en particular y del país en general, en la cual predominan SH secundarios o reactivos de diversos orígenes.

En HLH-2004 se ha estudiado que el valor diagnóstico de algunos criterios, por ejemplo fiebre, es limitado, particularmente en pacientes críticamente enfermos o en aquellos en que es necesario y frecuente el uso de antipiréticos y anti-inflamatorios, o bien estrategias terapéuticas invasivas que impliquen enfriamiento, como terapias de reemplazo renal en particular las lentas (hemodiafiltración), plasmaféresis, oxigenación extracorpórea por membranas (ECMO), etc. (43) Esto ha orillado a la necesidad de efectuar ajustes diversos. Por ejemplo, se observó que al ajustar los niveles de ferritina a ≥ 3000 $\mu\text{g/L}$ y la hipertermia a ≥ 38.2 $^{\circ}\text{C}$, se obtuvo que estos dos criterios incrementaron su sensibilidad y especificidad a un 94% . El criterio de los niveles de ferritina es de particular relevancia por su presencia frecuente en los pacientes. En el presente estudio los niveles de ferritina fueron el dato más constante y frecuente, ya que 45/48 (93.7%) de los pacientes lo presentaron, con una media de 3,629 ng/ml en todos

los casos. La hipertermia fue el síntoma clínico más frecuente al momento del diagnóstico, presente en 40/48 (83.3%) de los pacientes.

Ha sido sugerido que los niveles de corte de los criterios HLH-2004 deberían ser ajustados, en particular en población pediátrica, ya que las características clínicas son menos marcadas en niños que en los adultos. Los criterios HLH-2004, al tomar como punto de corte ≥ 5 puntos para hacer el diagnóstico, puede provocar que el diagnóstico se pierda hasta en un 50% de los niños. Esto sugiere que cinco de los ocho parámetros de los criterios HLH-2004 podrían ser *demasiado restrictivos* en población pediátrica. El valor del corte para la puntuación HLH-2004 debería ajustarse según varios autores. France Debagnies (44) en su estudio realizó una modificación en el puntaje HLH-2004 tomando como positivo un puntaje ≥ 4 en pacientes pediátricos, con lo que obtuvo mejores sensibilidad (92%) y especificidad (88%). Knaak y cols. (45) demostraron en su estudio con 31 pacientes que al tomar como punto de corte 4 puntos en la herramienta HLH-2004, la sensibilidad y especificidad mejoraron al 95% y 88% respectivamente, lo que incrementa la captación de un mayor número de pacientes. Los hallazgos del presente estudio, con 48 pacientes, fueron similares. Al ajustar a la baja el nivel de corte de HLA-2004 de ≤ 5 a ≤ 4 , la sensibilidad incrementó al 84%, lo mismo que la especificidad (50%). Por tanto, para nuestra población deberá utilizarse el nivel de corte de HLH-2004 no a partir de 5 puntos, sino de 4 puntos.

Aunque se ha demostrado que el valorar la presencia o no de hemofagocitos en médula ósea es un marcador con poca sensibilidad para realizar o apoyar el diagnóstico de SH, se recomienda de todas formas realizar aspirado de medula ósea en todos los pacientes, ya que se deben descartar causas oncológicas y diferenciar entre citopenias causadas por quimioterapia de los pacientes que tienen realmente HLH subyacente. (45) Esta búsqueda de hemofagocitos es en particular de relevancia en ellos pacientes con choque séptico. (9)

La prevalencia de neoplasias hematológicas fue mayor en nuestra cohorte que el 8% reportado para niños y adolescentes por Lehmborg et al. (33) Esto podría ser explicado porque nuestra población de interés fue la que se encontraba en estado crítico, siendo las enfermedades oncológicas las que con mayor frecuencia necesitan este tipo de atención en nuestra institución. La prevalencia de neoplasias en nuestros pacientes fue de 19/48 (39.5%) de los casos.

Al comparar el H-score con punto de corte ≥ 169 vs HLH-2004 con punto de corte ≥ 5 punto, se demostró una mejor sensibilidad del primero con 85% vs 31%.

France Debaignes y cols. (44) propusieron en su estudio que la puntuación H-score podría ajustarse hasta 131 puntos en niños, con incremento de la sensibilidad al 94%, lo cual logró demostrar en una cohorte de pacientes pediátricos en estado crítico. Meena y cols. (46) también analizaron el rendimiento diagnóstico de los criterios HLH-2004 y HScore en pacientes críticos. Los autores incluyeron 445 pacientes con evaluación de ferritina entre los cuales diez fueron diagnosticados con HLH. Tomaron como punto de corte en el HScore de 143.5, con lo que la sensibilidad incrementó hasta el 96%. En nuestro estudio, al repetir la comparación del HLH-2004 con el HScore, utilizando como valor de corte los 131 puntos propuestos por France Debaignes y cols. la sensibilidad diagnóstica en nuestros pacientes se incrementó al 95%.

Con los niveles de corte habituales de 169 y 5 puntos, el presente estudio demostró que la herramienta H-score diagnosticó más del doble de los pacientes que detectó el HLH-2004: 32/48 pacientes (66.6%) vs-13/48 (27.1%), lo que fue corroborado por la sensibilidad que resultó en 85% vs 31% de cada índice, respectivamente. La especificidad de ambos fue semejante: 51% vs 66%. El VPN del HScore con 169 puntos fue de 90%, es decir, paciente que no cumplía con un puntaje ≥ 169 , tiene 90% de no tener el diagnóstico de SH, a pesar de que el HLH-2004 fuese de 5 o mayor.

Al descender el nivel de corte de HScore a 131 puntos y el del HLH-2004 a 4 puntos, se incrementó la sensibilidad y la concordancia diagnóstica entre ambos índices: 43/48 (89.5%) diagnosticados con el HScore y 39/48 (81.2%) con el HLH-2004, con sensibilidades que se hicieron semejantes: 95% para HScore y 90% para HLH-2004.

Las cifras de especificidad en el presente estudio se obtuvieron entendiblemente bajas para el H-Score: 51% con 169 puntos y 22% con 131 puntos. Esto se debió a la limitación del estudio de no contar con grupo control sin HLH/SH, sino que sólo se compararon las escalas entre sí, por lo que, al tomar como escala "estándar" al HLH-2004, era matemáticamente esperado que el HScore resultase con baja especificidad. Sin embargo, la sensibilidad elevada, mayor que la del HLH-2004, se mantuvo tanto con el nivel de corte en ≥ 169 como en ≥ 131 puntos.

Una de las limitaciones del H-score y que se observó en nuestro estudio es que el abordaje diagnóstico de síndrome hemofagocítico puede depender en parte de la enfermedad subyacente, ya que cada enfermedad se asocia con anomalías biológicas particulares (p. ej., recuentos elevados de glóbulos blancos y ferritina sérica en pacientes con leucemia y lupus eritematoso). La gran heterogeneidad de los pacientes, que seguramente representan a su vez fisiopatologías semejantes pero no homogéneas es sin duda un reto en estos enfermos de "difícil diagnóstico".

El SH, no importando con que herramienta se le diagnostique, ya sea con los criterios HLH-2004 o con el HScore, está asociado con alta mortalidad intrahospitalaria. Esto también ocurrió en nuestro estudio. Se ha sugerido que ambas escalas pueden funcionar también como indicadores de gravedad de la enfermedad. Esta relación ha sido reportada previamente por Gualdoni y cols. (48) quienes encontraron un aumento de mortalidad a 30 días correlacionada con HLH-2004 o con H-Score positivo. Nawar (49) reporta en su estudio con 31 pacientes en terapia intensiva una mortalidad de 65% secundaria a choque séptico, con disfunción multiorgánica y falla hepática. En nuestro

estudio se encontró un porcentaje de mortalidad similar, 64.5% (31/48 pacientes), secundaria en todos los casos a choque séptico con disfunciones multiorgánicas. Se buscó correlacionar la magnitud de los puntajes con la mortalidad observada, tanto para HLH-2004 como para HScore. Sin embargo, no encontramos correlación entre los puntajes de ambas escalas con la mortalidad ni con la intensidad del manejo estimada por el uso de inotrópicos/vasoactivos. Para responder la pregunta de si existe o no correlación entre los puntajes de las escalas diagnósticas de SH con la mortalidad, deberán compararse estos hallazgos con las estimaciones de mortalidad derivadas de índices específicos como PIM2 o de indicadores de disfunción multiorgánicas como PELOD2, lo cual no se realizó en el presente estudio.

No se han realizado estudios extensos ni en México ni en Latinoamérica sobre el uso de las herramientas diagnósticas de SH disponibles en pacientes pediátricos críticamente enfermos. Esto constituye una razón más por la cual debe continuarse la presente línea de investigación.

XIII CONCLUSIONES

1. Se confirmó que, al comparar ambas escalas, el HScore (≥ 169 puntos) tiene mayor sensibilidad que el HLH-2004 (≥ 5 puntos): 85% vs 31%, respectivamente.
2. HScore mantiene su mayor capacidad diagnóstica sobre HLH-2004, aún después de ajustar el nivel de corte (≥ 131 y ≥ 4 puntos), con lo que las sensibilidades son del 95% y 90%, respectivamente.
3. HScore, con puntaje ≥ 169 tiene un VPN $>$ del 90%, lo que, junto con su gran sensibilidad, lo hacen una herramienta de gran aplicabilidad y potencial utilidad clínica.
4. El desempeño del HLH-2004 pudo verse disminuído al no contarse con posibilidad de evaluar niveles de IL-2 ni actividad de células NK. Sin embargo, una ventaja de una herramienta diagnóstica es su aplicabilidad con parámetros fácilmente accesibles en forma rutinaria.
5. Se confirmó que las principales causas del síndrome hemofagocítico secundario son las infecciones y las enfermedades oncológicas.
6. Se sugiere utilizar preferente la herramienta HScore para diagnosticar a pacientes con cuadro sugestivo de HLH/SH reactivo o secundario.

XIV CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Noviembre 2021	Diciembre 2021	Abril- mayo 2022	Mayo 2022	Junio 2022
<i>Elaboración de protocolo</i>	X				
<i>Desarrollo del marco teórico</i>		X			
<i>Recolección de datos</i>			X		
<i>Procesamiento de datos</i>				X	
<i>Análisis e interpretación de resultados</i>				X	
<i>Informe final</i>					X
<i>Entrega de informe</i>					X

XV BIBLIOGRAFÍA

1. Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015 Jun; 26(3):263–280.
2. Frenkel M, Bolea V, Durán A. Síndrome hemofagocítico en pediatría. *An Med Asco Med Hosp ABC* 2001 Jul-Sep; 46(3):137-141.
3. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 605–611.
4. Lehmborg K, Ehl S. Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2013 Feb; 160(3):275–287.
5. Freeman HR, Ramanan AV; Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child*. 2011 Jul 1; 96(7):688-93.
6. Urías Estrella DM, González Pérez MC, Rascón Alcántar A, Díaz Reyes GA. Características clínicas del síndrome hemofagocítico en niños sonorenses. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2016; 33(2): 49-53.
7. Zhang L, Zhou J, Sokol L. Hereditary and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer Control* 2014 Oct; 21(4):301-12.
8. Suster S, Hilsenbeck S, Rywlin AM. Reactive histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in hematopoietic organs: a reevaluation of the benign hemophagocytic proliferations. *Hum Pathol* 1988 Jun;19(6): 705-12.
9. Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, Wehler M, Kirchner T y cols. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients--a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med* 2004 Jun;32(6):1316-21.
10. Esteban YM, de Jong JLO, Teshler MS. An overview of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Ann*. 2017 Aug 1; 46(8):e309-e313.
11. Rosado FG, Kim AS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol* 2013; 139(6):713–727.
12. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes—an update. *Blood Rev* 2014 Jul;28(4):135–142.
13. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour Jr HH y cols. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. 1979 Sep; 44(3):993-1002.

14. Sullivan JL, Woda BA, Herrod HG, Koh G, Rivara FP y cols. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome: virological and immunopathological studies. *Blood* 1985 May; 65(5): 1097-1104.
15. Macauley P, Abu-Hishmeh M, Dumancas C, Alexander-Rajan V, Piedra-Chavez F y cols. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with Parvovirus B19 in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2019 Jan-Dec; 7: 2324709619883698.
16. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 2014 Jun 12; 5: 69–86.
17. Dapena Díaz JL, Díaz de Heredia Rubio C, Bastida Vila P, Llorca Sales A, Elorza Álvarez I y cols. Síndrome hemofagocítico: expresión de diversas entidades nosológicas. *An Pediatr (Barc).* 2009; 71(2):110-116.
18. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D y cols. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020 May 1; 130(5):2620-2629.
19. Risdall RJ, Brunning RD, Hernandez JI, Gordon DH. Bacteria-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1984 Dec 15; 54(12): 2968-72.
20. Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/ systemic inflammatory response syndrome/ multiorgan dysfunction syndrome/ macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10(3):387–392.
21. Eloseily EMA, Minoia F, Crayne CB, Beukelman T, Ravelli A y cols. Ferritin to erythrocyte sedimentation rate ratio: simple measure to identify macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *ACR Open Rheumatol.* 2019 Jul 13; 1(6):345-349.
22. Mehta R, Smith R; Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a review of literature. *Med Oncol* 2013 Dec; 30(4): 740
23. Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: Pathogenesis and treatment. *Front Pediatr* 2016 May 13; 4:47.
24. Tothova Z, Berliner N. Hemophagocytic syndrome and critical illness: new insights into diagnosis and management. *J Intensive Care Med* 2015 Oct; 30(7): 401–412.
25. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: A distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol* 2019 Jan 31; 10: 55.
26. Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *Br J Haematol* 2013 Jun; 161(5):609–22.

27. Espinosa Bautista KA, Garciadiego Fossa P, León Rodríguez E. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. *Gac Med Mex* 2013; 149(4): 431-7.
28. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol* 2018 Jan 24; 13(1):27-49.
29. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH y cols. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007 Feb; 48(2):124-131.
30. Lucchini G, Marsh R, Gilmour K, Worth A, Nademi Z y cols. Treatment dilemmas in asymptomatic children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2018 Nov 8; 132(19):2088-2096.
31. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C y cols. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014 Sep; 66(9):2613–2620.
32. Madkaikar M, Shabrish S, Desai M. Current updates on classification, diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). *Indian J Pediatr* 2016 May; 83(5): 434–443.
33. Lehmborg K, Nichols KE, Henter J-I, Girschikofsky M, Greenwood T y cols. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica* 2015 Aug; 100(8):997–1004.
34. Kaveri SV, Lecerf M, Saha C, Kazatchkine MD, Lacroix-Desmazes S y cols. Intravenous immunoglobulin and immune response. *Clin Exp Immunol* 2014 Dec;178 Suppl 1 (Suppl 1):94–96.
35. Carcillo J A, Shakoory B, Castillo L. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, macrophage activation syndrome, and hyperferritinemic sepsis-induced multiple-organ dysfunction syndrome in the pediatric ICU. En: Mastropietro C, Valentine, K. (eds) *Pediatric Critical Care*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-96499-7_14
36. Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, Yasumi T, Kanegane H y cols. Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan. *Int J Hematol* 2019 Feb;109(2):206-13.
37. Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, Karapinar B, Kendirli T y cols. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? *Crit Care* 2012 Dec 12;16(2): R52.
38. Simon DW, Aneja R, Carcillo JA, Halstead ES. Plasma exchange, methylprednisolone, IV immune globulin, and now anakinra support continued PICU

equipoise in management of hyperferritinemia-associated sepsis/ multiple organ dysfunction syndrome/ macrophage activation syndrome/ secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2014 Jun; 15(5):486- 488.

39. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H y cols. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med* 2016 Feb; 44(2):275–281.

40. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008 Jun; 50(6):1227–1235.

41. Sackett K, Cunderlik M, Sahni N, Killeen AA, Olson APJ. Extreme hyperferritinemia: causes and impact on diagnostic reasoning. *Am J Clin Pathol* 2016 May; 145(5):646–650.

42.. La Rosée P, Horne AC, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R y cols. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019 Jun 6; 133(23): 2465-2477.

43. Lachmann G, Knaak C, von Haefen C, Paeschke N, Meisel C y cols. Diagnostic biomarkers for adult haemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients (HEMICU): a prospective observational study protocol. *BMJ Open* 2019 Oct 30; 9(10):e032695

44. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, y cols. Performances of the H-Score for diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients. *Am J Clin Pathol* 2016 Jun; 145(6): 862-870.

45. Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, Spies C , Heeren P y cols. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Critical Care* 2020 May 24; 24: (1): 244.

46. Meena NK, Sinokrot O, Duggal A, Alpat D, Singh ZN y cols. The performance of diagnostic criteria for hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2020 Dec; 35(12): 1476-1482.

47. Gualdoni GA, Hofmann GA, Wohlfarth P, Winkler H-M, Winkler S y cols. Prevalence and outcome of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis among SIRS patients: results from a prospective cohort study. *J Clin Med*. 2019;8(4):54.

48. Nasrallah NA, Al-Hader A, Samala N, Sears CR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in the medical ICU: A single-institution cohort study on acute liver failure and mortality. *Critical Care Explor* 2021 Jan 8; 3(1): e0318.

XVI LIMITACION DEL ESTUDIO

1. No todos los estudios de los criterios HLH-2004 estuvieron disponibles en todos los casos, lo que refleja la falta de uniformidad de criterios en el diagnóstico y estudio de estos pacientes.
2. La comparación entre ambas herramientas se hizo sólo a través de la aplicación de cada una de ella a la misma cohorte de pacientes, al carecerse de grupo control sin diagnóstico de SH, lo que limita la obtención de un valor real de especificidad y VPP.
3. Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, pudieron haberse omitido datos de pacientes que no contaron con un buen registro o estaban extraviados. Este sesgo potencial es imposible de estimar y tampoco es compensable.
4. No obstante, la metodología del estudio es lo suficientemente sólida para contar con validez interna de los hallazgos encontrados, pero ciertamente su validez externa puede ser limitada.

XVII.ANEXOS

4.-Cuadro 4 Definición de Variables en estudio

Nombre	Definición	Tipo de variable	Escala
Sexo	Está determinado en el expediente de acuerdo a las características biológicas en hombres y mujeres	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino/ Masculino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, registrado en el expediente	Cuantitativa Numérica Continua	Años
talla	Determinado del expediente última medición que se encontró	Cuantitativa numérica	Cm
Desnutrición	Determinado por el peso y la talla del paciente encontrado en el expediente	Cuantitativa numérica	Kg
Obesidad	Determinado por el peso y la talla del paciente encontrado en el expediente	Cuantitativa numérica	Kg
Sobrepeso	Determinado por el peso y la talla del paciente encontrado en el expediente	Cuantitativa numérica	Kg
Otras comorbilidades	Se valora en el expediente clínico si el paciente presentaba otras comorbilidades	Cualitativa nominal	Presente/ Ausente
Fiebre	Presencia o no de fiebre en el paciente en su estancia se valoró en las hojas de enfermería	Cualitativa nominal dicotómica	Si/ no
Hepatomegalia	Presencia de crecimiento de borde hepático mayor de 3cm y bazo	Cualitativa nominal dicotómica	Si/no
Aspirado de MO	Procedimiento con toma de celuas hematiopoyéticas de la medula osea	Cualitativa nominal dicotómica	Si/no
Citopenia	Presencia de dos o más líneas celulares en la biometría hemática	Cualitativa nominal dicotómica	2 series afectadas / 3 series afectadas
Ferritina	complejo proteínico especializado en el almacén y transporte del hierro	Cualitativa nominal dicotómica	Mayor 500 ng/dl
Triglicéridos	Se buscaron en los expedientes valores por arriba de 150mg/dl, 265mg/dl, 400mg/dl para asignar un puntaje dependiendo la escala que se aplicara	Cualitativa nominal dicotómica	Si/no
Hemofagocitosis	Se revisaron laminillas y se observó que grupo presentaba hemofagocitos	Cualitativa nominal dicotómica	Si/no
Niveles de IL-2 y NK	Se buscó en expediente clínico los niveles de IL-2 y NK	Cualitativa nominal dicotómica	Si/no
Puntajes obtenidos en el H-score	Se recolectaron los puntajes obtenidos con cada variable	Cuantitativa nominal	Mayor de 170
Puntajes obtenidos con los criterios diagnósticos HLH 2004	Se obtuvieron a través de cada medición que toma en cuenta los criterios HLH-2004.	Cuantitativa nominal	Mayor de 5 a 8 criterios
Leucos	células presentes en la sangre cuya función es la defensa del organismo frente a agresiones del medio externo	Cuantitativa ordinal continua	Numero
Linfocitos	tipo de leucocito no granulocito que participa en la inmunidad pasiva	Cuantitativa ordinal continua	Numero

Plaquetas	fragmentos pequeños citoplasmáticos derivados de la fragmentación de su precursor, el megacariocito, desempeñando un papel fundamental en la hemostasia e iniciando la formación de coágulos	Cuantitativa ordinal continua	Numero
Proteína C reactiva	prueba mediante la cual se miden niveles de proteína C reactiva en sangre, la cual es una proteína producida por el hígado y liberada al torrente sanguíneo en respuesta a una inflamación	Cuantitativa ordinal continua	Numero
Procalcitonina	péptido sintetizado a partir del gen CALC-I del cromosoma 11, el cual se sintetiza en las células C de la glándula tiroides y en células neuroendocrinas del pulmón, llegando a sintetizarse en otros órganos en situaciones de sepsis	Cuantitativa ordinal continua	Numero
Fibrinógeno	proteína soluble del plasma conocido como factor I de la coagulación, precursor de la fibrina y responsable de la formación de coágulos	Cuantitativa ordinal continua	Numero
Oxígeno	gas incoloro e inodoro que se encuentra en el aire y es esencial para la respiración celular en los organismos aerobios	Cualitativa dicotómica	Si/no
Cánulas de alto flujo	soporte respiratorio no invasivo diseñado para suministrar mezcla de aire y oxígeno humidificado y caliente a través de una cánula nasal diseñada especialmente para este fin, con flujos elevados hasta 60L/min.	Cualitativa dicotómica	Si/no
Ventilación no invasiva	cualquier forma de soporte ventilatorio administrado sin necesidad de intubación orotraqueal	Cualitativa dicotómica	Si/no
Ventilación mecánica invasiva	procedimiento de respiración artificial mediante el cual se conecta un respirador al paciente a través de un tubo endotraqueal o de una traqueostomía con el fin de sustituir la función ventilatoria	Cualitativa dicotómica	Si/no
Soporte vasoactivo	compuestos químicos orgánicos que causan vasodilatación o vasoconstricción los vasos sanguíneos ayudando a los mecanismos homeostáticos del cuerpo	Cualitativa dicotómica	Si/no
Antibióticos	sustancias químicas que destruyen microorganismos especialmente bacterias, con efecto bacteriostático o bactericida	Cualitativa dicotómica	
Esteroides sistémicos	compuestos orgánicos con función reguladora, función estructural en la membrana celular y hormonal	Cualitativa dicotómica	Si/no
Inmunoglobulina	proteína plasmática de compuestos orgánicos con función reguladora, función	Cualitativa dicotómica	Si/no

	estructural en la membrana celular y hormonal		
Días de estancia en terapia intensiva	periodo de tiempo de 24 horas que un paciente permanece ingresado en UTIP	Cuantitativa ordinal	Días
Defunción	cesación o término de la vida de una persona	Cuantitativa ordinal	Si/no

CUADRO 5. Diagnósticos clínicos de pacientes con síndrome hemofagocítico al ingreso a Terapia Intensiva

Diagnóstico de Ingreso n = 48 (%)	Uso inmunosupresión previa al ingreso		Fármacos
	NO n = 17/48 (35.4%)	SÍ n = 31/48 (64.5 %)	
Choque^a	41/48 (85.41%) ^a		
- Dx aislado	15 (31.2)		-----
- LLA		9 (16.6)	5/31 (16) prednisona 4/31(12.9) dexametasona
- LAM		3 (10.4)	3/31 (9.6) dexametasona
- Linfoma No Hodgkin		5 (14.5)	3/31 (9.6) prednisona 2/31 (6.4) dexametasona
- Linfoma de Burkitt		1 (2.0)	1/31 (3.2) dexametasona
- Lupus eritematoso sistémico		6 (12.5)	6/31 (19.35) prednisona 3/31 (9.67) azathioprina
- Artritis reumatoide		2 (4.1)	1/31 (3.2) prednisona 1/31 (3.2) prednisolona
Hepatoblastoma^b		1 (2.0)	1/31 (3.2) prednisona
SARS COV2 + Neumonía^c		2 (4.1)	2/31 (6.4) dexametasona
Anemia Hemolítica^b		1 (2.0)	1/ (3.2) prednisolona
Endocarditis^b		1 (2.0)	1/ (3.2) prednisona
Insuficiencia Renal Crónica	2 (4.1)		-----

a. Diagnóstico clínico de choque séptico, corroboración bacteriológica disponible en 4/15 (26.7%).

b. Cursaron con diagnóstico clínico de choque séptico después de haber ingresado a terapia intensiva. Corroboración bacteriológica en el caso de hepatoblastoma.

c. Uno de los dos casos con neumonía por SARS-CoV-2 cursó con diagnóstico clínico de choque séptico.

* significancia con $p < 0.05$ (χ^2)

**Valores de referencia Hb 9-12 g/dl, Plaquetas x mil / μ L 150-230, leucos x mil/ μ L 4.2 – 6.4, Linfocitos x mil/ μ L 400-1200, Neutrófilos x mil/ μ L 4.2-6.4, Triglicéridos mg/dl < 150, Ferritina < 250ng/ml, Fibrinógeno 150 – 200, Procalcitonina < 0.5, Proteína C reactiva \leq 1, AST U/L 18-2

CUADRO 6A. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

PARÁMETROS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES (n = 48)		
		n (%)
Sexo	Femenino:	23 (47)
	Masculino:	25 (53)
Edad	x (min-max)	7 años (1 a – 17 a)
	mediana	7 años
	> 12m- <3 a	12 (25)
	> 3 a- >5 a	8 (16)
	> 5 a - < 12 a	19 (41)
	> 12 a - < 18	9 (18)
Peso	x (min-max)	21 kg (8 – 61)
	mediana	21 kg
Estado de nutrición de los pacientes	Normal	29 (60)
	Sobrepeso	15 (30)
	Obesidad	4 (10)
No. Pacientes		
Fiebre °C	x (min-max)	38.7 (37 – 41.2)

CUADRO 6B. PARÁMETROS CLÍNICOS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO (n=48)

		Todos n = 48	Vivos n = 17/48 (35.4%)	Muertos n = 31/48 (64.6%)	p*
**Hemoglobina g/dl		9.34 ± 1.69 9.35 (4 –12.4)	8.9 ± 1.7 9.15 (6.7 –11.4)	8.23 ± 1.6 8.4 (5.4 –11.2)	NS
Plaquetas x mil / µL		142 ±95.2 124 (5 – 456)	151.9 ± 87.03 156 (34 – 324)	89.4 ± 34.5 126 (5 – 175)	0.02
leucos x mil/ µL		5.7 ± 32 27 (1.3- 42)	7.4 ± 3.7 19 (1.5 – 23)	2.8 ± 5.5 33 (1.4 – 42)	NS
Linfocitos x mil/ µL	x (± DE)	1.1 ± 1.2 1.6 (1.2- 1.8)	2.5 ± 1.2 1.7 (1.2 – 1.6)	2.1 ± 1.02 1.45 (1.5 – 1.8)	NS
Neutrófilos x mil/ µL	mediana (min-max)	3.2 ± 1.7 4.2 (1.4- 4.2)	2.5 ± 2.3 2.1 (1.5 – 2.3)	1.7 ± 0.89 1.9 (1.5 – 23)	NS
Triglicéridos mg/dl		292 ± 117.7 268 (59 – 489)	135 ± 31.3 159 (59 –236)	248 ± 105.2 234 (78 –489)	0.03
Ferritina ng/ml		4812 ± 3579.3 3629 (235 – 12,567)	358 ± 78.8 1234 (234 –6257)	4209.2 ± 3438.23 4232 (565 –12567)	0.001
Fibrinógeno		272.3 ± 270.4 134.5 48- 989	146 ± 271.2 272.35 (65– 356)	266.5 ± 233.4 134.5 (48 –989)	0.2

<i>AST U/L</i>		67.29 ± 47.09 56 (12 – 239)	67.29± 47.09 56 (22 –178)	67.8 ± 58.99 47 (12 –239)	0.04
<i>Procalcitonina</i>	n (%)	22/48 (45.8)	0.40 ± 5.3 3.8 (0.12 – 12)	7 ± 3.13 9.35 (4 –12.4)	0.34
	x ± DE	3.8 ± 5.3 4.26 0.11 – 25			
<i>Proteína C reactiva</i>	mediana (min-max)	19/48 (39.5) 49.5 ± 71.7 13.5 2 – 254	22.5 ± 49.7 22 (4 – 123)	78 ± 189 67.89 (4 –254)	0.03

Cuadro 7. Características de 48 pacientes con síndrome hemofagocítico en terapia intensiva.

	Todos n = 48	Vivos n = 17/48 (35.4%)	Muertos n = 31/48 (64.6%)	p*
Días en Terapia Intensiva				
x (± DE)	7 ± 3.13	7 ± 2.7	4 ± 3.4	NS
mediana	4.25	7.0	6.8	
(min-max)	(2 – 17)	(3 – 12)	(2 – 17)	
Días Vent Mec Invasiva				
n (%)	14/48 (29.6)	1/14 (7.1%)	13/14 (92.9%)	0.0086
x ± DE	6.5 ± 3.76	12	4 ± 3.34	0.006
mediana	7.8	---	5.14	
(min-max)	(4d – 13d)	---	(2d – 13d)	
Lactato mmol/L				
n (%)	22/48 (45.8)	8/22 (36.3)	14/22 (63.6)	NS
x ± DE	2.9 ± 2.49	2.5 ± 2.46	3.05 ± 2.55	
mediana	3.41	3.26	3.68	

(min-max)	(0.44 – 12)	(0.4 – 4.5)	(0.8 – 12)	
Saturación venosa %				
n (%)	18/48 (37.5)	7/18 (38.8%)	11/18 (55.5)	
x ± DE	76 ± 6	67 ± 14	61.8 ± 7.04	NS
mediana	63.6	69.2	64.0	
(min-max)	(52 – 89)	(52 – 87)	(52 – 82)	
Apoyo aminérgico				
n (%)	34/48 (70.8)	6/17 (35.2)	28/31 (90.32)	0.0001
Adrenalina	12/34 (35.3)	3/17 (17.6)	12/31 (38.7)	0.13 NS
Norepinefrina	17/34 (50)	3/17 (17.6)	11/31 (35.4)	0.21 NS
Vasopresina	5/34 (14.7)	0/17 (0%)	5/31 (16.1)	0.08 NS
Apoyo Respiratorio no VMI				
n (%)	48/48 (100)			
Puntas nasales	11/48 (23)	10/11 (90.1)	1/11 (9.9)	0.0001
Mascarilla reservorio	8/48 (14.8)	2/8 (25.0)	6/8 (75.0)	0.40 NS
Puntas alto flujo	10/48 (20.8)	2/10 (20.0)	8/10 (80.0)	0.25 NS
VMNI	5/48 (10.2)	2/5 (40.0)	3/5 (60.0)	0.82 NS
VMI	14/48 (29.6)	1/14 (7.1)	13/14 (92.9)	0.0086

* significancia con $p < 0.05$ (χ^2)

CUADRO 8. Valores encontrados en población de estudio. Criterios HLH 2004 vs H-Score.

PARÁMETROS (n)	CRITERIOS HLH- 2004	RESULTADO	
		HLH-2004 n (%)	H-SCORE n (%)
FIEBRE (°C)	0 < 38.5	8 (17)	0 = < 38.4 10 (20)
	1 ≥ 38.5	40 (83)	33 = 38.4 - 39.4 30 (63)
			49 = ≥ 39.4 8 (16)
ESPLENOMEGALIA	0 = no	22 (45)	-----
	1 = si	26 (54)	-----
ORGANOMEGALIA	0 = No	15 (30)	0 = no Ninguno
	1= Sí	33 (70)	23 = hepatomegalia o esplenomegalia 21 (63.6) hepatomegalia 8 (24.2) esplenomegalia
			38 = hepatomegalia y esplenomegalia 4 (12.1)
CITOPENIAS	0 = una sola línea alterada	15 (31.2)	0 = una línea celular afectada 15 (31.2)
	1 = más de 2 líneas alteradas	33 (69)	24 = dos líneas afectadas 21 (63.6)
			34 = tres líneas afectadas 12 (36.3)
FERRITINA ng/ml	0= < 500	3 (6)	0 = < 2000 -----
	1= > 500	45 (94)	35 = 2000 - 6000 26 (54)
			50 = > 6000 12 (25)
TRIGLICÉRIDOS mg/dl	0 = < 265	22 (48)	0 = < 150 5 (10)
	1= > 265	26 (54)	26 = >150 <400 37 (77)
			44 = > 400 6 (12)
FIBRINÓGENO mg/dl	0= < 150	22 (46)	0= ≤ 250 31 (64)
	1= > 150	26 (54)	30 ≥ 250 23 (47)
HEMOPHAGOCITOS	0 = no	4 (22.2)	0 = no 34 (70)

(n = 18/48)	1= sí	14 (77.7)	35 = sí	14 (30)
AST u/l	----	----	0 = ≤ 30	8 (16)
			1 = ≥ 30	40 (83)
USO DE INMUNOSUPRESORES	----	----	0 = no	17 (35)
			1 = si	31 (65)
ASPIRADO MO	0 = no	30 (62)	0 = no	30 (62)
	1 = si	18 (38)	1 = si	18 (38)

Cuadro 9. Valores de sensibilidad y especificidad de los criterios HLH-2004 y H-Score aplicados a 48 pacientes pediátricos críticamente enfermos.

H-SCORE (>169)	HLH-2004 (≥ 5)		TOT
	SÍ	NO	
SÍ	11 (≥5, ≥169) VP	17 (≤4, ≥169) FP	28
NO	2 (≥5, ≤169) FN	18 (≤ 4, ≤ 169) VN	20
TOT	13	35	48

<p>Sensibilidad 85% Especificidad 51% VPP 39% VPN 90%</p>

Cuadro 10. Valores de sensibilidad y especificidad de los criterios HLH-2004 y H-Score aplicados a 48 pacientes pediátricos críticamente enfermos, utilizando los niveles de corte sugeridos para pacientes pediátricos.

	HLH-2004 (≥ 4)		
H-SCORE (≥ 131)	SÍ	NO	TOT
SÍ	37 ($\geq 4, \geq 131$) VP	7 (<4, ≥ 131) FP	44
NO	2 ($\geq 4, < 131$) FN	2 (< 4, < 131) VN	4
TOT	39	9	48

<p>Sensibilidad 95% Especificidad 22% VPP 84% VPN 50%</p>

CUADRO 11. Puntajes de vivos y muertos con Criterios HLH-2004 vs H-Score

	TODOS n = 48	VIVOS n = 17	MUERTOS n = 31	p*
Criterios HLH 2004	4.22 \pm 0.97	4.1 \pm 1.15	4.23 \pm 0.85	NS
x \pm DE	4.0	4.0	4.0	
mediana (min-max)	(3 – 7)	(3 – 7)	(3 – 7)	
	225.33 \pm 56.59	229.23 \pm 37.51	236.12 \pm 63.9	0.79 NS

H-Score	254	251	250.5	
x ± DE	(67 – 286)	(67 – 252)	(153 – 286)	
mediana				
(min-max)				

* significancia con $p < 0.05$ (χ^2)

Cuadro 12. Relación de puntajes de HLH-2004 y H-Score con utilización de apoyo aminérgico.

Puntajes	Apoyo Aminérgico (n= 34/48)		<i>p</i> *
	SI	NO	
HLH-2004			
3 ≤ 4	4	2	0.81 NS
4 < 5	21	6	0.23 NS
≥ 5 - 8	9	6	0.26 NS
H-Score			
120-150	4	2	0.81 NS
>150 - 169	4	1	0.63 NS
>169 - 200	14	7	0.2 NS
>200 - 250	12	4	0.65 NS

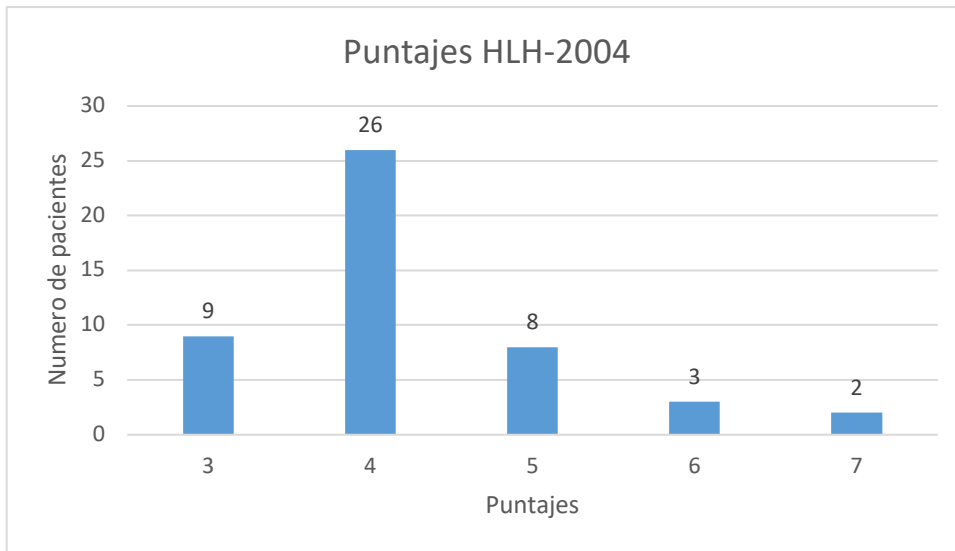
CUADRO 13. Tratamiento inmunosupresor/inmunorregulador con relación a vivos y muertos.

Tratamiento	Todos n= 48 (%)	Vivos n= 17 (%)	Muertos n= 31 (%)	<i>p</i> *
Metilprednisolona	12/48 (25)	7/17 (41.17)	5/31 (16.12)	0.05

Inmunoglobulina IV	17/48 (35)	9/17 (52.9)	8/31 (25.8)	0.06
Plasmaféresis	13/48 (27.80)	6/17 (35)	7/31 (22.5)	0.34

* significancia con $p < 0.05$ (χ^2)

A



B

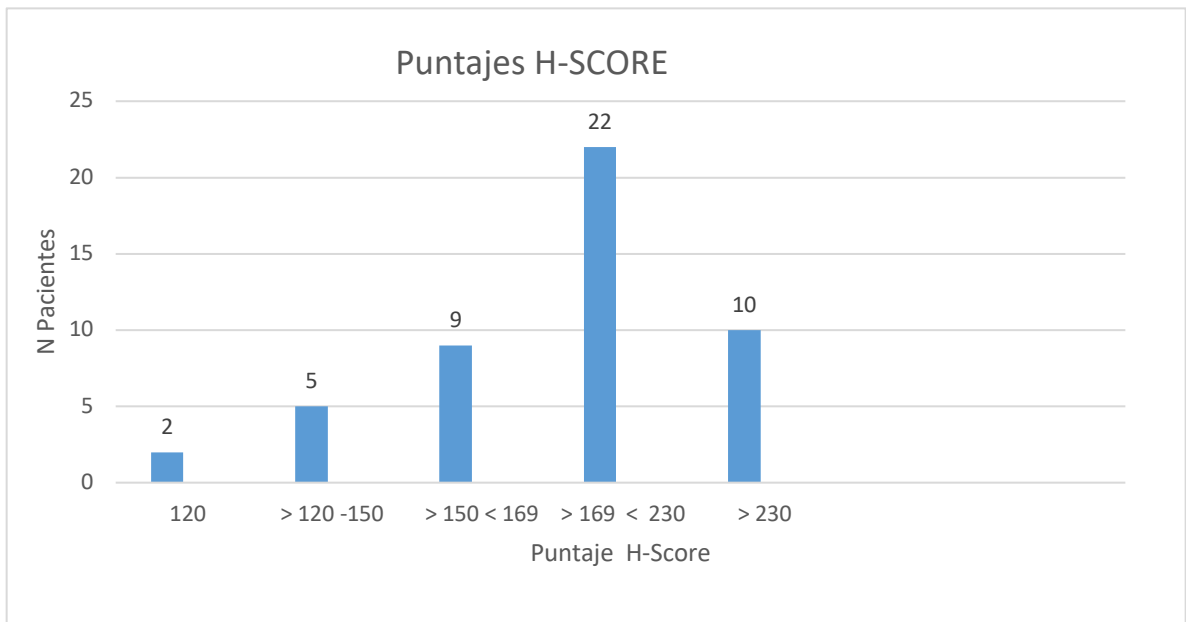


FIGURA 5. A. Distribución de pacientes de acuerdo con puntajes obtenidos con Criterios HLH-2004. B. Distribución de pacientes de acuerdo con puntajes obtenidos con la herramienta H-Score.

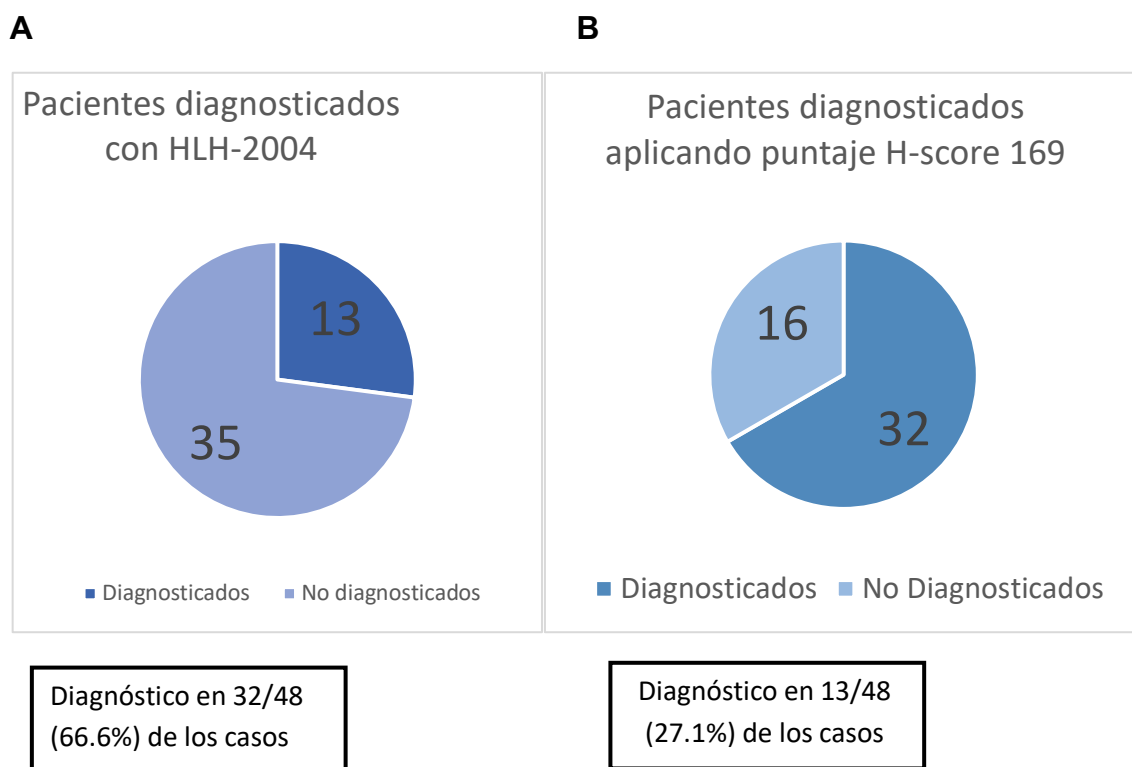


Figura 6. A. Pacientes diagnosticados como SH con H-Score (nivel de corte >169 puntos). **B.** Pacientes diagnosticados con los Criterios HLH-2004 (nivel de corte ≥ 5).

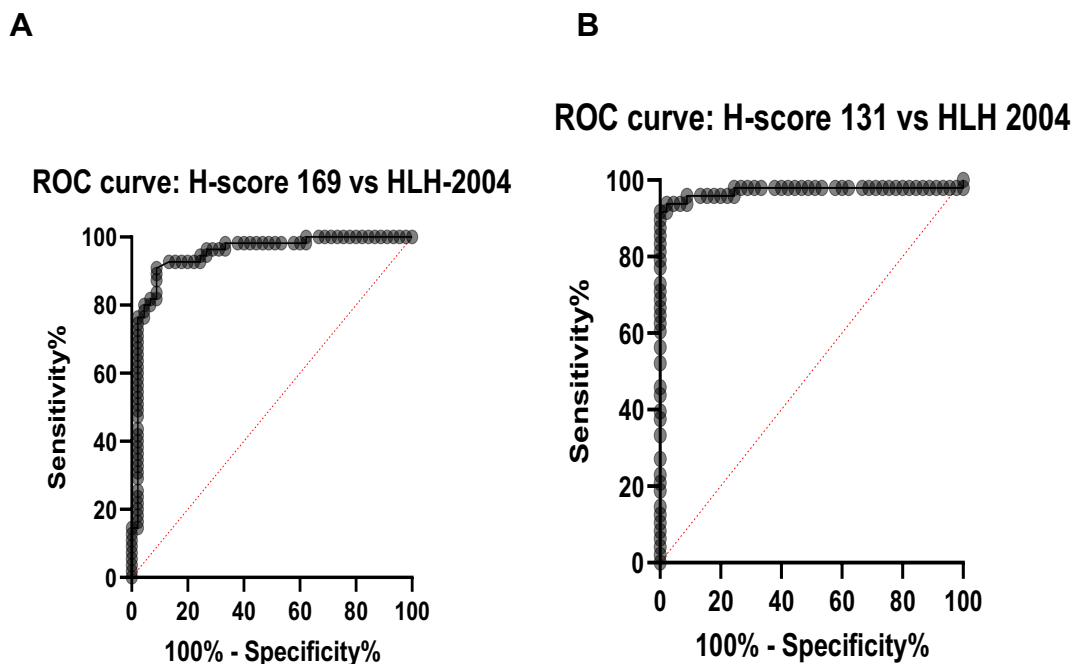


Figura 7. Curva de sensibilidad y especificidad de H-Score en comparación de HLH-2004 (estándar de oro). **A.** Desempeño con niveles de corte de HLH-2004 ≥ 5 y de H-Score > 169 puntos. **B.** Desempeño de ambas herramientas con niveles de corte más bajo, sugeridos para pacientes pediátricos: Criterios HLH-2004 ≥ 4 puntos y H-Score ≥ 131 puntos. La concordancia entre ambas pruebas se optimiza y mejora la sensibilidad. Ver texto y Cuadros 9 y10.