






# Linfohistiocitosis hemofagocítica en pediatría: retos diagnósticos y terapéuticos en un hospital de tercer nivel en Guayaquil, Ecuador.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatrics: diagnostic and therapeutic challenges in a tertiary hospital in Guayaquil, Ecuador.

González AR<sup>1</sup> , Armijos AN<sup>1</sup> , Alvarado DG<sup>2</sup> , Ramírez RR<sup>3</sup> ,  
Campoverde LE<sup>3</sup> .

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría, Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert, Guayaquil, Ecuador.

<sup>2</sup> Servicio de Pediatría, Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo (SOLCA), Guayaquil, Ecuador.

<sup>3</sup> Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert, Guayaquil, Ecuador.

andres\_gonzalezc@hotmail.com

Fecha recepción: 25/1/2026

Fecha aprobación: 17/3/2026



ARTÍCULO  
ORIGINAL  
PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 30 n° 1: 47-55  
Enero - Abril 2026

**Palabras claves:** linfohistiocitosis hemofagocítica,  
ferritina,  
dengue,  
COVID-19,  
síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.

**Keywords:** hemophagocytic lymphohistiocytosis,  
ferritin,  
dengue,  
COVID-19,  
pediatric multisystem inflammatory disease.

## Resumen

**Introducción.** La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es un síndrome de hiperinflamación sistémica grave, caracterizado por una activación incontrolada de linfocitos y macrófagos que deriva en daño multiorgánico. En pediatría, la forma secundaria es la más prevalente y suele ser desencadenada por infecciones, malignidades o enfermedades autoinmunes. Debido a su rápida progresión y alta mortalidad, el diagnóstico temprano es determinante para la supervivencia.

**Objetivo.** Describir las características clínicas, hallazgos de laboratorio, etiología, tratamiento y evolución de pacientes pediátricos con HLH en un hospital de tercer nivel en Guayaquil, Ecuador.

**Material y métodos.** Estudio descriptivo y retrospectivo de una serie de 22 casos (enero 2019 - septiembre 2025) diagnosticados bajo los criterios HLH-2004. Se analizaron variables demográficas, paraclínicas, estudios de médula ósea, desencadenantes infecciosos y protocolos terapéuticos.

**Resultados.** La edad media fue de 4.26 años. La fiebre

fue universal (100%) y la esplenomegalia afectó al 86.36% de los pacientes. Se observó hiperferritinemia universal (media: 8,804 ng/mL) e hipofibrinogenemia en el 86.36% de los casos. Las infecciones virales fueron el principal desencadenante (86.36%), destacando dengue y SARS-CoV-2 (40.91% cada uno), junto a una alta concurrencia de síndrome inflamatorio multisistémico (PIMS) en el 54.55%. El tratamiento incluyó dexametasona (90.91%), inmunoglobulina (54.55%) y etopósido (18.18%). La mortalidad fue del 22.73%.

**Discusión.** La HLH pediátrica presenta una alta morbilidad y se asocia frecuentemente a virus endémicos y emergentes en la región. El diagnóstico basado en biomarcadores como la ferritina es crucial, especialmente ante cuadros graves de dengue o PIMS, para iniciar un manejo inmunosupresor agresivo.

#### Abstract

**Introduction.** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a severe systemic hyperinflammatory syndrome characterized by uncontrolled activation of lymphocytes and macrophages, leading to multi-organ damage. In pediatrics, the secondary form is the most prevalent and is usually triggered by infections, malignancies, or autoimmune diseases. Due to its rapid progression and high mortality rate, early diagnosis is crucial for survival.

**Objective.** To describe the clinical characteristics, laboratory findings, etiology, treatment, and outcomes of pediatric patients with HLH at a tertiary care hospital in Guayaquil, Ecuador.

**Materials and methods.** A descriptive and retrospective study of a series of 22 cases (January 2019–September 2025) diagnosed according to the HLH-2004 criteria. Demographic variables, paraclinical findings, bone marrow studies, infectious triggers, and treatment protocols were analyzed.

**Results.** The mean age was 4.26 years. Fever was universal (100%), and splenomegaly affected 86.36% of patients. Universal hyperferritinemia (mean: 8,804 ng/mL) and hypofibrinogenemia were observed in 86.36% of cases. Viral infections were the main trigger (86.36%), with dengue and SARS-CoV-2 being the most prevalent (40.91% each), along with a high incidence of multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) in 54.55%. Treatment included dexamethasone (90.91%), immunoglobulin (54.55%), and

etoposide (18.18%). Mortality was 22.73%.

**Discussion.** Pediatric HLH presents with high morbidity and is frequently associated with endemic and emerging viruses in the region. Diagnosis based on biomarkers such as ferritin is crucial, especially in severe cases of dengue or MIS-C, to initiate aggressive immunosuppressive therapy.

#### Introducción

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es un síndrome de hiperinflamación sistémica poco común, pero potencialmente mortal, caracterizado por una activación incontrolada y proliferación de linfocitos y macrófagos, que resulta en una respuesta inmunitaria desregulada y eventualmente daño multiorgánico<sup>(1)</sup>. Este síndrome representa un espectro de trastornos que, aunque raros, son devastadores si no se diagnostican y tratan a tiempo. Se clasifica principalmente en dos formas: la HLH primaria, de origen genético, y la HLH secundaria, que es más común en la población pediátrica y puede ser desencadenada por una variedad de condiciones subyacentes<sup>(2)</sup>.

Entre los desencadenantes más frecuentes de la HLH secundaria se encuentran las infecciones (especialmente virales), malignidades, enfermedades autoinmunes (como la artritis idiopática juvenil sistémica) e inmunodeficiencias<sup>(3)</sup>. En la población pediátrica la forma secundaria es más común, a menudo desencadenada por virus como el Epstein-Barr y citomegalovirus<sup>(4)</sup>. Dada su rápida progresión y la alta mortalidad asociada si no se instaura un tratamiento oportuno, el reconocimiento temprano de sus manifestaciones clínicas y de laboratorio es de vital importancia para iniciar una terapia inmunosupresora y de soporte agresiva<sup>(5)</sup>. La naturaleza inespecífica y heterogénea de su presentación pueden dificultar el diagnóstico, ya que a menudo es similar a otras condiciones de alta prevalencia en pediatría, como sepsis, choque séptico o enfermedades reumatológicas sistémicas<sup>(6)</sup>.

La fisiopatología de la HLH implica una "tormenta de citoquinas" debida a la activación y proliferación descontrolada de linfocitos T y macrófagos, que no logran eliminar el estímulo desencadenante. Esta desregulación inmunológica conduce a una producción excesiva de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), lo que

resulta en daño tisular generalizado y, eventualmente, falla multiorgánica<sup>(7)</sup>. La HLH primaria se debe a mutaciones en genes que afectan la función de las células T citotóxicas y las células natural killer (NK)<sup>(8)</sup>.

Los criterios diagnósticos establecidos por la Histocyte Society (HLH-2004) constituyen el estándar internacional para la identificación de esta patología, representan una revisión y actualización de los criterios HLH-1994, incorporando nuevos biomarcadores y una comprensión más profunda de la fisiopatología de la enfermedad, fueron desarrollados porque, debido a la rareza y heterogeneidad clínica, a menudo la misma era subdiagnosticada o diagnosticada tardíamente. Su implementación es crucial debido a la ausencia de un signo patognomónico único; incluso la hemofagocitosis en médula ósea puede no estar presente en estadios iniciales, y permiten un diagnóstico temprano, lo cual es determinante para instaurar terapias de rescate que mejoren la supervivencia de los pacientes<sup>(2,9)</sup>. La hiperferritinemia es, en particular, un biomarcador crucial, con valores que superan lo que se observan en otras condiciones inflamatorias, sirviendo como una señal de alerta temprana<sup>(10)</sup>. Estudios adicionales sobre las características clínicas y pronósticas de la HLH secundaria en niños son importantes para optimizar el diagnóstico<sup>(11,12)</sup>. La elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) y dímero D, junto con la hipofibrinogenemia, refuerzan el diagnóstico al reflejar la citólisis y la coagulopatía de consumo, también características de este síndrome<sup>(13)</sup>.

El tratamiento se basa en frenar la respuesta inmune y eliminar el desencadenante, y se adaptan a la condición particular de cada paciente. Los protocolos actuales se basan predominantemente en el esquema HLH-94/2004, que utiliza una combinación de corticoesteroides (como dexametasona), quimioterápicos citotóxicos como el etopósido (para inducir la apoptosis de linfocitos T activados) e inmunosupresores como la ciclosporina. En casos de HLH secundaria, este manejo suele complementarse con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y, más recientemente, con terapias biológicas dirigidas contra citoquinas específicas (como el tocilizumab para la IL-6), adaptando la intensidad del tratamiento a la gravedad y respuesta clínica de cada paciente<sup>(14)</sup>. La asociación con COVID-19 y el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS) es un hallazgo

relevante y emergente, que destaca la capacidad del SARS-CoV-2 para desencadenar respuestas hiperinflamatorias graves en la población pediátrica<sup>(15)</sup>. Un análisis exhaustivo de la enfermedad y su manejo es crucial para mejorar los resultados clínicos<sup>(16)</sup>.

El presente estudio tiene como objetivo principal describir en detalle las características clínicas, los hallazgos paraclínicos, el abordaje terapéutico implementado y la evolución de una serie de casos de HLH en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert de Guayaquil, Ecuador, que funciona como un centro de referencia nacional de tercer nivel de complejidad. A través de este análisis buscamos contribuir al conocimiento y optimización del manejo de esta patología compleja y desafiante, proporcionando una visión más clara de su comportamiento en la población pediátrica de nuestra región.

### Materiales y métodos

Se realizó un análisis descriptivo y retrospectivo de 22 pacientes pediátricos atendidos en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert de Guayaquil, Ecuador. Se realizó una revisión de los registros electrónicos de pacientes que presentaban diagnósticos relacionados con HLH (específicamente los códigos D76.1 y D76.2 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión - CIE-10), durante el período comprendido entre enero de 2019 y septiembre de 2025.

Para cada paciente se recolectaron datos demográficos, manifestaciones clínicas (fiebre, hepatoesplenomegalia, exantema) y parámetros de laboratorio, incluyendo hemograma, función hepática, renal y marcadores de hiperinflamación (ferritina, LDH, dímero D y perfil de coagulación). La búsqueda etiológica se realizó mediante cultivos convencionales, detección molecular por reacción en cadena de la polimerasa y serología viral, mientras que el compromiso orgánico se evaluó con radiografía de tórax, ecografía abdominal, tomografía y ecocardiograma.

El diagnóstico se fundamentó en los criterios de la *Histocyte Society* (HLH-2004), requiriendo la identificación de una mutación genética patogénica o la presencia de al menos cinco de los ocho criterios estándar: 1) fiebre persistente mayor o igual a 38.5 grados; 2) esplenomegalia mayor o igual a 3 cm bajo el reborde costal o por imagen; 3) citopenias en al

menos dos líneas celulares (hemoglobina menor a 9 g/dL o menor a 12 g/dL en neonatos, plaquetas menores a 100,000/uL y neutrófilos menores a 1,000/uL); 4) hipertrigliceridemia mayor o igual a 265 mg/dL y/o hipofibrinogenemia menor o igual a 150 mg/dL; 5) hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios; 6) actividad de células NK reducida o ausente; 7) ferritina mayor o igual a 500 ng/mL (valores superiores a 3,000-10,000 ng/mL considerados más específicos en pediatría) y 8) niveles de CD25 soluble (receptor de IL-2 alfa) elevado. Cabe destacar que, debido a la falta de disponibilidad técnica en nuestro medio local, no se realizaron estudios funcionales de degranulación celular (CD107a), expresión de perforinas ni estudios genéticos moleculares para mutaciones específicas (como *STX11*, *UNC13D*, entre otros).

Se registraron los tratamientos administrados (corticosteroides, inmunoglobulina IV, etopósido, ciclosporina, tocilizumab) y el desenlace clínico. El análisis estadístico fue descriptivo, empleando medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, junto con frecuencias y porcentajes para las cualitativas.

## Resultados

Un total de 22 pacientes con diagnóstico de HLH fueron incluidos en el presente estudio. La edad al momento del diagnóstico mostró un rango amplio, desde los 2 meses hasta los 13 años y 9 meses, con una media de 4,26 +/- 2,98 años y una mediana de 2,62 años, lo que sugiere una mayor prevalencia en las etapas pediátricas tempranas. En cuanto a la distribución por sexo, se observó una predominancia masculina con 13 casos (59,09%) frente a 9 casos femeninos (40,91%). Respecto a las comorbilidades, la gran mayoría de los casos (90,91%) no presentaba patologías autoinmunes previas; únicamente se documentaron un caso de artritis idiopática juvenil sistémica y uno de púrpura trombocitopénica inmune.

En el perfil clínico, la fiebre fue un hallazgo universal presente en el 100% de los pacientes, mientras que la esplenomegalia se detectó en 19 casos (86,36%). Las alteraciones hematológicas fueron consistentes con el síndrome de activación macrofágica: la concentración media de hemoglobina fue de 7,98 +/- 2,16 g/dL, el recuento promedio de plaquetas se situó en 84.955 +/- 61.727 por mm<sup>3</sup> y la media de neutró-

filos fue de 1.970 ± 2.460 por mm<sup>3</sup>, evidenciando citopenias graves en múltiples líneas. Los marcadores de hiperinflamación mostraron elevaciones extremas: la ferritina sérica alcanzó una media de 8.804 +/- 12.710 ng/mL, destacando que un 68,18% de los pacientes superó el umbral de 3.000 ng/mL y un 27,27% sobrepasó los 10.000 ng/mL, con un valor máximo de 50,283 ng/mL (Tabla 1).

La coagulopatía y el compromiso metabólico fueron significativos. El fibrinógeno promedio fue de 145,45 +/- 109,11 mg/dL, presentándose hipofibrinogenemia en el 86,36% de los casos. Es notable que en dos pacientes la coagulopatía fue tan severa que la muestra no fue coagulable. La hipertrigliceridemia afectó al 50% de la cohorte con una media de 290,05 mg/dL. Los indicadores de daño orgánico revelaron una alta carga de enfermedad, con una LDH promedio de 1.570,68 U/L y una elevación marcada de transaminasas con una aspartato aminotransferasa (AST) media de 1,100.82 U/L y una y alanina aminotransferasa (ALT) media de 495,73 U/L. La hipoalbuminemia fue casi constante (media 2,86 g/dL) y se observó una tendencia a la hiponatremia. En el estudio de extensión, la hemofagocitosis fue confirmada mediante punción aspiración de médula ósea (PAMO) en el 81,25% de los 16 pacientes en quienes se realizó el procedimiento (Figura 1).

Cabe señalar que la determinación de la actividad de las células *natural killer* (NK) y los niveles de CD25 soluble (receptor de IL-2 alfa) no se realizaron, debido a la falta de disponibilidad técnica de estas pruebas en nuestro centro durante el período de estudio (Tabla 2).

Desde el punto de vista etiológico, se identificó un desencadenante viral en el 86,36% de los casos, destacando el dengue y el SARS-CoV-2 (40,91% cada uno) y el virus de Epstein-Barr (31,82%). Las infecciones bacterianas también fueron significativas, identificándose al menos una etiología bacteriana en 13 de los 22 pacientes (59,09%). Los patógenos bacterianos más frecuentes fueron *Salmonella enterica* y *Escherichia coli* betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con un 13,64% cada uno, seguidos por *Staphylococcus aureus* en un 9,09% (Tabla 3).

Las complicaciones sistémicas fueron frecuentes y graves: neumonía (63,64%), fallo hepático (54,55%), hemorragias (63,64%) falla multiorgánica (36,36%), y síndrome de distrés respiratorio agudo (27,27%). También se registraron derrames en cavidades sero-

sas, con derrame pleural bilateral (54,55%), pericárdico (40,91%) y ascitis (36,36%). Es de notar que el dengue grave fue identificado como una condición asociada en 5 pacientes (22,73%), sugiriendo un posible factor desencadenante o una superposición de síndromes en algunos casos. Se resalta que el 54,55% de los pacientes presentó criterios concurrentes para síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS).

El manejo terapéutico incluyó dexametasona en el

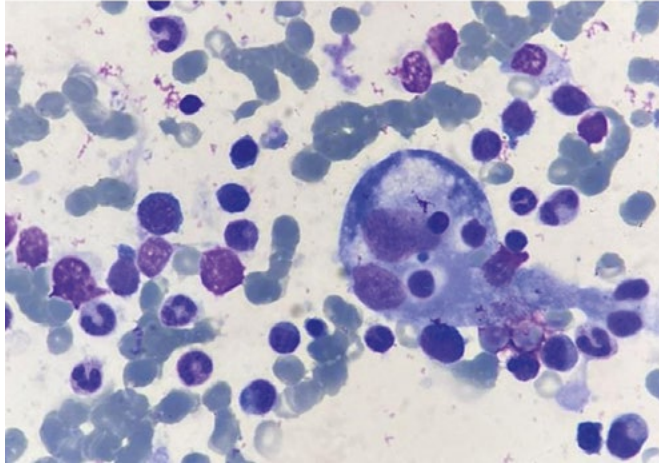
90,91% de los pacientes, inmunoglobulina intravenosa en el 54,55% y ciclosporina en el 27,27%. El etopósido fue administrado en el 18,18% de los casos y sólo un paciente recibió tocilizumab. La estancia hospitalaria promedio fue de 22 días (rango 6 a 61 días). La mortalidad global fue del 22,73% (5 pacientes). De estos fallecimientos, el 60% se atribuyó directamente a complicaciones de la HLH y el 40% restante a sepsis secundaria grave por gérmenes como *Staphylococcus aureus* (Tabla 4).

**Tabla 1.** Características demográficas, clínicas, hallazgos de laboratorio y de aspirado de médula ósea (PAMO) al diagnóstico.

Variable	n (%) o Valor	Media ± DE	Mediana (rango)
<b>Características demográficas</b>			
Edad (años)	22 (100%)	4,26±2,98	2,62 (0,17 - 13,75)
Sexo (masculino)	13 (59,09%)	-	-
<b>Manifestaciones clínicas</b>			
Fiebre	22 (100%)	-	-
Esplenomegalia	19 (86,36%)	-	-
<b>Parámetros hematológicos</b>			
Hemoglobina (g/dL)	22 (100%)	7,98±2,16	8,50 (3,60 - 13,20)
Plaquetas (×103/mm3)	22 (100%)	84,96±61,73	76,00 (6,00 - 220,00)
Neutrófilos (×103/mm3)	22 (100%)	1,97±2,46	1,09 (0,03 - 7,96)
<b>Biomarcadores de inflamación</b>			
Ferritina (ng/mL)	22 (100%)	8.804,8±12.710	4.842 (849 - 50.283)
Ferritina ≥3.000 ng/mL	15 (68,18%)	-	-
Ferritina ≥10.000 ng/mL	6 (27,27%)	-	-
Triglicéridos (mg/dL)	22 (100%)	290,0±164,7	271 (72 - 698)
Fibrinógeno (mg/dL)*	20 (90,91%)	145,4±109,1	117 (50 - 506)
Dímero D (mcg/mL)	21 (95,45%)	5,79±3,74	5,70 (0,77 - 12,50)
<b>Disfunción de órgano / citólisis</b>			
LDH (U/L)	22 (100%)	1.570,6±1.164	1.365 (344 - 4.522)
AST (U/L)	22 (100%)	1.100,8±2.629	390,5 (21 - 11.902)
ALT (U/L)	22 (100%)	495,7±808,7	228 (28 - 3.155)
Bilirrubina total (mg/dL)	20 (90,91%)	1,77±2,16	0,80 (0,27 - 8,45)
Albumina (g/dL)	22 (100%)	2,86±0,57	2,70 (2,15 - 4,40)
<b>Estudios de médula ósea</b>			
PAMO realizada	16 (72,73%)	-	-
Hemofagocitosis confirmada**	13 (81,25%)	-	-

**Nota:** DE: desviación estándar; PAMO: punción aspiración de médula ósea. \*En 2 casos (9,09%) no se obtuvo valor numérico de fibrinógeno por ausencia de coagulación de la muestra (consumo severo). \*\*Porcentaje calculado sobre el total de PAMO realizadas (n=16).

**Figura 1.** PAMO con hemofagocitosis, se observa un macrófago que ha fagocitado varios eritrocitos y plaquetas. Tinción de Wright-Giemsa, micrografía tomada a 1000x. Imagen cortesía del Dr. Robinson Ramírez Ruiz.



**Tabla 2.** Cumplimiento de los criterios diagnósticos HLH-2004.

Criterio diagnóstico (HLH-2004)	Definición	Pacientes (n)	Porcentaje (%)
Fiebre	$\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	22	100%
Esplenomegalia	Hallazgo clínico o por imagen	19	86,36%
Citopenias ( $\geq 2$ líneas)	Hb $< 9$ g/dL, Plt $< 100.000/\text{mm}^3$ , Neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$	13	59,09%
Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia	Trig. $\geq 265$ mg/dL y/o fibrinógeno $\leq 150$ mg/dL	20	90,91%
Hemofagocitosis	Evidencia en médula ósea, bazo o ganglio	13	59,09%*
Hiperferritinemia	$\geq 500$ ng/mL	22	100%
Actividad NK baja/ausente	Mediante ensayo de lisis celular	N/A	0%
CD25 soluble elevado	$\geq 2.400$ U/mL	N/A	0%

**Nota:** Hb: hemoglobina; Plt: plaquetas; Neut: neutrófilos; Trig: triglicéridos; NK: células natural killer; CD25: receptor de interleucina-2 alfa soluble. N/A: No disponible en el centro. \*Porcentaje calculado sobre el total de la cohorte (n=22).

### Discusión

La HLH en la población pediátrica representa un síndrome de hiperinflamación severa con una presentación clínica heterogénea y un pronóstico sombrío si no se diagnostica y trata apropiadamente. Nuestra serie de 22 casos de HLH pediátrica en un centro de atención terciaria refleja esta complejidad, destacando hallazgos consistentes con la literatura internacional, pero también particularidades relevantes para nuestra población.

La distribución de edad en nuestra cohorte, con una edad media de 4,26 años, sugiere que la HLH se presenta con mayor frecuencia en la primera infancia,

un patrón observado en otros estudios pediátricos<sup>(1,6)</sup>. La predominancia masculina, con un 59,09% de los casos, también está en línea con las tendencias reportadas para esta enfermedad. La presentación clínica inicial fue clásica, con fiebre persistente como un hallazgo universal y esplenomegalia en la gran mayoría (86,36%) de los pacientes, signos que deben levantar una alta sospecha clínica<sup>(2,6)</sup>.

Los parámetros de laboratorio de nuestra cohorte reflejaron el estado hiperinflamatorio y el síndrome de consumo característicos de la enfermedad. La hiperferritinemia, con una media elevada, se destacó como un marcador clave y un signo de alerta crítico,

**Tabla 3.** Etiologías infecciosas identificadas

Paciente	Etiología viral principal	Otras etiologías virales	Etiología bacteriana principal	Otras etiologías bacterianas
1	Epstein Barr	No	No	No
2	No	No	<i>Stenotrophomona maltophila</i>	No
3	Dengue	SARS-CoV-2, hepatitis A	No	No
4	Parvovirus B19	CMV, VSR	<i>Klebsiella ozaenae BLEE</i>	No
5	Epstein Barr	SARS-CoV-2, dengue	<i>Salmonella enterica</i>	No
6	Dengue	No	No	No
7	Epstein Barr	Parvovirus B19	<i>Escherichia coli BLEE</i>	No
8	SARS-CoV-2	No	No	No
9	SARS-CoV-2	Epstein Barr, CMV	<i>Escherichia coli BLEE</i>	<i>Streptococcus viridans</i>
10	SARS-CoV-2	No	<i>Salmonella Spp.</i>	<i>Escherichia coli</i>
11	No	No	<i>Salmonella Spp.</i>	<i>Serratia marcescens,</i> <i>Leptospira</i>
12	CMV	SARS-CoV-2	<i>Staphylococcus aureus</i>	No
13	CMV	SARS-CoV-2	No	No
14	Dengue	SARS-CoV-2	No	No
15	Dengue	CMV	No	No
16	Epstein Barr	No	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	No
17	Dengue	SARS-CoV-2	<i>Escherichia coli BLEE</i>	No
18	Dengue	Epstein Barr, rotavirus	<i>Salmonella enterica</i>	No
19	Dengue	Epstein Barr, VSR	<i>Staphylococcus aureus</i>	No
20	No	No	<i>Salmonella enterica</i>	No
21	Dengue	No	No	No
22	Dengue	No	No	No

**Nota:** VSR: virus sincitial respiratorio. CMV: citomegalovirus.

superando ampliamente lo reportado en otras condiciones inflamatorias<sup>(10)</sup>. Las citopenias, incluida la anemia y la trombocitopenia, fueron hallazgos constantes. Además, los marcadores de disfunción hepática (elevación de AST/ALT, hiperbilirrubinemia), citólisis (elevación de LDH) y coagulopatía (hipofibrinogenemia, elevación de dímero D) fueron notablemente prevalentes y severos, en concordancia con la fisiopatología de la HLH<sup>(13)</sup>.

La hemofagocitosis en la médula ósea se identificó en un alto porcentaje de pacientes a quienes se les realizó una PAMO (81,25%), sin embargo, no fue un hallazgo universal. En un 27,3% de los pacientes (n=6), la inestabilidad clínica impidió realizar la PAMO, priorizándose la estabilización ante niveles críticos de ferritina e infecciones confirmadas. Aunque el inicio de esteroides sin descartar procesos

linfoproliferativos es una debilidad diagnóstica por el riesgo de enmascararlos, la evolución favorable y la ausencia de estos en el seguimiento validan retrospectivamente este abordaje clínico. Este hallazgo reitera que su ausencia no excluye el diagnóstico de HLH, como ha sido ampliamente reconocido<sup>(2)</sup>. Una limitante importante fue no contar con otros métodos diagnósticos o criterios, como medición de actividad NK o de CD 25, una realidad compartida con muchos otros centros de la región.

Un hallazgo particularmente relevante de nuestra serie es la alta frecuencia de agentes infecciosos como desencadenantes. Se identificó una etiología viral en el 86,36% de los pacientes, con el dengue y el SARS-CoV-2 siendo los virus más prevalentes<sup>(13)</sup>. La coexistencia de HLH y dengue representa un desafío diagnóstico, debido al mimetismo clínico y analítico

**Tabla 4.** Complicaciones, co-morbilidades y mortalidad

Variable	n (%) o valor	Media $\pm$ DE / mediana (rango)
<b>Complicaciones clínicas</b>		
Neumonía	14 (63,64%)	-
Manifestaciones de sangrado	14 (63,64%)	-
Fallo hepático	12 (54,55%)	-
Derrame pleural bilateral	12 (54,55%)	-
Choque séptico	9 (40,91%)	-
Derrame pericárdico	9 (40,91%)	-
Falla multiorgánica	8 (36,36%)	-
Ascitis	8 (36,36%)	-
Sepsis	7 (31,82%)	-
CID	6 (27,27%)	-
SDRA	6 (27,27%)	-
<b>Factores asociados / co-morbilidades</b>		
PIMS concurrente	12 (54,55%)	-
Dengue grave	5 (22,73%)	-
<b>Evolución y desenlace</b>		
Estancia hospitalaria (días), media $\pm$ DE	-	22,09 $\pm$ 11,75
Mediana (rango) de estancia	-	18,5 (6 - 61)
Mortalidad global	5 (22,73%)	-
<b>Causas de fallecimiento (n=5)</b>		
Complicaciones directas de HLH	3 (60,00%)	-
Septicemia*	2 (40,00%)	-

**Nota:** CID: coagulación intravascular diseminada; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; PIMS: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico. \*Incluye un caso de septicemia no especificada y un caso por *Staphylococcus aureus*.

entre ambas entidades (fiebre, citopenias, falla hepática). Es importante mantener un alto índice de sospecha en áreas endémicas para evitar el subdiagnóstico de HLH en pacientes con dengue grave que presenta una evolución tórpida. La presencia significativa de SARS-CoV-2 y la concurrencia de síndrome inflamatorio multisistémico (PIMS) en más de la mitad de los pacientes (54,55%), resaltan la capacidad del virus para provocar una respuesta hiperinflamatoria extrema, un área de investigación emergente, luego de la pandemia<sup>(6,15)</sup>. Las infecciones bacterianas también jugaron un rol importante, identificándose ampliamente y subrayando la necesidad de un enfoque diagnóstico microbiológico exhaustivo. Si bien la mayoría de los casos se presentaron en un contexto epidemiológico de arbovirosis y pandemia por SARS-CoV-2, la imposibilidad de

realizar un tamizaje genético exhaustivo impide descartar de forma absoluta la presencia de formas primarias desencadenadas por estos virus. Por tanto, el carácter secundario de la cohorte se asume basándose en la asociación temporal y clínica, reconociendo esta limitación en el estudio de los pacientes.

La variabilidad en el manejo terapéutico de nuestra cohorte refleja la necesidad de adaptar el tratamiento. Si bien la dexametasona fue el pilar del tratamiento inicial, el uso de etopósido se limitó sólo a un grupo de los pacientes. Esta subutilización refleja la tendencia a reservar agentes quimioterapéuticos para casos refractarios o de mayor gravedad en contextos de HLH secundaria a virus<sup>(2,14)</sup>. El uso excepcional de tocilizumab nos señala que su administración se reserva para escenarios refractarios, o bien como una estrategia de rescate terapéutico. A pesar

de estas variaciones terapéuticas y las limitaciones diagnósticas, la mortalidad del 22,73% en nuestra serie es comparable a lo reportado en la literatura internacional, subrayando la eficacia del manejo inmunosupresor instaurado basado en la sospecha clínica temprana<sup>(9,11)</sup>.

### Conclusiones

La linfocitosis hemofagocítica en la población pediátrica ecuatoriana está íntimamente ligada a etiologías virales endémicas y emergentes. Ante la ausencia de pruebas diagnósticas avanzadas como la

actividad NK, el uso riguroso de criterios clínicos y biomarcadores accesibles, particularmente la ferritina superior a 3,000 ng/mL, es determinante para la supervivencia. Es imperativo mantener un alto índice de sospecha en pacientes con dengue grave o PIMS que presenten una evolución tórpida, para garantizar un enfoque terapéutico agresivo y multidisciplinario.

### Agradecimientos

Los autores desean expresar su más sincero agradecimiento al personal médico, de enfermería y de apoyo del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert.

**Declaración de conflictos de interés:** los autores declaran no poseer conflictos.

### Bibliografía

1. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011; 118(15):4041-52
2. Henter JI, Horne A, Aricó M y col. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(2):124-31.
3. Toumeh N, Abu-Zeinah K, Godby R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a narrative review of the pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment, and prognosis. *Ann Blood*. 2025; 10.
4. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and other hemophagocytic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008; 28(2):293-viii.
5. Wang Y, Wang Z. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Hematol*. 2017; 24(1):54-8.
6. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020; 135(16):1332-43.
7. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Annu Rev Med*. 2015; 66:145-59.
8. Zhao C, Zhang Q, Zhang R y col. Genetic and clinical characteristics of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *Ann Hematol*. 2024; 103(1):17-28.
9. Terán-Ibarra FS y col. Características clínicas de la linfocitosis hemofagocítica en un hospital universitario de tercer nivel en Bogotá, Colombia. *Infectio*. 2024;28(3):139-44.
10. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2018; 13:27-49.
11. Abbasi AM, Shaikh MU, Shariq M y col. Outcome of patients with primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A retrospective analysis from a tertiary care center. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(43):e34898.
12. Bergsten E, Horne A, Aricó M y col. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017; 130(25):2728-38.
13. Rosado FG, Kim AS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol*. 2013; 139(6):713-27.
14. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T y col. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(5):1508-17.
15. Ombrello MJ, Schulert GS. COVID-19 and cytokine storm syndrome: are there lessons from macrophage activation syndrome? *Transl Res*. 2021;232:1-12.
16. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014; 5:69-86



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.