



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

LINFOHISTIOCITOSIS HEMAGOFAGOCÍTICA SECUNDARIA EN ADULTOS: PROPUESTA DE UNA GUÍA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y EL ABORDAJE OPORTUNO DEL PACIENTE.

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna

SUSTENTANTE: CAROLINA ESPINOZA CONTRERAS

2023

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios, por todas las puertas que ha abierto y cerrado a lo largo de mi vida y por las personas que ha puesto a mi alrededor, todo lo cual me ha hecho la persona que soy hoy.

A mis padres y abuelos por la educación y el apoyo que me han dado desde el día de mi nacimiento, por todos sus valores y las herramientas emocionales que me dieron para perseverar, para soñar y alcanzar mis metas.

Gratifico a mi esposo que desde el día uno de mi residencia ha sido comprensivo, tolerante, paciente y un apoyo fundamental diario en el hogar, en lo académico, lo emocional y lo laboral.

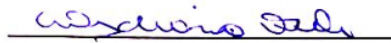
A mi madre y a mi suegra que han cuidado con amor a mi hija en todos esos momentos que he requerido estudiar y laborar tiempo extra. Así como a mi suegro, que ha sido un gran apoyo para mi familia en cada paso y a mi padre que ha estado presente.

A mis profesores, tutores y a cada profesional que me ha guiado durante estos 5 años, brindando enseñanzas laborales, personales y académicas.

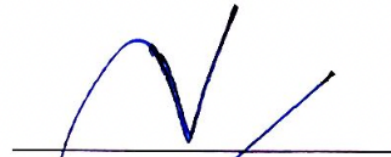
DEDICATORIA

A mi esposo, mi hija y mi hijo.

"Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna"



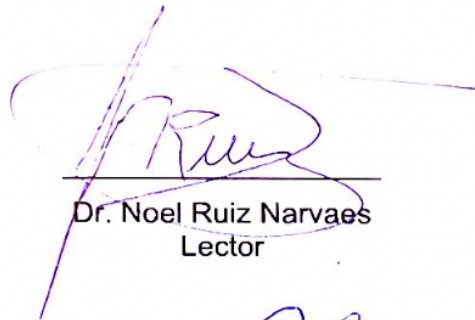
Dra. Lydiana Ávila de Benedectis
Directora del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



Dr. Julián Peña Varela
Coordinador del Programa de Posgrado de Medicina Interna



Dr. Manuel González Rojas
Tutor



Dr. Noel Ruiz Narvaes
Lector



Dra. Carolina Espinoza Contreras
Sustentante

CARTA REVISIÓN FILOLÓGICA

San José, 18 de abril de 2023

Sres.

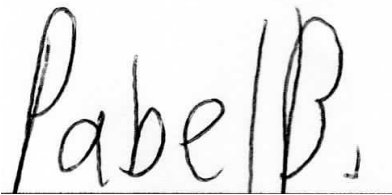
Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Comunico que leí el trabajo final de graduación denominado “Linfocitosis hemagofagocítica secundaria en adultos: propuesta de una guía clínica para el diagnóstico temprano y el abordaje oportuno del paciente”, elaborado por la estudiante Carolina Espinoza Contreras, para optar por el título y grado de especialista en Medicina Interna. Se realizaron observaciones al trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Desde ese punto de vista considero que, una vez realizadas las correcciones del caso, estará listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Suscribe de ustedes cordialmente,



Pabel José Bolívar Porras
Filólogo/ Cédula: 7-0170-0718
Carnet Colypro: 67873
Teléfono: 8707-9270
Email: pabelb@gmail.com

ÍNDICE GENERAL

Justificación -----	1
Objetivo principal y objetivos secundarios -----	2
Metodología -----	3
Marco Teórico	
- Introducción -----	4
- Fisiopatología -----	5
o COVID-19 y HLHs -----	11
- Epidemiología -----	13
- Clínica -----	14
- Diagnóstico -----	16
o Diagnóstico en paciente crítico -----	20
- Diagnósticos diferenciales -----	22
- Tratamiento -----	24
o Soporte -----	24
o Antiinflamatorios -----	25
o Plasmaferesis -----	29
o Refractariedad y reactivaciones -----	30
- Seguimiento y pronóstico -----	33
- Algoritmo diagnóstico -----	35
Conclusiones -----	39
Referencias -----	41

RESUMEN EN ESPAÑOL

La Linfohistiocitosis Hemagofagocítica (HLH) secundaria en el adulto es un síndrome clínico en donde la activación excesiva y permanente de los macrófagos y los linfocitos T citotóxicos derivan en una tormenta citoquímica que lleva a falla multiorgánica y eventual fallecimiento, desencadenado principalmente por infecciones, neoplasias o enfermedades reumatológicas. Es de alta mortalidad si no se piensa de manera temprana.

Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas y compartidas con otras entidades (por ejemplo: el choque séptico), como lo son la fiebre, la hemofagocitosis, la hepatomegalia y esplenomegalia, hiperferritemia, la hipofibrinogenemia y la hipertrigliceridemia. Su diagnóstico es retardador, dado que aún se utilizan los criterios revisados en población pediátrica, y es aún más complicado en los pacientes críticamente enfermos, los cuales constituyen un porcentaje importante de estos pacientes.

El diagnóstico oportuno de la misma, así como el inicio temprano de tratamiento ha demostrado disminuir la mortalidad por esta patología, por lo que se propone un algoritmo de manejo sencillo y fácil de implementar en los distintos centros de salud.

La piedra angular de su tratamiento son el soporte y la terapia antiinflamatoria, basada principalmente en el uso de esteroides y etopósido. Terapias inmunomoduladoras innovadoras se encuentran en este estudio.

RESUMEN EN INGLÉS

Secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults is a clinical syndrome in which excessive and permanent activation of macrophages and cytotoxic T lymphocytes leads to a cytokine storm that ends in multiple organ failure and eventual death, mainly triggered by infections, neoplasia or rheumatic diseases. It has a high mortality if it is not early diagnosed.

HLH clinical manifestations are nonspecific and shared with other entities (for example: septic shock), such as fever, haemophagocytosis, hepatomegaly, splenomegaly, hyperferritemia, hypofibrinogenemia, and hypertriglyceridemia. Its diagnosis is challenging, and they still using the pediatric criteria on adults pathology, been even more complicated to diagnosed secondary HLH in critically ill patients, who constitute a significant percentage of these patients.

The early diagnosis as well as the initiation of treatment, have shown to reduce mortality from this pathology, which is the reason why this work proposed a easy-to-implement management algorithm for different health centers.

The principal treatment of this entity is support and antihinflammatory therapy, mainly based on the use of steroids and etoposide. Innovative immunomodulatory therapies are found in this study.

ÍNDICE DE TABLAS Y CUADROS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de HLH según HLH-2004 -----	18
Cuadro 1. Citoquinas relacionadas a las manifestaciones clínicas y de laboratorio --	15
Cuadro 2. Resumen de tratamiento de HLH secundario -----	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fisiopatología del HLH -----	8
Figura 2. Algoritmo diagnóstico de HLH secundario en el adulto -----	34

ABREVIATURAS

AIJ: Artritis idiopática juvenil

BINASSS: Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social

CAR-T: receptores quiméricos de antígenos por sus siglas en inglés

CID: Coagulación intravascular diseminada

CMV: Citomegalovirus

COVID-19: Coronavirus disease 2019

DHL: Lactato deshidrogenasa

ECMO: membrana extracorpórea

FA: Fosfatasa alcalina

GM-CSF: Factor estimulante de granulocitos y macrófagos

Hb: Hemoglobina

HLH: Linfocitosis Hematofagocítica

IFN- γ : Interferón gamma

IL: Interleucina

JAK: quinasas de la familia Janus, por sus siglas en inglés

IV: intravenoso

IVIG: Inmunoglobulina intravenosa

LCR: Líquido Ceforraquídeo

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad, por sus siglas en inglés

NK: Natural Killers

PCR: proteína C reactiva

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

SIBDI: Sistema de Bibliotecas, Documentación e información.

SNC: Sistema nervioso central

SOFA: escala denominada en inglés: Sequential Organ Failure Assessment score.

qSOFA: escala denominada QUICK-SOFA en inglés.

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

STAT: Familia de traductores de señales y activadores de transcripción, por sus siglas en inglés.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TVP: volumen plasmático total, por sus siglas en inglés.

UCI: Unidad de Cuidado Intensivo

VEB: Virus del Ebstein Barr

VES: velocidad de eritrosedimentación

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Adquirida

VP-16: Etopósido

JUSTIFICACIÓN

La Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH por sus siglas en inglés), es un síndrome que provoca una reacción inflamatoria sistémica que coloca en riesgo la vida de los pacientes (1). Se divide en primario o familiar, cuando se encuentra asociado a mutaciones genéticas y afecta principalmente a población pediátrica, y en secundario o adquirido, cuando es desencadenado por otras etiologías subyacentes, y se observa con mayor frecuencia en población adulta (2). Este trabajo se centra en los secundarios, dado que afecta con mayor frecuencia la población de interés.

Este síndrome llega a progresar rápidamente hasta la falla multiorgánica, con una alta mortalidad para los pacientes (3). Reconocer tempranamente la entidad y abordarla de manera adecuada, puede prevenir el daño multiorgánico y por tanto la muerte del paciente (3). Dado el aumento en la incidencia de dicha patología, aunado a lo descrito anteriormente, este trabajo pretende revisar de manera completa la patología y brindar herramientas clínicas para el diagnóstico oportuno del paciente, así como el abordaje integral del mismo, con el fin de disminuir la mortalidad por dicha enfermedad.

Este trabajo es la segunda revisión bibliográfica nacional sobre el tema de linfohistiocitosis hemofagocítica, y la única enfocada en HLH del adulto, con recomendaciones de manejo y abordaje contextualizadas en las posibilidades ofrecidas en el sistema de salud pública.

OBJETIVO PRINCIPAL

- Realizar una revisión integral de la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria, así como una propuesta para el diagnóstico temprano y el abordaje oportuno del paciente.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir la fisiopatología de la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria.
- Reseñar la mortalidad descrita en la literatura asociada a dicha patología.
- Describir las causas desencadenantes principales de HLH secundario.
- Enumerar los criterios diagnósticos definitorios de la enfermedad.
- Analizar una estrategia para el diagnóstico temprano de la patología.
- Resumir el abordaje terapéutico del paciente con dicha enfermedad.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en bases de datos a través de PubMed y del BINASSS (Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social): Clinical Key, Ovid, Medline, Cochrane Library, The New England Journal of Medicina, UptoDate y BMJ. Se seleccionaron los artículos que se encuentren en español e inglés de texto completo, con las palabras clave: Linfohistiocitosis hemagofagocítica (en español e inglés), fisiopatología, criterios diagnósticos, tratamiento y manejo. Así mismo, se utilizó la base de datos Pubmed seleccionando los artículos que se encuentren en español e inglés de texto completo.

Se procuró utilizar solo los artículos innovadores, con bases estadísticas sólidas y publicados en los últimos 10 años, a excepción de aquellos que sean relevantes en la definición y establecimiento de la patología.

A través del BINASSS y el SIBDI (Sistema de Bibliotecas, Documentación e información) de la Universidad de Costa Rica, se realizó una búsqueda de las publicaciones nacionales asociadas al tema, encontrando dos artículos, uno publicado en el 2011, y otro en el 2021, asociado a COVID-19, por lo que se incluye ambos textos, pese a que el primero tiene más de 10 años de publicación, dada su perspectiva nacional.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCION

A nivel molecular, el cuerpo humano cursa constantemente con mecanismos activadores y contra reguladores que mantienen la homeostasis. El sistema inmune realiza la defensa y reparación de los tejidos ante distintas noxas a través de mecanismos de inflamación, los cuales se ven delimitados una vez controlada la injuria. La Linfocitosis Hemagofagocítica (HLH por sus siglas en inglés), es un síndrome inmunológico que deriva de la activación excesiva y perpetuada de los linfocitos T citotóxicos y los macrófagos, en donde se desarrolla una tormenta citoquinica y por último daño a órgano blanco que amenaza la vida de los pacientes (2,4,5). Es una entidad inicialmente descrita en la población pediátrica, pero que afecta a todos los grupos etarios en general (3). La oportuna detección de esta patología previene el daño permanente de los órganos y la eventual falla multiorgánica que se deriva de la evolución natural de este síndrome.

El HLH se divide en: primario o familiar, cuando existe una condición genética heredada que altera el funcionamiento de las citoquinas, la sobrevida de los linfocitos o la activación del inflamosoma; secundario o esporádico cuando existe un factor desencadenante subyacente como lo son las infecciones, las neoplasias o la inflamación crónica. Por último, se clasifica como síndrome de activación macrofágica (MAS, por sus siglas en inglés) cuando el factor desencadenante es una enfermedad reumatológica como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis idiopática juvenil (AIJ) o la enfermedad de Still (2,4).

Risdall et al., en 1979 describió por primera vez el HLH secundario, al observar que 19 pacientes (de ellos, 14 inmunocomprometidos), infectados por un virus (14 de la familia de los herpes y 1 adenovirus), mostraron a nivel de medula ósea hemagofagocitosis, y a nivel sistémico, una disregulación inmunológica con manifestaciones como fiebre, hepato-esplenomegalia, disfunción hepática y disfunción en la vía de la coagulación (6). Este trabajo se centra en HLH secundario, su fisiopatología, clínica y manejo, dado que es la más frecuente en adultos, y su identificación temprana puede ayudar a disminuir la mortalidad de los pacientes que la presentan.

FISIOPATOLOGÍA

Más que una enfermedad, el HLH es una condición inmunológica sostenida que se caracteriza por una respuesta inflamatoria exagerada dirigida por los linfocitos T, que deriva en una tormenta de citoquinas, con daño a órganos, falla multiorgánica y una eventual muerte (3,7). A diferencia del HLH primario, los mecanismos del HLH secundario no son tan claros; se cree que comparten la misma disfunción de las células NK y el aumento de los linfocitos T citotóxicos, pero por un defecto adquirido y no intrínseco (8). Se supone es una condición transitoria y debe remitir cuando el proceso subyacente se encuentre controlado(8).

Todo comienza cuando un estímulo (por ejemplo: infecciones, malignidad, entre otros) desencadena una respuesta inmunológica por los linfocitos T CD8+, los cuales se activan y liberan una serie de factores como lo son: el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), el interferón gamma (IFN- γ), la interleuquina-6 (IL-6), IL-10 y el factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)(1). Una vez controlado el estímulo, la respuesta inflamatoria debe terminar con la apoptosis de sus células defensoras; sin embargo, en los pacientes que desarrollan HLH, las vías de apoptosis se

encuentran alteradas, por lo que la respuesta inmunológica se perpetua en el tiempo; dicha inflamación constante que genera el daño a nivel sistémico (9).

Normalmente, los linfocitos NK y T CD8+ destruyen una célula blanca a través de una vía no secretora (FasL y CD95L) y una vía secretora, liberando gránulos citotóxicos que contienen perforina, granzima y otras sustancias proteolíticas (9,10). Los mecanismos apoptóticos más relacionados con HLH son: mutaciones a nivel de las perforinas (proteínas que se insertan en la membrana basal de las células, permitiendo el paso de granzimas que inducen la muerte celular) y la mutación de los MUNC13-4 (enzimas que permiten la exocitosis de granulocitos intracelulares que contienen sustancias que activan la señalización de apoptosis de la célula) (1,11).

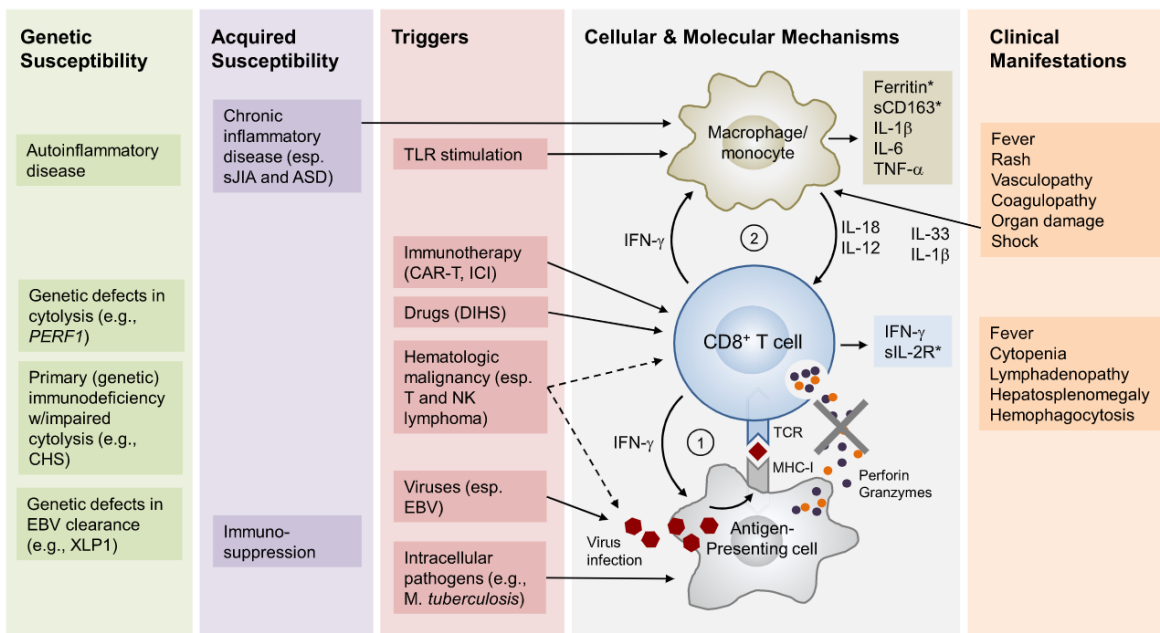
Durante un evento desencadenante (ej. Infecciones, neoplasias, etc.) la tormenta citoquímica perjudica la funcionalidad de los linfocitos NK, dado que la presencia de citoquinas estimuladoras de estas células como la IL-12 y la IL-18, conllevan a una activación de la apoptosis de estos linfocitos, o al agotamiento de los mismos, con una disminución en la sensibilidad a la estimulación citoquímica (8). En ausencia de los NK, Los linfocitos T CD8+ aumentan su proliferación, y por tanto la secreción de las sustancias mencionadas anteriormente (TNF- α , IFN- γ , GM-CSF) (10). Estas sustancias, a su vez, activan más macrófagos y células dendríticas, propiciando la infiltración tisular y la producción de IL-6, IL-12, IL-1B, IL-8, IL-10, IL-12 e IL-18, perpetuando y agravando la inflamación, llevando eventualmente al daño tisular (9,10,12,13).

Esta interacción entre el linfocito T y el macrófago, es lo que va a dar las diferentes manifestaciones clínicas que se observan en este síndrome. Principalmente la IL-1B, TNF-a y la IL-6

juegan un rol importante en la fiebre, el daño endotelial, la coagulación intravascular diseminada (CID) y la disfunción orgánica en estos pacientes (2,13).

En la figura 1 se ejemplifica los factores predisponentes y los desencadenantes de los tipos de HLH, así como la fisiopatología mencionada(7). La columna de verde son las mutaciones identificadas hasta el momento relacionadas con el HLH familiar, de las cuales no se va a hondar dado que distan del objetivo del trabajo. En la columna lila, se detallan dos factores predisponentes para el desarrollo principalmente del síndrome de activación macrofágica, secundaria a enfermedades que producen inflamación crónicas como lo son el LES y la AIJ, así como la relacionada a medicamentos inmunosupresores. Los factores desencadenantes de HLH secundario, los cuales se desarrollan más adelante en este trabajo, se nombran en la columna rosada, agrupándolos en virales (con mayor frecuencia el EBV), patógenos intracelulares (por ejemplo *M. Tuberculosis*), malignidades (principalmente hematológicas), inmunoterapia y medicamentos. A nivel celular y molecular, resaltada como la zona gris de la imagen, se observa el linfocito T CD8+ reconociendo el MHC-I (Complejo mayor de histocompatibilidad, por sus siglas en inglés) (número 1 en la imagen), de una célula presentadora de antígenos infectada, con la incapacidad de destruirla dado el defecto en perforinas y granzimas, por tanto, (número 2 en la imagen) el macrófago/monocito continua la estimulación y la producción de citoquinas, perpetuando la inflamación. Por último, en la columna color piel, se observan las manifestaciones clínicas secundarias a las moléculas producidas.

Figura 1. Fisiopatología del HLH.



Fuente: Griffing G. Et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. Best practice and research clinical Rheumatology. 2020.

El receptor soluble de IL-2 (también conocido como CD25 soluble), el cual es un activador de las células T, y el receptor soluble de hemoglobina-haptoglobina (CD163) el cual es un activador de macrófagos (2,14) se aumentan por la interacción anteriormente mencionada, por lo que sirven como parte de los criterios diagnóstico. Cabe resaltar que el CD163 es producido exclusivamente por el linaje de los macrófagos/mastocitos (a diferencia de la IL-2 que es producida por ellos y por otra serie de células y tejidos, incluyendo bazo, hígado, corazón y riñón) por lo que el mayor peso de su cuantificación recae en el diagnóstico del MAS(14). El INF- γ contribuye a la fiebre en estos pacientes, las linfadenopatías y las citopenias por secuestro y mielosupresión (2). La ferritina producida por la activación macrófaga promueve el aumento del plasminógeno, por lo que a nivel periférico se produce lisis del fibrinógeno (7).

Con respecto a los factores desencadenantes, dado que los mecanismos afectados impresionan ser los relacionados a la actividad citolítica, los más frecuentes son los factores intracelulares, como por ejemplo los virus. La familia de los herpes está relacionada al 62% de los casos de HLH, siendo el EBV el más usual, seguido del CMV en el 9% de los casos (4,15), tanto en situaciones de infecciones primarias como en reactivaciones por inmunosupresión (2). Se cree que la proteína latente de membrana-1 del EBV produce inhibición de la proteína amiloide P sérica (SAP) la cual es estimuladora de la respuesta citotóxica de los NK (8). Así mismo, la proteína hemaglutinina del virus de la Influenza H5N1 reduce la expresión de perforinas en los linfocitos T, disminuyendo la toxicidad de las mismas y perpetuando la estimulación de la células dendríticas (8).

Se ha descrito que el virus de la influenza H1N1 tiene la capacidad de infectar y replicarse en los linfocitos NK, dando paso a la apoptosis de estas células, contribuyendo con el descenso del número de las mismas y la disminución de su actividad citotóxica (8). Se ha documentado que diversos virus tienen la capacidad de producir proteínas que retrasan la apoptosis de las células infectadas, lo que prolonga la duración de la sinapsis citotóxica, por tanto la hipersecreción de citoquinas y así el desarrollo de HLH (16).

Las bacterias, parásitos y hongos también pueden desencadenar esta condición (1,3,13), siendo las bacterias las causantes del 9% de los casos, y de ellas, la principal causa es la *Mycobacterium Tuberculosis* en un 38%(7,13,15). De los pacientes con tuberculosis que presentaron HLH, más de la mitad cursaba con comorbilidades y más del 80% mostraban tuberculosis extrapulmonar, con una mortalidad cerca del 50% (15). Otras bacterias menos frecuentes son la *Ehrlichia*, *Bartonella* y *Brucela*, seguidas por parásitos (2%) como la *Leishmania*, *plasmodium*,

toxoplasma, *Rickettsial* y de hongos (2%) como *histoplasma* (4,7). Es importante mencionar que el HLH inducida por parásitos no requiere otro tratamiento más que la resolución de la causa subyacente(3).

Infecciones virales crónicas, especialmente el HIV, también ha sido reportado como causa subyacente de HLH. En el estudio de Ramos – Casals et al., 173 de los pacientes con HLH tenían HIV, y de estos, más del 80% tenían un conteo de CD4+ menor de 2 por 10⁸ células por uL. En 70% de los casos, lograron identificar el factor desencadenante, principalmente asociado a oportunidad; sin embargo 30% de los pacientes no tenían ninguna otra enfermedad subyacente (15).

Otro de los factores desencadenes de la mitad de los HLH en adultos son las malignidades, y a su vez 1% de las malignidades en adultos, se complican con HLH (7). Las de estirpe hematológico, principalmente tipo T y NK en un 35%, y linfomas tipo B en un 32%, son las más frecuentes, y desencadenan el HLH antes del tratamiento o a su inicio, dado tanto por la inmunosupresión, así como por las infecciones oportunistas (1,3,7). Del 40 al 70% de los pacientes adultos con HLH tienen una malignidad subyacente asociada (1,3). Por lo general estos pacientes tienen peor pronóstico, que los que cursan con HLH secundario por otras causas (4,17).

En un estudio realizado recientemente en Texas, Estados Unidos, se sugiere ampliar los criterios diagnósticos de HLH secundario a malignidad en los adultos, ya que demostraron que los criterios de HLH-2004 probados en paciente pediátrico, promueve el subdiagnóstico de esta patología, principalmente en centros con poco acceso a laboratorios como el CD25 y el conteo de NK (18), sugiriendo que es probable que la incidencia de HLH por malignidad sea mayor a la registrada actualmente.

Diferentes tumores también pueden producir proteínas anti apoptóticas, perpetuando la vida de las células divididas erradamente, prolongando la sinapsis citotóxica con los linfocitos T, desencadenando la hipersecreción de citoquinas y el HLH (16).

Así mismo, existe el HLH asociado al inicio de inmunoterapias, aparentemente por mecanismos que desvían la activación inmunológica a las células CD8+ citotóxicas y a la liberación de citoquinas(4,7). En el caso particular de los tratamientos CAR-T (receptores quiméricos de antígenos por sus siglas en inglés) el síndrome generado se clasifica más como una tormenta citoquínica(19).

Es importante mencionar que hay enfermedades reumáticas específicas (por ejemplo, AIJ y LES) que provocan un estado inmunológico como el HLH; sin embargo, se han agrupado en la categoría de Síndrome de Activación macrofágica (MAS-HLH, por sus siglas en inglés), por lo que no se abordan en este trabajo. Su fisiopatología se enfoca en la estimulación constante de los receptores Toll Like Receptos (TLR) 9, principalmente, y una persistencia de la estimulación de la IL-6 (inflamación crónica) (8). Así mismo, hay una actuación excesiva del inflamosoma que define este tipo de histiocitosis (8).

COVID-19 y HLHs

Con respecto a las infecciones por el virus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory síndrome coronavirus 2), dado el perfil clínico e inflamatorio del mismo, desde el 2020 se discute si es una causa de HLH secundario (19,20). Es claro, que la enfermedad severa por COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019, por sus siglas en inglés), produce en algunos pacientes un síndrome inflamatorio

con liberación citoquínica, en proceso de definición (21,22). Se ha comparado el mismo con el síndrome de liberación de citoquinas (CRS por sus siglas en inglés) o tormenta citoquínica, con el síndrome de distrés respiratorio y el HLH secundario del adulto (19,22).

Las diferencias y similitudes que muestra el HLH con la infección severa del COVID 19 con respecto a los criterios diagnósticos de HLH-2004 son los siguientes (19,21):

- HLH y COVID 19 comparten fiebre persistente e hiperferritemia
- COVID-19 presenta esplenomegalia en un 15%, mientras los adultos con HLH la presentan en un 50 a 83% (12,23). No hay descripción de presencia de hepatomegalia en COVID-19.
- En contraste con los pacientes que cursan con HLH, los pacientes con COVID-19 presentan muy poco citopenias, entre un 3 a un 4%. Siendo la linfopenia característica de COVID-19 y la neutropenia de HLH.
- El nivel de triglicéridos en los pacientes con COVID-19 por lo general son normales, y no hay diferencia entre los pacientes levemente enfermos y los críticamente enfermos.
- Los pacientes con COVID-19, contrario a los pacientes con HLH, cursan con niveles de fibrinógeno elevados. Sin embargo, los pacientes que evolucionan a COVID severo, pueden presentar hipofibrinemia en un 1.3%, y los que ingresan a UCI, lo muestran en un 28 al 30%.
- No se ha cuantificado linfocitos NK ni CD25s en los estudios de pacientes con COVID-19 con sospecha de HLH.
- Con respecto a la hemofagocitosis, puede estar presente o ausente en ambas entidades y en ninguna de las dos es patognomónico, y su hallazgo debe ser interpretado en el contexto clínico del paciente.

Es por tanto, que algunos investigadores, han propuesto una serie de criterios para definir un nuevo síndrome de hiperinflamación asociado a COVID-19, dado que los criterios de HLH, CRS y SDRa han sido validados en poblaciones específicas (24).

Pese a que el HScore ha arrojado buena evidencia para su uso en HLH secundario del adulto, como se describirá más adelante, en COVID-19 no ha mostrado buenos resultados e incluso algunos autores se encuentran en contra de su uso en esta patología (19,20,25).

Ahora bien, los pacientes con COVID-19 severo, seguirán una evolución similar al HLH, siendo su manejo principal el soporte y los glucocorticoides, por lo que al atender la severidad de esta enfermedad, se estaría cubriendo también las posibles afecciones por HLH secundario (19).

EPIDEMIOLOGÍA

Este síndrome tiene una incidencia de 1 en 800 000 adultos y de 1 a 10 niños por cada millón, en los países de Italia, Estados Unidos y Suecia (9,15). Ramos – Casals et al., investigaron 2197 casos de HLH en adultos, encontrando variabilidades regionales y etiológicas, atribuyendo sus hallazgos a las variaciones genéticas de cada población y a la incidencia de infecciones por región. De esta población, analizaron las características clínicas de 775 y descubrieron un ratio de incidencia de 1:7 entre hombres y mujeres, respectivamente, con una edad media de presentación de 50 años. No se ha documentado una predilección del HLH según raza o etnia(9).

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas del HLH al inicio suelen ser inespecíficas, con una temporalidad entre aguda y subaguda (de 1 a 4 semanas)(15), progresando rápidamente a un estado crítico con daño multiorgánico (7). Sus síntomas más frecuentes son la fiebre (por más de 7 días) y las citopenias, los cuales se comparten con otras patologías (1,10) y hasta un cuarto de los pacientes muestran lesiones cutáneas no específicas como lo son el eritema, edema, petequias y púrpura (15). También llegan a presentar inestabilidad hemodinámica y lesión renal aguda(26).

Los órganos generalmente involucrados con mayor frecuencia son el bazo y el hígado, incluyendo aumento de transaminasas y bilirrubinas, por lo que suelen confundirse con falla hepática aguda o fulminante (1,15). Así mismo, una tercera parte de los pacientes pueden presentar alteraciones neurológicas como disminución del estado de alerta, encefalopatía, convulsiones y ataxia (1,10). Un 42% de los pacientes pueden presentar afección pulmonar y manifestarse con disnea, tos y falla ventilatoria, principalmente, cuando su factor desencadenante es un virus respiratorio (15). Son más frecuente las manifestaciones pulmonares en MAS-HLH y es un indicador de mal pronóstico (27). La evolución natural de esta enfermedad lleva a daño renal y multiorgánico, alcanzando una mortalidad del 100% si no se trata (1).

Otros síntomas inespecíficos son los gastrointestinales que se presentan en un 18% de los pacientes con diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis y colitis ulcerativas. Hasta en un 21% de los pacientes adultos puede presentarse con afectación al sistema nervioso central (SNC), manifiesta como síntomas neurológicos, proteinorraquia de más de 450 mg/dl y celularidad mayor de 8 células/uL en el líquido cefalorraquídeo (LCR), agregando

morbilidad(28). Hay pacientes que pueden presentarse con depresión, trastornos del ánimo y psicosis (7,15).

Cuadro 1. Citoquinas relacionadas a las manifestaciones clínicas y de laboratorio.

Manifestación clínica o de laboratorio	Citoquina
Fiebre	Aumento IL-1B, TNF a, IL-6
Citopenias	Aumento de TNF-a, INF-y, Hemofagocitosis
Hipertrigliceridemia	Aumento de TNF a y disminución de la lipoproteínlipasa
Hipofibrinogenemia	Activación del plasminógeno lo cual lleva a aumento de plasmina y por tanto ruptura de fibrinógeno. Dado lo anterior se ve una disminución de la velocidad de eritosedimentación.
Hiperferritemia	Aumento de la IL-1B
Lesión hepática	Aumento de GM-CSF, INF y estimulan el FAS/FASL produciendo apoptosis y daño tisular
Trastornos de la coagulación	Lesión hepática con disminución de fibrina, aumento de IL-1B que aumenta la activación del plasminógeno y la activación del Factor X.
CID	Aumento del TNF-a e INF-y
Colestasis más disminución de albumina	Aumento del INF y
Nefropatía	Aumento de IL-6

Fuente: Información tomada de referencia bibliográfica (10,21,29,30)

DIAGNÓSTICO

Dado que es una patología que inicialmente se describió en población pediátrica, hasta el día de hoy muchas de las pautas utilizadas en adultos están basados en los estudios realizados en niños, incluyendo los criterios diagnósticos de esta entidad, fundamentados en la guía propuesta por la "Histiocyte Society" en 1991 y actualizados en 2004 (HLH-2004), pese a que su sensibilidad y especificidad no está probada (15). Se debe cumplir con 5 de los 8 criterios descritos en la tabla #1, sin embargo, estos síntomas, más que ser simultáneos, son secuenciales (1,4,5).

Debe sospecharse esta patología en todo paciente que curse con fiebre persistente sin una causa clara atribuible y con falla multiorgánica(15,30). Las citopenias son de los hallazgos de laboratorios importantes en esta patología, provocados como consecuencia de la tormenta citoquímica que se presenta. La trombocitopenia y la anemia se presenta en 80% de los casos, con anemia severa en 20% de ellos y leucopenia en 69% de los casos. La trombocitopenia severa es mucho menos frecuente (15).

Aproximadamente, 80% de los pacientes con HLH van a cursar con alteraciones en las pruebas de función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina (FA), lactato deshidrogenasa (DHL)), con colestasis e hipoalbuminemia como efecto del exceso de IFN- γ , y hasta un sesenta por ciento van a cursar con alteraciones en la vía de coagulación, principalmente cursan con hipofibrinogenemia por la activación de la IL-1B plasminógeno y de factor X, y dímero D elevado, reportando así mismo, coagulación intravascular diseminada en 40% de estos pacientes(10,15). Con respecto a la

Hipertrigliceridemia, impresiona que está en asociación a la inhibición de la lipoproteínlipasa debido al exceso de factores de necrosis tumoral y se identifica en 69% de los pacientes (15).

Al ser una patología asociada a tormenta citoquímica, la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de eritosedimentación (VES) se van a ver aumentadas; sin embargo, esta última se va a ver disminuida dado que conforme avance la patología, el fibrinógeno se va a ir consumiendo (7).

La hiperferritemia es un dato de laboratorio que debe orientar a esta patología, aunque su sensibilidad y especificidad es mayor en niños que adultos (31,32). Se describe que tanto los macrófagos como los hepatocitos producen ferritina y se libera durante la eritrofagocitosis, por lo que niveles mayores de 500 ug/L son frecuentes en el 90% de los pacientes y valores mayores de 10 000 ug/L en 24% (15).

El receptor soluble de interleuquina-2 (IL-2) (CD25 soluble) es un excelente marcador y de bajo costo para el diagnóstico de HLH en el adulto, reportando un intervalo de confianza del 95% comparado con la ferritina (78%)(3). Se encuentra elevado en el 74% de los pacientes adultos. La técnica estándar de medición es por ELISA y su corte varía por edad (15). La limitación más grande de este marcador es la falta de acceso al mismo, incluyendo nuestro sistema de salud.

Table 1 . Criterios diagnósticos de HLH según HLH-2004	
1.	Diagnóstico molecular consistente con HLH
2.	Se debe cumplir 5 de los siguientes 8 Criterios:
a.	Fiebre
b.	Esplenomegalia
c.	Citopenias: dos o tres líneas afectadas, definidas de la siguiente manera: <ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina (Hb) menor de 9 g/dL - Plaquetas menores de $100\ 000 \times 10^6/L$ - Neutrófilos menores a $1000 \times 10^6/L$
d.	Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia <ul style="list-style-type: none"> - Triglicéridos en ayunas mayor o igual a 265 mg/dL - Fibrinógeno menor o igual a 1,5 g/L
e.	Hemofagocitosis en médula, bazo o ganglios linfáticos. Sin evidencia de malignidad.
f.	Conteo bajo o nulo de los NK
g.	Ferritina mayor o igual a 500 ug/L
h.	CD25 soluble mayor o igual a 2400 U/mL

Por último, el conteo de NK disminuye o es nulo, sin embargo, se ha visto que en niños críticamente enfermos el conteo puede ser normal. Así mismo, es un marcador cuyas técnicas de conteo no han sido estandarizadas en adultos (12,15).

Con respecto a la histología, la médula ósea es el sitio donde más frecuentemente se puede demostrar la hemofagocitosis, siendo un signo positivo en 84% de los pacientes (15), así como el sitio

más accesible y menos riesgoso en comparación con el hígado y bazo. Entre aspirado y biopsia de médula, la hemofagocitosis se observa mejor en aspirado, sin embargo, debe considerarse la realización de biopsia en los casos que además se desee descartar neoplasias hematológicas (30). El diagnóstico de hemofagocitosis se hace con que haya del 2 al 3% de macrófagos con evidencia de hemofagocitosis activa, con una media de 6 histiocitos por cada 500 células nucleadas; sin embargo, un estudio de casos controles reportó menos valores de hemofagocitosis (0,082% en pacientes y de 0,009%) con una sensibilidad de 83% y una especificidad de 60%(33).

La hemofagocitosis no se encuentra presente en todos los órganos en todo el curso del síndrome, por lo que, si la sospecha de HLH es alta, se debe repetir el aspirado en busca de la misma (14,15).

Otra herramienta que ayuda a calcular la probabilidad de que un paciente curse con HLH secundario es el HScore; esta calculadora fue creada por Fardet et al., los cuales revisaron parámetros de laboratorio y aspirados de médula ósea de enero del 2006 a diciembre del 2011 en 3 hospitales universitarios terciarios, que tuvieran como diagnóstico en la boleta de aspirado: sospecha de HLH(34). Tomaron en cuenta 10 variables basados en el consenso de Delphi, el cual fue un consenso de 63 expertos internacionales en HLH secundario, entre octubre y diciembre del 2012, y revisado por otros 24 expertos de 13 países distintos(35).

El consenso de Delphi estableció que hay 7 criterios absolutos para HLH del adulto que son:

- Citopenia; sea de 1 linaje, 2 linajes o pancitopenia
- Hemofagocitosis en la médula ósea, por aspirado o biopsia
- Fiebre

- Organomegalia
- Existencia de una enfermedad predisponente subyacente
- Altos niveles de DHL
- Altos niveles de Ferritina.

No llegaron a ningún consenso con respecto a 4 criterios: elevación de transaminasas, hipertigliceridemia, hipofibrinogenemia y bajos niveles de ferritina glicosilada(35). Por tanto, Fardet et al. incluyeron los 7 criterios absolutos y 3 de los criterios sin consenso (transaminasas, hipertigliceridemia, hipofibrinogenemia) para realizar una correlación entre los pacientes que tenían dichos parámetros y los pacientes a quienes se le diagnosticó HLH secundario. La calculadora utiliza las variables mencionadas, con el peso estadístico que se logró estratificar en el estudio, y establece una probabilidad estadística de presentar HLH secundario, aun cuando no cumpla 5 de los 8 criterios del HLH-2014 (34), es la primera herramienta validada en adultos (34). Le otorga a cada variable un valor de 18 a 64 puntos, con un corte a partir de 169 que muestra una sensibilidad el 92,5% y una especificidad del 91,9%(34).

Diagnóstico en paciente crítico

Hines et al., en el 2021, en su consenso de manejo de diagnóstico y manejo de HLH en paciente crítico, documentaron que la mayoría de diagnósticos de HLH secundario se realizaban en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCIs) (27,36). Se encuentra bien establecido, que los pacientes pediátricos con HLH requieren del manejo en una unidad de cuidado intensivo en más del 60%, sin embargo, faltan estudios para determinar dicho porcentaje en adultos(27).

Dado que los pacientes críticos tienen una serie de condiciones que los llevan a un estado de inflamación severo y constante, así como a tormenta citoquímica y falla multiorgánica, se recomienda sospechar HLH en los pacientes con una respuesta inadecuada a las medidas terapéuticas dirigidas con una progresión rápida a falla multiorgánica (27,37). Se define respuesta inadecuada como el paciente que persiste haciendo fiebre y asocia uno de los siguientes criterios:

- Hiperferritemia
- Citopenias
- Hepatomegalia y/o esplenomegalia
- Hemofagocitosis.

La sospecha debe ser mayor en pacientes con neoplasia o inmunosupresión (27). Si se tiene una alta sospecha de HLH, se debe solicitar a laboratorio: ferritina, receptor soluble de IL-2 y hemograma completo(37). Si los estudios complementarios de la misma no estuviesen disponibles, debe iniciarse tratamiento ante la alta sospecha, sin esperar su confirmación (27).

Knaak et al. realizó un estudio observacional en la Universidad de Berlín de enero de 2006 a agosto 2018, con 2623 pacientes críticos adultos, en donde se revisaron los criterios de HLH-2004 y el HScore (38). El seguimiento de los pacientes fue hasta su egreso, traslado o muerte. Durante su investigación, lograron determinar que, si se aumenta el corte de ferritina a más de 3000 ug/L y fiebre a 38,2C, aumentaba la sensibilidad del diagnóstico a 97,5% y la especificidad a un 96.1%(38). Así mismo, demostraron que, en el paciente crítico, la mayoría de los pacientes adultos solo cumplían 4 de los criterios de HLH-2004.

Es posible que el paciente crítico cumpla 5 de los 8 criterios de HLH-2004, sin realmente tener HLH secundario (38). Por tanto, la recomendación final para paciente crítico es: valorar hiperferritemia (con rangos superiores a 3000 ug/L), fiebre (corte en 38,2C), citopenias, Hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, esplenomegalia y cuantificación del receptor soluble de IL-2 (37,38). Con respecto al HScore, Knaak et al., demostraron que, para paciente crítico, el corte de 168 puntos es sensible en un 94,1% y específico en 100%, por lo que es una herramienta adecuada (38).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

En algunos pacientes con patologías importantes de fondo, tipo infecciones severas, reactivaciones virales, neoplasias con metástasis y enfermedades autoinmunes, pueden tener clínica y laboratorios similares al HLH (15). Si el paciente tiene hipofibrinogenemia, Hipertrigliceridemia, ferritina elevada y hemagofagocitosis, todas juntas es más probable que tenga HLH, sin embargo, si presentan estos criterios por separado o con otros criterios más generales como fiebre, citopenias y esplenomegalia, se debe orientar el diagnóstico a las complicaciones severas de las patologías anteriormente mencionadas (15). Es claro que su diferenciación es muy difícil y es probable que las entidades compartan mecanismos fisiopatológicos similares por lo que su evolución y hallazgos son parecidos.

De los diagnósticos diferenciales más relevantes, se encuentra la sepsis con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), la cual comparte con el HLH la elevación de ferritina, hipofibrinogenemia, trombocitopenia (ambas anteriores asociados a CID) y el deterioro clínico del paciente (29,37). La fiebre es un signo compartido por ambas entidades, sin embargo, uno de los puntos a favor del diagnóstico de HLH es una fiebre persistente, recurrente y que dure más de 7 días

pese al uso correcto de antibióticos(29). Debido a esta fiebre sostenida en el tiempo, HLH debe ser también un diagnóstico diferencial en fiebre de origen oscuro, principalmente en presencia de citopenias e hiperferritemia (29). No obstante, es importante recordar que en el contexto de paciente crítico en UCI, dado el uso de antipiréticos, hemodiálisis y membrana extracorpórea (ECMO), este criterio pierde fuerza (38).

Con respecto a la esplenomegalia, el hallazgo de la misma sin otra causa subyacente aparente (por ejemplo: virosis tipo EBV, linfomas, entre otros) debe orientar a HLH y no a sepsis (29). En el caso de las citopenias, pese a que el SIRS comparte la anemia, la trombocitopenia y la neutropenia, es más frecuente ver valores más bajos (como Hb por debajo de 8g/dl) en HLH que en SIRS (29).

Como se mencionó anteriormente, la hiperferritemia es un marcador más sensible en niños que en adultos, sin embargo, en rangos sumamente elevados (mayores de 10000 ug/L), es mucho más sugestivo de HLH que de sepsis en paciente no crítico (14,26,29,31). Los estudios en pacientes críticos lo sugieren como un valor de tamizaje para HLH, sin embargo, con valores superiores a los delimitados por HLH-2004 (27,38), es decir, en valores superiores a 3000 ug/L como se mencionó en la sección de diagnóstico en paciente crítico.

Así mismo, la hemofagocitosis, tampoco es una manifestación sensible ni específica para HLH en ausencia de otras manifestaciones (5,29), ya que su presencia también se documenta en otras patologías, y su ausencia no descarta HLH (5,15,32).

Algunos autores sugieren la medición de IL-10 y de IFN- γ en paciente crítico para diferenciar su estado de choque de HLH; sin embargo, son pocos los estudios y están hechos en población pediátrica (14).

TRATAMIENTO

El tratamiento del HLH se basa en 3 pilares: soporte, resolución de causa subyacente y en supresión del proceso inflamatorio a través de medicamentos (15). Dado a que progresa rápidamente y su mortalidad es muy alta, el tratamiento debe instaurarse a penas se tenga suficiente sospecha clínica (10).

El manejo del HLH se ha fundamentado en las guías realizadas por Henter et al. (denominado el "Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group of the Histocyte Society"), inicialmente en 1994 y actualizadas en el 2004 (39,40). En el contexto de este trabajo, la mayor limitación de estas guías es que las mismas están basadas en población pediátrica, con el beneficio de que, si fue contemplado el HLH secundario y no solo el asociado a defectos genéticos heredados, principalmente en la revisión del 2004.

Medidas de soporte

El soporte se refiere a todas las medidas que ayuden a controlar las distintas complicaciones derivadas de las manifestaciones clínicas del síndrome, como lo son los sangrados (debido a trombocitopenia, coagulopatía), falla hepática, lesión renal, entre otros (15).

Estos pacientes pueden convertirse rápidamente en paciente críticos, por lo que se debe trasladar a las UCI cuando su condición médica lo amerite (39). Es importante utilizar antibióticos de amplio espectro dado la neutropenia que pueden presentar estos pacientes y su alta probabilidad de hacer infecciones por oportunistas, mientras se procesa el resultado de cultivos, con cuyo resultado se pueda dar terapia dirigida (27,39).

Medidas antiinflamatorias

El uso de inmunosupresión es la primera línea de tratamiento para el HLH. Dado lo anterior, se debe tener presente los factores desencadenantes, como las infecciones, que requieran concomitantemente el uso de antibioticoterapia, así como las posibles infecciones oportunistas que pueden derivar de la inmunosupresión(1). Es importante mencionar todos los estudios de tratamientos en adultos son retrospectivos y no controlados, con poblaciones máximas de 20 pacientes (15), por lo que la decisión terapéutica continúa siendo basada en el criterio clínico del médico tratante y en opinión de expertos.

En HLH-2004, el tratamiento comenzaba con el uso de los siguientes fármacos, de la semana 1 a 8(40):

- Etopósido: es un derivado sintético de las podofilotoxinas, también conocido como VP-16. Su mecanismo de acción consiste en formar complejos con la topoisomerasa II y el ADN, impidiendo el sello de la ruptura normal que sigue a la unión entre la topoisomerasa y el ADN, por tanto, la célula acumula una serie de rupturas del ADN, las cuales derivan en apoptosis celular(41). Las células más sensibles a este medicamento son las que se

encuentran en la fase S y G2 del ciclo celular(41). Su efecto secundario más importante es la mielosupresión(41).

- Dexametasona: Glucocorticoide sintético de acción prolongada con marcada actividad antiinflamatoria y que carece de actividades mineralocorticoides (42).
- Ciclosporina A: Es un endecapéptido (11 aminoácidos) cíclico con un aminoácido N-metilado (que le confiere resistencia a la degradación del ácido gástrico) el cual se une a una inmunofilina llamada ciclofilina, y juntos se pegan a la calcineurina, inhibiendo su activación y, por ende, inhibiendo la activación de los linfocitos T(43).

Después de esas 8 semanas, si el paciente no tenía un HLH familiar o comprobado genéticamente, se detenía el tratamiento. Si el paciente persistía críticamente enfermo, aun cuando no se consolidara la sospecha de HLH primario, se continuaba la tripe terapia hasta llevarlo a trasplante de células hematopoyéticas(40). El uso de intratecales con metotrexate y prednisolona se utilizaba en pacientes con evidencia persistente de afectación al SNC, medido principalmente por la clínica y por la presencia de células o proteínas en el LCR (3,40).

Actualmente, se sabe que en el caso de HLH secundario los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento, independientemente de la causa subyacente, con el uso de pulsos de metilprednisolona dosis de 2mg por Kg de peso diario, como el medicamento con mayores resultados, principalmente en el contexto de enfermedades autoinmunes subyacentes, y el uso de dexametasona a dosis de 10 mg por metro cuadrado, dividido en dos dosis, en los pacientes moderados con afectación al sistema nervioso central (15,27,29).

En caso de que el paciente curse con un HLH severo (definido por disfunción orgánica y un SOFA o qSOFA mayor de 3 puntos) se recomienda agregar a los esteroides etopósido las siguientes dosis: 100 mg/m² una vez a la semana en adolescentes, 75 mg/m² una vez a la semana en adultos y 50mg/m² una vez a la semana en adultos mayores(27). Es importante recordar que requiere de ajuste en caso de lesión renal.

En MAS-HLH la ciclosporina es el segundo fármaco más utilizado (después de los esteroides), con una sobrevida asociada del 76% en pacientes con enfermedades autoinmunes (15,27,29). La dosis de ciclosporina debe ser modificada en los pacientes con lesión hepática o con lesión renal.

Con respecto al uso de Anakinra, un antagonista de los receptores de IL-1 alfa y beta(44), de vida media corta (3-4 horas), con un perfil muy seguro (36), ha mostrado cierto impacto en la mortalidad de los pacientes con HLH secundario e infectados (27), sin embargo, los estudios se han desarrollado con el uso concomitante de esteroides e inmunoglobulina (36). Su dosis es de 2 a 10 mg/Kg/ día dividido en 2 a 4 veces al día, de colocación subcutánea o intravenosa o de 2mg/kg/hora en una bomba de infusión continua IV por 72 horas(27).

En relación con el uso de inmunoglobulina intravenosa (IVIG), hay dos estudios de series de casos que muestran beneficio de su uso en pacientes con infecciones y enfermedades autoinmunes, mostrando una mejoría en la sobrevida de un 59 al 75%. La mayor respuesta se observó en la aplicación de la misma durante los dos primeros días de la elevación de la ferritina (15). Se recomienda el uso de más de 1,6 g/Kg en dosis divididas durante 2 a 3 días (45). El mecanismo antiinflamatorio de la misma consiste en inhibir la activación del complemento, bloquear los anticuerpos del fragmento Fc y el receptor FC del macrófago, además de neutralizar las citoquinas(45).

A diferencia de lo establecido por el HLH-2004, el tratamiento en adultos no requiere 8 semanas de duración; por el contrario, se mide la respuesta terapéutica semanalmente y concomitantemente con el control del factor desencadenante (3,27). Se sugiere mantener el tratamiento hasta que los niveles de ferritina y del receptor de IL-2 se estabilicen, así como una mejoría clínica del paciente (27).

Si no se logra controlar el proceso con lo mencionado anteriormente, se utiliza, agregado al etopósido, agentes citotóxicos anticáncer como el protocolo CHOP (ciclosporina, vincristina, doxorubicina y prednisolona), para procurar la muerte de los linfocitos T y NK (1). Así mismo, el esquema mencionado anteriormente se utiliza con frecuencia en el HLH secundario a malignidad (3,45). Se debe considerar trasplante alogénico en los pacientes que presenten HLH secundario a malignidad en donde el trasplante se encuentre indicado como tratamiento de dicha malignidad, por ejemplo: los linfomas de Burkitt, las leucemias agudas y los síndromes mielodisplásicos(3,46).

En caso de infiltración al sistema nervioso central, actualmente, se puede utilizar metotrexato intratecal con hidrocortisona, en el contexto de progresión de los síntomas neurológicos más de dos semanas o persistencia de anormalidades en el LCR por más de dos semanas (1,3,15,39).

Con respecto a los pacientes que cursan con HLH durante el tratamiento quimioterapéutico, se recomienda el uso de prednisolona 1-2 mg/kg o dexametasona 5-10 mg/m², asociado o no a IVIG 1,6g/kg dividido en dos a tres días (3). Esta entidad es subdiagnosticada frecuentemente, y debe pensarse en presencia de una citopenia persistente, fiebre, habiendo descartado sobreinfección(3).

Es recomendable evitar el uso de etopósido en este contexto, dado que podría prolongar la recuperación de la médula (3).

Plasmaféresis

El intercambio plasmático a través de aféresis fue descrito como tratamiento para HLH primario alrededor de 1980, sin embargo, fue sustituido por los agentes quimioterapéuticos e inmunológicos (47). Actualmente, se ha planteado la plasmaféresis como una terapia menos tóxica que el HLH-2004, para los pacientes adultos con HLH secundario, mostrando buenos resultados en asociación con la terapia esteroidea (específicamente, metilprednisolona) y a inmunoglobulina (47,48).

Se he recomendado su uso en HLH secundario del adulto, principalmente en el contexto de falla orgánica (principalmente hepática), CID o para la supresión de la hiperinflamación secundaria a la liberación de citoquinas (48,49). Además, se han reportado excelentes resultados en los pacientes que cursan con sepsis y choque séptico, como causa subyacente del HLH, con suspensión de vasopresores después de 2 sesiones y en menos de 72 horas (50). Ramos et al, en su revisión del 2014, demostraron que los pacientes adultos que se sometieron a plasmaféresis, tuvieron una sobrevida del 77% (15). Los pacientes de dicho estudio, se dividieron en: pacientes con cáncer (sobrevivieron 9 de 10), enfermedades autoinmunes (6/8), infecciones (5/7) y un paciente clasificado con causa idiopática que no sobrevivió (15).

Se recomienda la remoción de 1 a 2 veces el volumen plasmático total (TVP, por sus siglas en inglés), con una frecuencia diaria, basados en las metas individuales con cada paciente (49). Se debe reemplazar durante el proceso albumina y plasma (48,49).

Se reporta que la plasmaféresis contribuye a la disminución de los mediadores inflamatorios, incluyendo GM-CFS, y aumenta la respuesta de los esteroides, disminuyendo los niveles de IL-6, IL-2 soluble y TNF-a (48,51).

Es importante mencionar, que la evidencia del uso de plasmaféresis es grado 2C, categoría III, dado que existen pocos estudios de casos, la mayoría retrospectivos, por lo que aún es un campo en investigación y desarrollo (47,49).

El porcentaje de complicaciones con esta terapia varia de 0,025-0,2% (51). Las complicaciones asociadas son: trombosis del catéter, hemorragias, infecciones, hipotensión, arritmias y hemolisis (51). Otras complicaciones menos severas son. Urticaria, fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal y contracturas musculares (51).

Refractariedad y reactivaciones

Hines et al., en su guía de manejo y diagnóstico del HLS en pacientes críticos niños y adultos, define la NO respuesta a tratamiento como la falta de disminución en los parámetros de Ferritina, la persistencia de la fiebre y la ausencia de mejoría clínica durante las siguientes 48 a 72 hora de instaurado el tratamiento (27) y define progresión del cuadro cuando hay un incremento de la ferritina, persistencia de la fiebre y necesidad de soporte a algún órgano disfuncional(27).

Otros estudios como el de Wang et al. definen, basados en el HLH-94, respuesta total como la normalización de todos los parámetros de laboratorio y clínica del paciente, respuesta parcial a la

disminución de al menos 25% de dos de los parámetros en 2 semanas de tratamiento y refractario al paciente que no logra ni los criterios de respuesta parcial después de dos semanas de tratamiento (52).

A este punto, se recomienda primeramente revisar los factores desencadenantes del HLH y las terapias de los mismos, con el fin de asegurar que se encuentren adecuadamente controlados y que no se trate de una reacción secundaria a los factores desencadenantes.

Una vez confirmado lo anterior, los pacientes refractarios a tratamiento, que se reactiva o que se diagnostica un HLH primario, se le debe realizar trasplante de células madre hematopoyéticas (1,3). Sin embargo, para el manejo de HLH secundario refractario hay poca evidencia. Se sugiere el uso de ciclosporina si el paciente no respondió a inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y uso de tacrólimus si el paciente no responde a ciclosporina (15).

Con respecto a las terapias de salvamento, denominadas de esta manera en la literatura para los casos de refractariedad, sus resultados varían en los estudios realizados con adultos y muchos de ellas aún se encuentran en disertación.

El análisis multicéntrico de Wang et al. demostró que el uso de doxorubicina hidrocloreto liposomal (antineoplásico inhibidor de topoisomerasa II (53)) de 25 mg/m² en el día 1, etopósido 100 mg/m² el primer día de cada semana y el uso de metilprednisolona 5 mg/kg el día 1 al 3, 2 mg/kg el día 4 al 6, 1 mg/kg el día 7 al 10, 0.75 mg/kg del día 11 al 14, 0.5 mg/kg del día 15 al 21, y 0.4 mg/kg del día 22 al 28, mostró una respuesta del 76% de los pacientes refractarios al tratamiento (27% con una remisión completa y 49% con una remisión parcial)(52).

Otra de las vías inflamatorias comunes a diferentes síndromes inflamatorios y de tormenta citoquinica es la activación de las quinasas de la familia Janus, conocidas como JAK 1 y JAK2 (54,55). Se ha puesto en estudio el uso de Ruxolitinib (potente inhibidor de JAK1 y JAK2) en pacientes con HLH secundario refractario(56,57), sin embargo, también han comenzado reportes de casos sugiriendo el uso de Ruxolitinib de primera línea (58). La dosis sugerida varía entre 2,5 hasta 25 mg, dividida en dos dosis, cada día(57).

Dado que JAK 1 y JAK 2 activan el factor de transcripción STAT1, el cual incrementa la producción de citoquinas inflamatorias activando células T y macrófagos, se cree que su inhibición puede disminuir la inflamación en HLH secundario(55). Ha mostrado disminución de la fiebre, el choque, la lesión renal y la depresión respiratoria en un marco de 24 a 48h desde el inicio de su uso, con una disminución en los valores de ferritina, receptor soluble de IL-2 y normalización del fibrinógeno(57).

Como se mencionó en la sección de fisiopatología, la IL-6 es una de las citoquinas orquestadora de la respuesta en HLH, por tanto, es razonable pensar que un tratamiento dirigido a la misma podría mejorar la respuesta de los pacientes. Recientemente, hay estudios con Tocilizumab (anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor de IL-6) a dosis de 8mg/kg una única dosis, en pacientes con HLH refractarios a esteroides, IVIG y ciclosporina, con resultados positivos (59,60). Veinticuatro horas después del inicio de tratamiento, se vio un descenso de la ferritina y del receptor soluble de IL-2(59). Al día 7, ya no había evidencia de hemofagocitosis a nivel del aspirado de medula ósea (59). Es importante mencionar que en HLH los niveles de IL-6 se encuentran de leve a moderadamente elevados, y la medición de los mismos no predice la respuesta a Tocilizumab(59).

Alemtuzumab e infliximab tienen poca evidencia y está descrito principalmente en niños y como terapia puente con el trasplante de células madre hematopoyéticas (17,61).

Con respecto al Emapalumab, un anticuerpo monoclonal humano tipo IgG1 contra INF- γ , tanto el libre como el unido a su receptor, neutralizando su actividad (62,63), se encuentra aprobado para uso en paciente pediátrico o adulto que curse con HLH primario refractario, recurrente o progresivo a una dosis de 1 mg/kg en infusión de 1 hora cada 3 a 4 días con el uso concomitante de dexametasona (62,63). Sin embargo, aún se requieren más estudios en adultos y en HLH secundario.

Además de la refractariedad, también existe la recaída del HLH, la cual se define como la disminución de los signos hematológicos y hepáticos, con persistencia de la ferritina elevada, el CD25 y CD 163 elevados, la cual es secundaria a la transgresión del tratamiento y mejora al volver a instaurar el mismo (15).

Otra causa de reactivaciones es el virus del Epstein bar, el cual, por lo general, es secundario a un tratamiento leve a moderado del HLH, por tanto, estas reactivaciones del HLH mejoran la instaurar tratamiento más intensificado (3).

SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pacientes con HLH deben tener un seguimiento cercano durante la primera semana. La PCR y VES son marcadores útiles en este seguimiento (15).

Si bien la hiperferritemia no es un marcador sensible y específico para HLH, su valoración inicial, previo a la colocación del tratamiento, sí se ha reportado como un factor pronóstico y de seguimiento (1,32). Tanto los picos de ferritina, como un descenso menor al 50% después del tratamiento, se ha asociado a una mayor mortalidad, dado que correlaciona con la actividad de la enfermedad (32).

Se ha reportado una mortalidad del 41% en 1109 adultos, con un peor pronóstico en los pacientes con neoplasias hematológicas subyacentes y un mejor pronóstico en los pacientes desencadenados por infecciones o enfermedades autoinmunes (15,64,65). Se ha reportado que los pacientes con linfomas de células B que desarrollan HLH tienen mejor pronóstico que los pacientes con linfomas de tipo T que desarrollan HLH, sin quedar claro si su evolución se encuentra en relación con la agresividad del tumor o a la dificultad de tratamiento de los segundos(17).

La mortalidad en la primera semana de presentación se encuentra asociada al daño multiorgánico que presenta el HLH, y la mortalidad en las semanas consecuentes se vincula a infecciones y toxicidad de los medicamentos en pacientes persistentemente neutropénicos (15).

Zhou et al. publicaron en abril del 2022 un estudio que pretendía predecir la mortalidad de los pacientes con HLH en los siguientes 30 días, agrupados también según sus factores de riesgo, según ciertos parámetros de laboratorio (64). Ellos describieron que los pacientes con mayor edad, menor cantidad de linfocitos, valores de ferritina mayores, valores de ferritina post tratamiento persistentemente elevados, aumento de la bilirrubina total, triglicéridos y AST tenían mayor probabilidad de muerte temprana(64). El nivel de linfocitos fue un factor predictor en todos los grupos

de HLH, la ferritina en todos los grupos excepto en el HLH por agentes infecciosos y, la edad y el tiempo de trombina fue un factor predictor principalmente en HLH por infección(64).

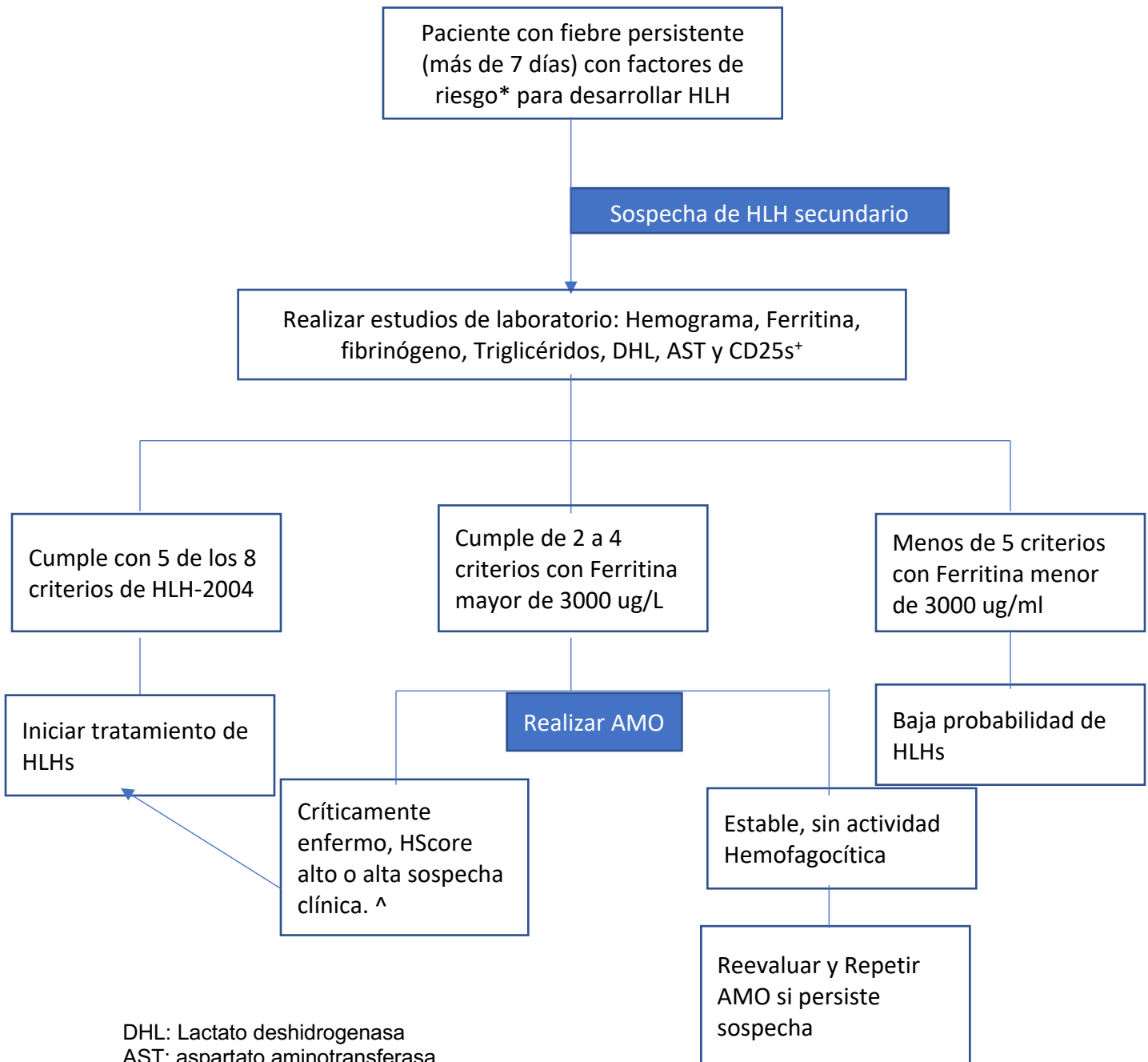
Algunos estudios han reportado que la hipoalbuminemia asociada a HLH secundario a malignidad es un factor de mal pronóstico (17,64,65).

El principal problema de esta entidad es que su diagnóstico se retrasa por sus síntomas inespecíficos, los cuales se traslapan con otras entidades (65). Lo que ha mostrado mayor evidencia en disminuir la mortalidad de este síndrome, es sospechar, diagnosticar y tratar el HLH lo más temprano posible (14,29).

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Basado en la revisión anterior, se propone la siguiente secuencia de pasos sencillos para el diagnóstico temprano de HLH secundario en adultos, así como el inicio de tratamiento, esto con el fin de mejorar el rendimiento diagnóstico de estos pacientes y disminuir la mortalidad asociada a la misma.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de HLH secundario en el adulto



DHL: Lactato deshidrogenasa

AST: aspartato aminotransferasa

Factores de riesgo*: infecciones (principalmente EBV, CMV y HIV), neoplasias (principalmente hematológicas) o enfermedades autoinmunes (AIJ y LES)

* Si bien aún no contamos en la institución con este marcador, es de suma relevancia para disminuir el subdiagnóstico de estos pacientes dada su confiabilidad en pacientes adultos como descrito en el texto.

^ Los pacientes que cumplan criterios para UCI deben ser trasladados con prontitud a estas unidades, aun cuando el diagnóstico de HLH no se haya logrado establecer.

Cuadro 2. Resumen de tratamiento de HLH secundario.

Leve	Iniciar esteroides, de predilección metilprednisolona 2mg/Kg/d.
Moderado	Esteroides (metilprednisolona o dexametasona a 10mg/m ² dividido en 2 dosis diarias) y considerar el uso de terapias adyuvantes como Anakira (2 a 10 mg/kg/d dividido en 2 a 4 dosis) o IVIG (1,6g/kg dividido en 2 a 3 días)
Severo	Agregar a lo anterior Etopósido en dosis según edad (100mg/m ² en adolescentes, 75mg/dl en adultos y 50mg/m ² en adultos mayores) una vez a la semana.
Refractario	Reevaluar factores desencadenantes y que los mismos se encuentren adecuadamente controlados. Adicionar doxorubicina, tacrólimus, ciclosporina o ruxolitinib. Dada la evidencia recompilada en este texto, no recomendaría Tocilizumab, Empalumab ni Alemtuxumab, hasta mejorar el nivel de evidencia de los mismos.
Recaída	Reinstaurar tratamiento si ha sido discontinuado o variar a un esquema más

	agresivo según las dosis y medicamentos instaurados con anterioridad. Descartar infección por EBV.
--	---

Información recapitulada de las referencias (27,52,54,56–63)

CONCLUSIONES

La linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria en el adulto es una entidad clínica subdiagnosticada con una alta mortalidad, con trabajo por hacer en el campo de la investigación de los criterios diagnósticos y tratamiento en el adulto, dado que aún se utilizan los estudios de HLH-94 y HLH 2004, basados en población pediátrica.

Los pacientes con infecciones virales (principalmente EBV, CMV y HIV) son pacientes con muy alto riesgo de desarrollar esta patología, por lo que se debe sospechar la misma con mayor frecuencia y buscarla intencionalmente en los exámenes de laboratorio y gabinete, así como en el paciente oncológico con neoplasias hematológicas. No obstante, pese a los bajos porcentajes de casos de HLH secundarios a Leishmania reportados por la literatura internacional, al ser un país endémico, se recomienda pensar en diagnóstico diferencial en estos pacientes si desarrollan una evolución tórpida aun con tratamiento adecuado.

Es importante tener presente qué valores de corte superiores para ferritina y herramientas como HScore tienen alta evidencia en los pacientes adultos y críticamente enfermos, por lo que su inclusión en el algoritmo diagnóstico es fundamental.

El uso de los esteroides como primera línea de tratamiento ha mostrado resultados optimistas en los pacientes adultos, con otras terapias en camino a convertirse en otra posible línea principal de tratamiento como lo es el Ruxolitinib.

Este trabajo es una revisión bibliográfica completa, así como la primera a nivel nacional, enfocada en HLH secundario en el adulto, que pretende concientizar al personal médico en la búsqueda y diagnóstico temprano de esta patología con el fin de disminuir la mortalidad y sentar la base para futuros estudios en este campo.

REFERENCIAS

1. Kim YR, Kim DY. Current status of the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Vol. 56, Blood Research. Korean Society of Hematology; 2021. p. 17-25.
2. Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. Vol. 34, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Bailliere Tindall Ltd; 2020.
3. Rosée P La, Rosée R, Horne A, Hines M, Von Bahr Greenwood T, Machowicz R, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. 2019.
4. Bhatt NS, Oshrine B, An Talano J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Vol. 60, Leukemia and Lymphoma. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 19-28.
5. Ho C, Yao X, Tian L, Li FY, Podoltsev N, Xu ML. Marrow assessment for hemophagocytic lymphohistiocytosis demonstrates poor correlation with disease probability. Am J Clin Pathol. 2014;141(1):62-71.
6. Risdall RJ MRNM et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. . Cancer 1979.
7. Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. Vol. 34, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Bailliere Tindall Ltd; 2020.

8. Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: Differences and similarities. Vol. 174, British Journal of Haematology. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 203-17.
9. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. 2017; Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117->
10. Porrás O. Revisión Linfohistiocitosis hemofagocítica, el espectro desde la enfermedad genética al síndrome de activación macrofágica (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Spectrum from the Genetic Disorder to the Macrophage Activation Syndrome).
11. Filipovich AH, Chandrakasan S. Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Vol. 29, Hematology/Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2015. p. 895-902.
12. Nikiforow S, Berliner N. The unique aspects of presentation and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [Internet]. Disponible en: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2015/1/183/1250555/bep00115000183.pdf>
13. Li F, Yang Y, Jin F, Dehoedt C, Rao J, Zhou Y, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: A retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in China. Orphanet J Rare Dis. 15 de febrero de 2015;10(1).
14. Tothova Z, Berliner N. Hemophagocytic syndrome and critical illness: New insights into diagnosis and management. Vol. 30, Journal of Intensive Care Medicine. SAGE Publications Inc.; 2015. p. 401-12.

15. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. En: The Lancet. Elsevier B.V.; 2014. p. 1503-16.
16. Jenkins MR, Rudd-Schmidt JA, Lopez JA, Ramsbottom KM, Mannering SI, Andrews DM, et al. Failed CTL/NK cell killing and cytokine hypersecretion are directly linked through prolonged synapse time. Journal of Experimental Medicine. 9 de marzo de 2015;212(3):307-17.
17. Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, Kumar S, Wolanskyj AP. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Mayo Clin Proc. 2014;89(4):484-92.
18. Tamamyán GN, Kantarjian HM, Ning J, Jain P, Sasaki K, McClain KL, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes. Cancer. 15 de septiembre de 2016;122(18):2857-66.
19. Retamozo S, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Flores-Chávez A, Soto-Cárdenas MJ, Ramos-Casals M. Haemophagocytic syndrome and COVID-19. Disponible en: <https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwrcH3BRA>
20. Allen J, McCambridge MM, Kincaid H, Kalter JA. Incidence of Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically-Ill COVID-19 Patients. Cureus. 29 de julio de 2021;
21. Alfaro A, Lazo G. Infectología al Día [Internet]. 2021 feb. Disponible en: www.revinf.cl

22. Pereira MAM, da Costa LMM, Nascimento SB, Kang HC, Gabriel AHD. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: A key issue in the COVID-19 era. *Clin Infect Pract.* 1 de noviembre de 2021;12.
23. Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AYY, Chen LYC. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. Vol. 30, *Blood Reviews.* Churchill Livingstone; 2016. p. 411-20.
24. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, Hoda D, Hunter B, Silver A, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 1 de diciembre de 2020;2(12):e754-63.
25. Wood H, Jones JR, Hui K, Mare T, Pirani T, Galloway J, et al. Secondary HLH is uncommon in severe COVID-19. Vol. 190, *British Journal of Haematology.* Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. e283-5.
26. Aulagnon F, Lapidus N, Canet E, Galicier L, Boutboul D, Peraldi MN, et al. Acute kidney injury in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *American Journal of Kidney Diseases.* 1 de junio de 2015;65(6):851-9.
27. Hines MR, Von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, Hays JA, Horne A, et al. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. Vol. 50, *Critical Care Medicine.* Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 860-72.
28. Song Y, Pei RJ, Wang YN, Zhang J, Wang Z. Central Nervous System Involvement in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults: A Retrospective Analysis of 96 Patients in a Single Center. *Chin Med J (Engl).* 5 de abril de 2018;131(7):776-83.

29. Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. Vol. 114, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 1-12.
30. Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Vol. 34, *Intensive Care Medicine*. 2008. p. 1177-87.
31. Schram AM, Campigotto F, Mullally A, Fogerty A, Massarotti E, Neuberg D, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. 2015;
32. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson JJ, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. Vol. 2, *The Lancet Rheumatology*. Lancet Publishing Group; 2020. p. e358-67.
33. Goel S, Polski JM, Imran H. Sensitivity and Specificity of Bone Marrow Hemophagocytosis in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [Internet]. Vol. 42, *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2012. Disponible en: www.annclinlabsci.org
34. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the hscore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis and Rheumatology*. 2014;66(9):2613-20.
35. Hejblum G, Lambotte O, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, et al. A web-based Delphi study for eliciting helpful criteria in the positive diagnosis of hemophagocytic syndrome in adult patients. *PLoS One*. 7 de abril de 2014;9(4).
36. Wohlfarth P, Agis H, Gualdoni GA, Weber J, Staudinger T, Schellongowski P, et al. Interleukin 1 Receptor Antagonist Anakinra, Intravenous Immunoglobulin, and

Corticosteroids in the Management of Critically Ill Adult Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Intensive Care Med.* 1 de septiembre de 2019;34(9):723-31.

37. Lachmann G, Spies C, Schenk T, Brunkhorst FM, Balzer F, La Rosée P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Potentially underdiagnosed in intensive care units. *Shock.* 1 de agosto de 2018;50(2):149-55.
38. Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, Spies C, Heeren P, Schenk T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: Diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Crit Care.* 24 de mayo de 2020;24(1).
39. Henter JI, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH, et al. HLH-94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28(5):342-7.
40. Henter JI, Horne AC, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Vol. 48, *Pediatric Blood and Cancer.* 2007. p. 124-31.
41. Hilal-Dandan RandaBL. Goodman and Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e. Second. McGraw Hill, editor. Vol. Chapter 61. 2015. 44-45 p.
42. Rodríguez R. Vademécum Académico de Medicamentos. Sexta. McGraw-Hill, editor. México DF; 2013.
43. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin Inhibitors: 40 Years Later, Can't Live Without *The Journal of Immunology.* 15 de diciembre de 2013;191(12):5785-91.
44. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine.* 3 de diciembre de 2020;383(23):2255-73.

45. Rosé P La. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [Internet]. Disponible en: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2015/1/190/1250896/bep00115000190.pdf>
46. Schram AM, Berliner N. How I Treat How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. 2015;
47. Nusslag C, Morath C, Zeier M, Weigand MA, Merle U, Brenner T. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in an adult kidney transplant recipient successfully treated by plasmapheresis: A case report and review of the literature. Vol. 96, Medicine (United States). Lippincott Williams and Wilkins; 2017.
48. Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, Karapinar B, Kendirli T, Koroglu TF, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: What is the treatment? Crit Care. 19 de marzo de 2012;16(2).
49. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. J Clin Apher. 2019;34(3):171-354.
50. Islam MI, Swiacki N, Patel M, Marik P. SEPSIS – HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS OVERLAP: A RARE OVERLOOKED ENTITY AND ROLE OF PLASMAPHERESIS. Chest. octubre de 2020;158(4):A909.
51. Bosnak M, Erdogan S, Aktekin EH, Bay A. Therapeutic plasma exchange in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Reports of two cases and a review of the literature. Transfusion and Apheresis Science. 1 de diciembre de 2016;55(3):353-6.

52. Wang Y, Huang W, Hu L, Cen X, Li L, Wang J, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* [Internet]. 2015;126(19):2186-92. Disponible en: <http://www.chictr.org.cn/>
53. Doxorubicin (conventional): Drug information [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www-uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/doxorubicin-conventional-drug-information/print?search=liposomaldoxorubivinandHLH&topicRef=838...1/57www.uptodate.com>
54. Hardison RC. Finding partners to play the music of regulation. Vol. 127, *Blood*. American Society of Hematology; 2016. p. 1624-6.
55. Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, Bockenstedt P, Campagnaro E, Devata S, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol*. 1 de diciembre de 2019;6(12):e630-7.
56. Wang J, Wang Y, Wu L, Wang X, Jin Z, Gao Z, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. Vol. 105, *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation; 2020. p. E210-2.
57. Keenan C, Nichols KE, Albeituni S. Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
58. Slostad J, Hoversten P, Haddox CL, Cisak K, Paludo J, Tefferi A. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A single

patient experience. Vol. 93, American Journal of Hematology. Wiley-Liss Inc.; 2018. p. E47-9.

59. Faguer S, Vergez F, Peres M, Ferrandiz I, Casemayou A, Belliere J, et al. Tocilizumab added to conventional therapy reverses both the cytokine profile and CD8+Granzyme+ T-cells/NK cells expansion in refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. Vol. 34, Hematological Oncology. John Wiley and Sons Ltd; 2016. p. 55-7.
60. Dufranc E, Del Bello A, Belliere J, Kamar N, Faguer S, Dufranc E, et al. IL6-R blocking with tocilizumab in critically ill patients with hemophagocytic syndrome. Crit Care. 22 de abril de 2020;24(1).
61. Marsh RA, Allen CE, McClain KL, Weinstein JL, Kanter J, Skiles J, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. Pediatr Blood Cancer. enero de 2013;60(1):101-9.
62. Garonzi C, Chinello M, Cesaro S. Emapalumab for adult and pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021;14(5):527-34.
63. Vallurupalli M, Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 21 de noviembre de 2019;134(21):1783-6.
64. Zhou J, Wu ZQ, Qiao T, Xu HG. Development of Laboratory Parameters-Based Formulas in Predicting Short Outcomes for Adult Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Patients with Different Underlying Diseases. J Clin Immunol. 1 de julio de 2022;42(5):1000-8.

65. Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol.* 1 de marzo de 2015;90(3):220-4.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Carolina Espinoza Contreras, con cédula de identidad 1-1446-0254, en mi condición de autor del TFG titulado Linfocitosis Hemagotagocítica secundaria en adultos: propuesta de una guía clínica para el diagnóstico temprano y el abordaje oportuno del paciente.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Carolina Espinoza Contreras

Número de Carné: A82249 Número de cédula: 1-1446-0254

Correo Electrónico: caroc04@hotmail.com

Fecha: 28/5/23 Número de teléfono: 8322-66-51

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Manuel González Rojas

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.