



LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA ASOCIADA AL DENGUE GRAVE

HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOCYTOXIS ASSOCIATED WITH SEVERE DENGUE

Nereida Josefina Valero¹ <https://orcid.org/0000-0003-3496-8848>, Lisbeth Georgina Polanco Peláez¹ <https://orcid.org/0000-0003-2422-8408>, Marcos Jacob Sacan Arriola¹

¹Universidad Estatal del Sur de Manabí, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico, Jipijapa, Manabí, Ecuador

2477-9172 / 2550-6692 Derechos Reservados © 2021 Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Enfermería. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons, que permite uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original es debidamente citada

Recibido: 02 de mayo 2021

Aceptado: 25 de junio 2021

RESUMEN

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) es una enfermedad que afecta al sistema inmunitario, a través de la activación macrófaga descontrolada, con falla en las funciones de las células asesinas natural killer (NK) y los linfocitos T citotóxicos. El dengue es la arbovirosis de mayor impacto en salud pública, que se presenta en áreas tropicales del mundo. El objetivo de esta investigación fue analizar la asociación de la linfocitosis hemofagocítica a la severidad del dengue, síntomas y diagnóstico. Se aplicó una metodología con diseño documental con revisión sistemática de la bibliografía en las bases de datos científicas y buscadores PubMed, Medline, Scielo, Elsevier y Google Académico, utilizando las palabras clave: *síndrome hemofagocítico, linfocitosis hemofagocítica, virus dengue, dengue grave, natural killer e inflamación*. Se seleccionaron 85 artículos bajo criterios de inclusión y exclusión, tanto en inglés como en español, publicados entre los años 2010-2021. El síndrome hemofagocítico es el responsable de los síntomas que en determinado momento prolongan o complican el dengue grave, se caracteriza por una activación inmune patológica, con signos y síntomas de inflamación excesiva, donde sus principales manifestaciones clínicas son fiebre, citopenias, esplenomegalias, hemofagocitosis, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia, teniendo encuentra que el problema principal en esta patología es el diagnóstico oportuno, dado que su presentación generalmente esta enmascarada por la enfermedad viral que usualmente se convierte en el desencadenante, y la persistencia o progresión de los síntomas suele ser pasada por alto. La LHH asociada al dengue se encuentra descrita como una forma inusual y grave, lo que da como resultado una tormenta de citocinas liberadas durante la enfermedad. La asociación entre ambas entidades causa manifestaciones clínicas amplias que pueden iniciar desde lo menos grave hasta lo hemorrágico, el cuadro febril, dolor abdominal y dificultad respiratoria, entre otras manifestaciones clínicas, resaltan, lo cual debe orientar al diagnóstico oportuno y evitar la muerte del paciente.

Palabras clave: síndrome hemofagocítico linfocitosis, virus dengue, dengue grave, dengue severo, natural killer.

ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HHL) is a disease that affects the immune system, through uncontrolled macrophage activation, with failure of natural killer (NK) cells and cytotoxic T lymphocytes. Dengue is the arbovirus with the greatest impact on public health, occurring in tropical areas of the world. The objective of this research was to analyze the association of hemophagocytic lymphohistiocytosis with the severity of dengue, symptoms and diagnosis. A documentary design methodology was applied with a systematic review of the bibliography in the scientific databases and search engines PubMed, Medline, Scielo, Elsevier and Google Scholar, using the key words: *hemophagocytic syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, dengue virus, severe dengue, natural killer and inflammation*. 85 articles were selected under inclusion and exclusion criteria, both in English and Spanish, published between 2010-2021. Hemophagocytic syndrome is responsible for the symptoms that at a certain time prolong or complicate severe dengue, it is characterized by pathological immune activation, with signs and symptoms of excessive inflammation, where its main clinical manifestations are fever, cytopenias, splenomegaly, hemophagocytosis, hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia, having found that the main problem in this pathology is timely diagnosis, since its presentation is generally masked by the viral disease that usually becomes the trigger, and the persistence or progression of symptoms is often overlooked. Dengue-associated LHH is described as an unusual and severe form, resulting in a storm of cytokines released during the disease. The association between both entities causes wide clinical manifestations that can start from the less severe to the hemorrhagic, the feverish picture, abdominal pain and respiratory distress, among other clinical manifestations, they highlight, which should guide the timely diagnosis and avoid the death of the patient.

Keywords: hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome, dengue virus, severe dengue, severe dengue, natural killer.

Autor de correspondencia: PhD. Nereida Josefina Valero Cedeño. Correo electrónico: nereida.valero@unesum.edu.ec

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico (SH) o linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) se produce ante la desregulación del sistema inmune que lleva a la activación macrofágica descontrolada, una falla en la función de las células asesinas naturales o natural killer (NK) y de los linfocitos T citotóxicos (LTCD8), producto de una respuesta inflamatoria incontrolable y desmesurada ante diferentes estímulos y se manifiesta con alteraciones clínicas, hematológicas, bioquímicas e histológicas (1).

La infección por el virus dengue (VD) constituye un problema de salud pública mundial causada por un virus de la familia *Flaviviridae*, tiene una amplia gama clínica. En algunas partes del mundo, especialmente en las zonas tropicales, la infección es endémica. En las últimas décadas, las zonas tropicales se han convertido en un grave problema de salud pública. Se puede presentar de formas asintomáticas frecuentes hasta las formas graves de fiebre hemorrágica y shock por fuga capilar. La asociación entre ambas entidades se encuentra descrita como una forma inusual y grave de presentación que responde a la tormenta de citocinas liberadas durante la enfermedad (2).

En Ecuador el Ministerio de Salud Pública (MSP) informó sobre los casos de dengue que se registran en el país en el 2020. En total, se contabilizaron 5.356 casos confirmados de la enfermedad, el dengue es una parte de las enfermedades transmisibles que representan un problema de salud durante todo el año, pero su incidencia aumenta en la temporada lluviosa, ello se debe a que hay una mayor transmisión de virus por la aglomeración de personas a causa del clima frío y por el aumento de las poblaciones de vectores favorecidos por la disponibilidad de criaderos (3).

Los hallazgos destacan que la LHH como una posible complicación que conduce a un dengue grave (DG) que pueden revelar una infección en la médula ósea por el VD, esta se caracteriza por la activación incontrolada de los linfocitos T y macrófago normales, los paciente que presentan dengue y LHH presentan característica clínica y diagnósticos similares, las cuales incluyen hiperferritinemia y actividad hemofagocítica en la médula ósea y otros niveles elevados como CD163 y CD25 son proteínas que sirven para el diagnóstico de la LHH asociada al Dengue (4).

Unas de las principales causas de que el sistema inmunológico reaccione a alguna infección, es un estado inflamatorio desmesurado con liberación de citocinas pro- inflamatorias al torrente sanguíneo, la cual puede generar activación macrofágica en el sistema retículo endotelial que, junto con la disfunción de los LTCD8 y células NK, desencadena en una hemofagocitosis (5).

En el presente trabajo investigativo se planteó analizar la asociación de la linfohistiocitosis hemofagocítica a la severidad del dengue, además de dar a conocer las causas y el diagnóstico de estas patologías que pueden estar afectando a los pacientes especialmente en zonas endémicas al dengue y cuyo diagnóstico oportuno puede evitar la letalidad de la infección.

METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio

Se realizó una investigación de diseño documental con carácter descriptivo y exploratorio el cual permitió escoger bibliografía referente para dar sustento a lo argumentado con respecto a la problemática planteada.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos publicados en el período 2010-2021, en idioma inglés y español, en las cuales se utilizaron las palabras clave: síndrome hemofagocítico, linfohistiocitosis hemofagocítica, virus dengue, dengue grave, natural killer e inflamación y los términos "MESH", "LHH", "VD". El criterio de selección estuvo basado en artículos de revistas científicas indexadas en bases de datos científicas y buscadores PubMed, Medline, Scielo, Elsevier y Google Académico.

Criterio de inclusión

Fueron incluidos los artículos completos referentes a LHH y DG, considerando a países a nivel mundial, publicados en el periodo definido (años 2010 a 2021), en idiomas inglés y español.

Criterio de exclusión

Fueron excluidos artículos repetidos, no disponibles en versión completa y en sistemas biológicos diferentes al de interés.

Criterios éticos

En esta investigación documental se cumplieron normas y principios universales de ética establecidos a fin de evitar difusión de información con fines deshonestos y garantizar la total transparencia en la investigación, así como se resguardó la propiedad intelectual de los autores, realizando la correcta referenciación y citado bajo las normas Vancouver.

ANTECEDENTES

De Koninck y col. (6) en el año 2014, en su estudio publicado sobre linfohistiocitosis hemofagocítica e infección por dengue se describe a una paciente de 21 años que regresaba de un viaje a Camboya, que desarrolló dengue complicado con LHH había presencia de fiebre agitada, exantema, leucopenia, trombocitopenia, disfunción hepatocelular, un nivel de ferritina notablemente elevado y una médula ósea que mostraba abundante hemofagocitosis, se recuperó en 14 días, fue el segundo caso notificado de hemofagocitosis asociada al VD en Europa. Dado que el dengue es un patógeno en aumento en las enfermedades de importación tropical, es importante el conocimiento de esta hasta ahora rara, pero grave complicación.

Mitra y Bhattacharyya (7) en el año 2014, en su investigación publicada sobre síndrome hemofagocítico en el dengue grave describieron a un niño de 2 años que desarrolló un síndrome hemofagocítico asociado a dengue grave, la afección se diagnosticó de acuerdo con los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de la Histiocitosis. Hubo una recuperación sin complicaciones con la terapia con corticosteroides. La hemofagocitosis secundaria en los niños puede simular una sepsis grave, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o el síndrome de disfunción multiorgánica y conducir a dificultades en el diagnóstico. Este informe se suma a los limitados casos pediátricos de síndrome hemofagocítico relacionado con el dengue, reportados en la literatura.

Raju y col. (8) en el 2014, en su artículo sobre síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica en el dengue hemorrágico, describen que la LHH es una activación florida mortal de los macrófagos del sistema linforreticular, se informa que está asociado con el dengue en niños en la India y conlleva una alta mortalidad. Los pacientes presentan fiebre alta, empeoramiento de los recuentos de células sanguíneas, esplenomegalia, enzimas hepáticas anormales con características de insuficiencia hepática, coagulopatía y complicaciones neurológicas, basadas en una tríada de parámetros clínicos, sanguíneos y citología de médula ósea. Se analizaron datos de 212 niños ingresados con dengue. 31 niños fueron clasificados como sospechosos de LHH y se les aconsejó una evaluación de la médula ósea; de los cuales 23 niños tenían evidencia medular de LHH. De los 23 niños, 19 pacientes recibieron inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y todos estos niños se recuperaron. El dengue con disfunción multiorgánica es comúnmente concurrente con HLH en la médula y, por lo tanto, un diagnóstico temprano basado en la evaluación clínica, de laboratorio y de la médula ósea es significativo. Una evaluación de la médula ósea confirma el diagnóstico de LHH. El dengue con disfunción multiorgánica es comúnmente concurrente con LHH en la médula y, por lo tanto, un diagnóstico temprano basado en la evaluación clínica, de laboratorio y de la médula ósea es significativo.

Phuakpet y col. (9) en el año 2015, en un estudio publicado sobre el síndrome hemofagocítico asociado a infección por dengue, plantean una forma secundaria de linfohistiocitosis hemofagocítica, encontrada después de varios tipos de infecciones y puede ser fatal. Se presentó un caso de infección asociada al síndrome hemofagocítico (IAHS) después de una infección por dengue en un paciente de 14 años con un síndrome de α -talasemia subyacente. Desarrolló fiebre prolongada, trombocitopenia y esplenomegalia progresiva. Investigaciones posteriores indicaron hiperferritinemia y aumento de histiocitos reactivos con actividad hemofagocítica en la médula ósea. Respondió con prontitud a la dexametasona e inmunoglobulina. Recomiendan estos autores ser conscientes de esta afección, especialmente en países donde prevalecen tanto el dengue hemorrágico como la talasemia.

Hein y col. (10) en el 2015, en su investigación sobre fiebre del dengue como causa de linfohistiocitosis hemofagocítica describen que el dengue es endémico en más de 100 países. Los autores describen el caso de una niña de 8 años que consulta por fiebre alta, malestar general, dolor de cabeza, dolor abdominal y erupción cutánea. El examen de laboratorio reveló linfocitosis atípica en hemograma periférico, hiperbilirrubinemia, enzimas hepáticas anormales y pruebas de coagulación. La serología fue positiva para dengue. Debido a la persistencia de la fiebre y los exámenes de laboratorio fueron compatibles con LHH, se realizó una aspiración de médula ósea que confirmó la presencia de hemofagocitosis. Por lo tanto, se presenta una rara presentación de dengue acompañada de LHH autolimitada que, con suerte, evolucionó a un resultado favorable.

Wan y col. (11) en el 2015, en su estudio publicado sobre síndrome hemofagocítico asociado a la infección por dengue, se reconoce la LHH como una complicación potencialmente mortal del dengue. Debe sospecharse con fiebre prolongada más allá de los siete días asociada a hepatoesplenomegalia, hiperferritinemia, empeoramiento de citopenias y desarrollo de disfunción multiorgánica. El surgimiento de citocinas proinflamatorias similares observadas en el síndrome hemofagocítico asociado al dengue y la disfunción multiorgánica puede indicar que son parte del espectro

inflamatorio relacionado. Una proporción de pacientes se recuperó con terapia de apoyo, sin embargo, la mayoría requirió intervenciones con corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa o quimioterapia.

Kobayashi y col. (11) en el año 2015, es su investigación publicada sobre síndrome hemofagocítico asociado al dengue en un viajero japonés describieron que este síndrome puede desarrollarse como una complicación del dengue en casos raros, pero su relación con el dengue no se conoce bien. Se presenta un caso asociado al dengue con compromiso hepático y coagulopatía de una paciente japonesa de 32 años la cual se diagnosticó con una infección por dengue, se inició tratamiento sintomático con diurético, infusión de albúmina, y transfusión de concentrados de glóbulos rojos y plasma fresco congelado y se realizó un examen de médula ósea para investigar la fiebre prolongada, la anemia y la trombocitopenia del paciente el cual reveló hemofagocitos que contenían eritrocitos, otros exámenes posteriores revelaron un nivel elevado de ferritina, fiebre, pancitopenia, hipofibrinogenemia y evidencia de hemofagocitosis en la médula ósea, estos hallazgos cumplieron cinco de los ocho criterios de diagnóstico de la guía LHH.

Koshy y col. (1) en el año 2016, dan a conocer que el dengue es una enfermedad febril viral aguda y puede llegar a causar un shock potencialmente mortal, es común en áreas tropicales y algunas de sus complicaciones pueden ser proteicas. Esta enfermedad puede presentar un estado febril agudo el cual puede ser diagnosticado como dengue hemorrágico. Estos autores describen que el dengue se da con mayor frecuencia en niños y adultos con el síndrome hemofagocítico asociado a VD. Las células T infectadas por el VD producen citocinas que conducen a una actividad histiocítica incontrolada aumentando la producción de citocinas, como interferón-gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) las cuales juegan un papel importante en la patogénesis de LHH.

Lakothia y col. (2) en el año 2016, en su investigación sobre pancitopenia en el dengue en paciente con síndrome hemofagocítico, es una manifestación atípica y rara del VD. Se describe a una niña de 15 años que desarrolló síndrome hemofagocítico asociado a fiebre del dengue (FD), que respondió con tratamiento de apoyo, acudió aparentemente sana al hospital por antecedentes de fiebre alta de 7 días de duración. También tenía quejas de artralgia, dolor de espalda y mialgia. En el examen, estaba febril y no había erupciones, petequias, hematuria, hematemesis o hemoptisis. Respondió con tratamiento de apoyo sin esteroides y mostró resolución clínica y bioquímica de la hemofagocitosis.

Ray y col. (13) en el 2017, en su investigación sobre dengue severo por linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria dieron a conocer que la LHH inducida por el dengue es una afección grave y puede resultar fatal si no se detecta a tiempo y se trata adecuadamente. En un caso de LHH asociada a la FD en una persona sana, la persona se deterioró durante la hospitalización y su nivel de ferritina y la tasa de doble citopenia fueron demasiado altas, lo cual provocó una investigación para LHH. El diagnóstico de dengue con síndrome hemofagocítico asociado a virus se estableció de acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad Internacional de la Histiocitosis, la LHH inducida por dengue es una de las posibles causas de manifestaciones graves de esta infección.

Rosenberg y col. (5) en el 2018, en su estudio publicado sobre hemofagocitosis secundaria a dengue describió que el

síndrome hemofagocítico la aparición del desequilibrio del sistema inmunológico que conduce a la activación descontrolada de los macrófagos y muestra cambios clínicos, hematológicos, bioquímicos e histológicos. La asociación entre ambas entidades se encuentra descrita como una forma inusual y grave de presentación que responde a la tormenta de citocinas liberadas durante la enfermedad, se da a conocer un caso de un paciente adulto con dengue, hemofagocitosis y valores inusualmente elevados de ferritina en sangre que evolucionó prósperamente con tratamiento de soporte.

Giang y col. (14) en el año 2018, en una investigación publicada sobre metanálisis sistemático de las características epidemiológicas, la frecuencia de los signos clínicos y los resultados de la linfocitosis hemofagocítica asociada al dengue. Describieron que el mayor número de casos de dengue asociado a la LHH que correspondió a la región de Asia Sudoriental (62 casos), seguida de la región del Pacífico Occidental (20 casos), y América (31 casos), los principales signos clínicos presentados fueron fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, trombocitopenia, anemia y ferritina sérica. Este estudio destacó una alta tasa de letalidad y coinfección, la fiebre prolongada, la trombocitopenia persistente, los niveles elevados de ferritina sérica y de lactato deshidrogenasa podrían ser buenos indicadores de diagnóstico para el síndrome hemofagocítico asociado al dengue. La aspiración de médula ósea podría usarse como un criterio para el diagnóstico.

Bhattacharya y col. (15) en el 2019, en su estudio publicado sobre dengue severo y linfocitosis hemofagocítica asociada en unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se inscribieron 22 niños con DG confirmado por laboratorio ingresados en la UCIP. Se registraron las características clínicas, los parámetros de laboratorio y los resultados y se compararon entre los casos que cumplían los criterios LHH-2004 y aquellos sin LHH. La mediana de edad fue de 8 (5-10,3) años. La fiebre estuvo presente durante una duración media de 5,3 días, vómitos, dificultad respiratoria, dolor abdominal y hepatomegalia como principales manifestaciones clínicas. La LHH está ganando cada vez más reconocimiento en la infección por dengue y puede considerarse como el diagnóstico diferencial de los niños con hipohemoglobina, hipoalbuminemia, alanina aminotransferasa (ALT) elevada y disfunción orgánica grave.

Kan y col. (16) en el año 2020, en su estudio publicado sobre la infección por dengue complicada por linfocitosis hemofagocítica, experiencias de 180 pacientes con DG se confirmó que a nivel mundial, aproximadamente 500.000 personas con DG requieren hospitalización anualmente; 12.500 mueren, el estudio un céntrico retrospectivo de 5 años en todos los pacientes adultos con síndrome del dengue (SD) ingresados en una unidad terciaria de cuidados intensivos en Malasia murieron 39 de 180 pacientes con SD, 21 de 180 tenían LHH, según (HScore) la cual es una herramienta de utilidad para el diagnóstico del SH. Se sugiere un estudio prospectivo sobre la terapia rápida dirigida por LHH en pacientes con SD con hiperinflamación y falla multiorgánica.

Narayanasami, Umakanth y Suganthan (17) en el 2020, en su investigación publicada sobre fiebre hemorrágica del dengue complicada con linfocitosis hemofagocítica en un adulto con cetoacidosis diabética confirmaron que la infección por dengue puede causar un amplio espectro de presentaciones que van desde la simple enfermedad febril autolimitada hasta el DG, incluido el dengue hemorrágico (DH) y el síndrome de

choque por dengue (DSS). En este documento se dio a conocer una mujer de Sri Lanka de 28 años sin antecedentes médicos que se presentó con dengue hemorrágico y cetoacidosis diabética complicada con LHH, se estableció que la ferritina sérica elevada de más de 10.000 ug/L es 90% sensible y 96% específica para LHH.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Mondragón-Cardona y col. (18) en el 2016, da a conocer un caso de LHH causada por Chikungunya virus (CHIKV), una enfermedad viral reemergente, epidémica en algunas zonas del mundo y de reciente introducción en las Américas, considerada actualmente un importante problema de salud pública, por las diferentes complicaciones en la salud de las comunidades como las propias del individuo, evidenciadas por la afección a nivel multisistémico. Se presenta un caso en el cual se documentó linfocitosis hemofagocítica en un paciente hombre de 42 años de edad, que consulta por 15 días de fiebre, poliartalgias simétricas y rash evanescente de predominio en tronco y miembros superiores. Analíticamente destaca trombocitopenia y anemia, sin leucopenia, hiperbilirrubinemia a expensas de la fracción indirecta, VSG elevada, ferritina elevada, serología positiva para CHIKV y hepatoesplenomegalia. Se realizó aspirado de médula ósea evidenciando linfocitosis y hemofagocitosis. Ante la creciente epidemia de infección por arbovirus, se hace necesario describir el hallazgo de linfocitosis hemofagocítica, desencadenada en este caso por infección por CHIKV. Se ha descrito la afección multisistémica por infección de CHIKV, y en el presente reporte su asociación con el síndrome de activación de macrófagos, responsable de linfocitosis hemofagocítica, siendo relevante en el contexto de la creciente epidemia de arbovirosis en el mundo.

López y col. (19), en el 2018 en su estudio observaron que la incidencia de pacientes con LHH es de 1-2 por cada millón de niños sin predominio de edad o sexo; la mortalidad promedio puede ser de 60%. Un paciente presentó varias infecciones, ingresando con una sepsis grave por neumonía, presentó síntomas de palidez, con tiraje intercostal, con hepatoesplenomegalia de 4 cm por lo que se le diagnosticó una hemofagocitosis secundaria. Los exámenes complementarios revelaron depleción de las tres líneas hematopoyéticas. Se extrajo sangre para estudios genéticos y se actuó en consecuencia, el paciente no respondió al tratamiento y fallece días después, arribando postmortem al diagnóstico genético de linfocitosis hemofagocítica familiar.

Guijarro (20) en el 2018, describe el ingreso de paciente con antecedentes destacables de dengue en el 2015 y diagnóstico de VIH el cual presentó fiebre de 38-39 °C con cefalea, se le realizan pruebas diagnósticas y cabe destacar: fiebre > 38,5 °C, ferritina de 14.309,9 ng/ml, triglicéridos de 196 mg/dl, hemoglobina de 6,6 x g/dl, neutrófilos 1,19 x 10³/μl, plaquetas de 30 x 10³/μl, fibrinógeno: 90,6 mg/dl y alteraciones hepáticas. Estos resultados dan lugar a sospecha de síndrome hemofagocítico, confirmando con un aspirado de médula ósea, sin embargo, no queda elucidado cuál fue el desencadenante, si la infección del CMV o el estado de inmunodeficiencia con el cual el paciente llegó a ingresar. He aquí donde recae la gran importancia; en primer lugar, del inicio de la terapia antirretroviral en pacientes con VIH positivo, y en segundo lugar del diagnóstico precoz y tratamiento del síndrome hemofagocítico.

Camargo y col. (21) en el 2020, dan a conocer un caso de LHH por *Histoplasma capsulatum* debido a que el paciente presentó

diferente sintomatología clínica como: fiebre de 38.9 °C el cual en sus exámenes complementarios presentó elevación de enzimas hepáticas, ferritina elevada, entre otras, cumpliendo con los criterios para el diagnóstico de LHH. Se ajusta manejo, pero el paciente fallece. El diagnóstico de infecciones por gérmenes inusuales con presentaciones inespecíficas es un reto en pacientes con inmunosupresión por trasplante de órganos.

En Ecuador en un artículo realizado por Terán y col. (22) en el 2020, reportan un caso de un paciente masculino de 4 años que tenía 20 días con fiebre y dolor abdominal, el paciente había requerido reiteradamente asistencia médica, sin presentar mejoría, ingresa a UCI con diagnóstico de sepsis, pancitopenia severa, falla hepática, dislipidemia y la presencia de esplenomegalia. Las pruebas fueron negativas: TORCH, VDRL no reactivo, hemocultivos negativos, urocultivo negativo e hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2 negativo, pero la prueba a VEB fue positiva para IgM. Debido a la pancitopenia se realizó un aspirado medular que reportó leucopenia moderada con granulación tóxica, hallazgos que, junto a la trombocitopenia severa, esplenomegalia, pancitopenia severa e hipertrigliceridemia, elevación de ferritina, lactato deshidrogenasa e IgM positiva a VEB permiten realizar el diagnóstico de síndrome hemofagocítico.

Caicedo y col. (23) en el 2021, analizan y publican el caso de un paciente previamente sano con IgM positivo para VEB causado por una LHH, el paciente evolucionó con

hepatoesplenomegalia y deterioro clínico progresivo en el cual se sospechó de un síndrome linfoproliferativo, el cual fue descartado por aspirado de médula ósea, encontrando evidencia de hemofagocitosis activa. El paciente cumplía con los criterios establecidos para el síndrome hemofagocítico y presentó un compromiso de médula ósea, pancitopenia, elevación de ferritina e hipertrigliceridemia y ante la no respuesta al protocolo de primera línea, incluyendo terapia antiviral, se consideró la posibilidad de una etiología primaria. Se completó estudio molecular con secuenciación de nueva generación (NGS) que fue positivo para LHF-3. Debido a la evolución clínica se realizó trasplante de médula ósea con resultado exitoso a los 5 años de seguimiento.

En estos estudios se evidencia que definitivamente la sintomatología que los pacientes refieren en un cuadro diagnosticado como LHH, destacan la fiebre alta prolongada mayor de 7 días, que no responde al uso de antibióticos, hepatoesplenomegalia, falla hepática aguda por infiltración de linfocitos e histiocitos, bilirrubina alta, además citopenias, hipertrigliceridemia, ferritina elevada, hemofagocitosis, coagulopatía y síntomas neurológicos como parálisis de los nervios craneales o convulsiones (24) (tabla 1).

Se ha establecido que las causas más comunes para padecer LHH es la asociada a una infección, predominantemente por virus y el mayormente asociado es el VEB y el citomegalovirus, aunque la LHH también ocurre en neoplasias y diferentes enfermedades autoinmunes o auto inflamatorias (25).

Tabla 1. Etiología y manifestaciones clínicas en pacientes con linfocitosis hemofagocítica

| Autores | País | Año | Resultados |
|-------------------------------|----------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mondragón-Cardona y col. (18) | Colombia | 2016 | Fiebre, trombocitopenia y anemia, hiperbilirrubinemia, ferritina elevada, serología positiva para virus chikungunya (CHIKV), linfocitosis y hemofagocitosis en aspirado de médula ósea. |
| López y col. (19) | Cuba | 2018 | Fiebre de 38,5-39 grados y dificultad respiratoria, palidez, con hepatoesplenomegalia, exámenes complementarios: Hb 6.8 g/l, leucocitosis con 91% de linfocitos, plaquetas 50x10 ⁹ /L, y neumonía grave del lóbulo superior derecho. |
| Guijarro (20) | España | 2018 | Fiebre, pancitopenia, alteraciones hepáticas, elevación de ferritina y disminución de fibrinógeno, hemofagocitos en médula ósea y leve hepatomegalia, causado por la infección por VIH. |
| Camargo y col. (21) | Colombia | 2020 | LHH por <i>H. capsulatum</i> , se presenta fiebre, bicitopenia, elevación de enzimas hepáticas, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia, ferritina excesivamente elevada y rash característico. |
| Terán y col. (22) | Ecuador | 2020 | 20 días de fiebre y dolor abdominal. Requirió intubación por franca falla respiratoria y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Con hipotensión e insuficiencia hepática, pancitopenia y esplenomegalia, causada por una infección de Epstein Barr (VEB). |
| Caicedo y col. (23) | Colombia | 2021 | Fiebre, adenopatías, distensión abdominal, ictericia, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, presencia de hemofagocitosis, ferritina elevada, hipertrigliceridemia. lo cual fue causado por una infección por virus de Epstein Barr (VEB). |

De los estudios compilados para conocer la fisiopatología de la infección por VD corresponde a la gravedad de la enfermedad en la cual depende de la carga de la viremia y la magnitud de las sustancias reactivas en la fase aguda, dando una amplia gama de cuadros clínicos que van desde infecciones inaparentes hasta un cuadro febril inespecífico, el

hígado y pulmón son dos órganos usualmente comprometidos y presentan abundante inflamación (25) (tabla 2). Estos resultados son parcialmente similares a los encontrados por Narayanasami, Umakanth y Suganthan (17) en el 2020, Koshy y col., (1) en el año 2016 y Wan y col. (11) en el 2015, los cuales confirman que la infección por VD va

desde una simple enfermedad febril sin signos y síntomas hasta un estado de DG, incluyendo complicaciones multiorgánicas, shock y hasta la muerte.

Tabla 2. Fisiopatología de la infección por virus dengue según la clasificación clínica

| Autores | País | Año | Resultados |
|-----------------------|-----------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cortés y col. (26) | Colombia | 2016 | Presencia de dengue con signos de alarma. Su sintomatología comienza seis días antes de su ingreso, sensación de alza térmica no cuantificada, cefalea intensa, somnolencia, mialgias, artralgias, escalofríos; cuatro días después reporta náuseas acompañadas de 10 episodios de emesis y cambios de conducta. |
| Alvarado y col. (27) | México | 2016 | 77 de 103 pacientes fueron clasificados como dengue grave, hubo diferencias significativas entre los grupos de dengue en los signos y síntomas como: fiebre, dolor abdominal, epistaxis y cuenta plaquetaria, el dengue grave se presentó en mayor proporción en los pacientes mayores de cuatro años de edad. |
| Rodríguez y col. (29) | Colombia | 2016 | De los 149 casos, 65 fueron positivos para dengue, de los casos positivos para dengue, 43 casos se clasificaron como dengue sin signos de alarma, 15 casos como dengue con signos de alarma y 6 casos como dengue grave. |
| Valarezo y col. (30) | Ecuador | 2016 | Estudio de 36 pacientes de los cuales 25 fueron diagnosticado con dengue clásico, 2 fueron diagnosticados con dengue clásico con manifestaciones hemorrágicas y 9 fueron diagnosticados con otras patologías |
| Colman y col. (28) | Paraguay | 2017 | Pacientes con patología autoinmune y diagnóstico de dengue se dieron a conocer que las características del dengue son similares en varios aspectos a las enfermedades autoinmunes en especial a las cola genopatías, pues ambos pueden cursar con fiebre, artralgias, mialgias, leucopenia, plaquetopenia. |
| Salguero y col. (31) | Guatemala | 2019 | Se realizó un estudio de 205 pacientes pediátricos con dengue sin signos de alarma y dengue grave atendidos en el Hospital Regional de Zacapa, en el cual se puede observar que el rango de edad más frecuente en esta patología es el de 2 a 5 años. |
| Velasco y Ortiz. (32) | Colombia | 2019 | Se incluyeron 135 niños que presentaron algún trastorno funcional gastrointestinal con dolor abdominal relacionado con dengue no grave, sin signos de alarma que no presentaron diferencias significativas. |

Los estudios realizados por autores como Cortés y col. (26) en el 2016, Alvarado y col. (27) en el 2016 y Colman y col. (28) en el 2017, presentaron casos en los sistemas de salud a pacientes que ingresaban sin síntomas ni clínica para VD, por ser los primeros días de la infección, a medida que transcurrieron los días el cuadro clínico fue empeorando presentando sus primeros síntomas de alarma como dolor abdominal intenso, vómito persistente, disminución súbita de la temperatura, aumento del hematocrito con disminución de las plaquetas, evidenciando en la fisiopatología, que podría deberse a la lesión directa por el virus o a complicaciones hemostáticas derivadas de la infección con comprometimiento de la función y cantidad de plaquetas, originando trombocitopenia.

Rodríguez y col. (29), estudiaron 149 individuos con diagnóstico clínico de síndrome febril agudo y con sospecha de dengue, el 60% consultó en los primeros 5 días de inicio de los síntomas, principalmente consistentes en fiebre en 97,9%, cefalea (58,1%), mialgias (51,3%), artralgias (47,3%) y, con menor frecuencia hematemesis (4,7%), ictericia (4,1%) y ascitis (1,41%). De los cuales 65 fueron positivos para dengue y de ellos 43 casos fueron dengue sin signos de alarma (DSSA), 15 casos dengue sin signos de alarma (DCSA) y 6 dengue grave (DG).

Cuando un paciente acude a consulta con síndrome febril se presenta sintomatología inespecífica, por lo que es necesario determinar el agente causal mediante pruebas diagnósticas debido a que el dengue es una enfermedad endémica y sus cuadros febriles se pueden confundir con otras infecciones hasta poder llegar al diagnóstico definitivo (29). Dentro de los casos en estudio se dio a conocer como empieza la patología y como termina, desde una infección por VD sin signos de alarma hasta un DG, pudiendo tener desenlaces fatales. Valarezo y col. (30) en un estudio realizado en Ecuador en el 2016 con 36 pacientes, 21 varones y 15 mujeres, entre los 15 a 64 años, el tiempo de estadía hospitalaria fue de entre uno y nueve días, al ingreso 25 pacientes fueron diagnosticados con dengue clásico y dos pacientes fueron diagnosticados con dengue clásico con manifestaciones hemorrágicas, los pacientes restantes fueron catalogados con otros diagnósticos al ingreso. Al alta 32 pacientes tuvieron como diagnóstico definitivo dengue clásico y cuatro pacientes fueron diagnosticados con dengue clásico con manifestaciones hemorrágicas, demostrando evolución de la infección desde un cuadro indiferenciado hasta el dengue hemorrágico con la sintomatología correspondiente.

Salguero y col. (31) realizaron un estudio con 205 pacientes pediátricos con dengue y DG, ingresados en el Hospital

Regional de Zacapa entre los años 2013 a 2017. Los pacientes ingresados con diagnóstico de dengue, 46% correspondió a DCSA, 30% DSSA y 24% a DG. El signo más frecuente en pacientes con DCSA y DSSA fue fiebre en el 100% y vómitos en 24% de los casos. El síntoma predominante fue el dolor abdominal (48%) en pacientes con DG y con signos y sin signos de alarma; el hallazgo ultrasonográfico más frecuente en ambos tipos de dengue fue el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar en el 87% y en DG fue hepatomegalia en 31% de los casos, el 100% presentó recuento bajo de plaquetas.

Los hallazgos del estudio de Velasco y Ortiz (32), en el 2019 nos indican que los trastornos funcionales gastrointestinales se pueden presentar después de un episodio de dengue no grave en niños se deben realizar más estudios para investigar los factores de riesgo que predisponen en los niños, con el fin de proponer estrategias de intervención orientadas a reducir una infección del VD. La fisiopatología describe la historia de la enfermedad y esta consta de tres fases, la primera o fase inicial

abarca los primeros cambios que sufre el organismo desde el momento en el que comienza, hasta que se producen los primeros síntomas, la segunda fase clínica comienza cuando la enfermedad empieza a mostrar sus síntomas característicos y pueden aparecer repetidamente, por episodios e incluso en crisis graves, y la tercera fase de resolución puede acabar con la enfermedad o esta puede pasar a ser crónica o terminal (33), por tal motivo se tiene que tener en cuenta siempre la sintomatología presente en cada uno de los casos para evitar que la enfermedad avance y evitar complicaciones que pueden llevar hasta la muerte

Los diagnósticos clínicos y de laboratorio del síndrome hemofagocítico están basados en los criterios propuestos por la Sociedad Internacional de la Histiocitosis (34), debido a que esta se puede diagnosticar cuando los pacientes cumplen 5 de los 8 criterios clínicos o cuando existe un diagnóstico molecular confirmado, una evaluación de la función inmunológica y las pruebas genéticas son importantes, especialmente en el diagnóstico de formas familiares o primarias (tabla 3).

Tabla 3. Criterios clínicos y de laboratorio del síndrome hemofagocítico

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Fiebre $\geq 38,5^{\circ} C$</p> <p>2. Esplenomegalia</p> <p>3. Citopenias</p> <p>Hemoglobina $<90 g / L$ (si la edad es <4 semanas, $<120 g / L$).</p> <p>Plaquetas $<100\ 000 / mm^3$</p> <p>Neutrófilos $<1000 / mm^3$</p> <p>4. Hipertrigliceridemia y / o hipofibrinogenemia</p> <p>Triglicéridos en ayunas $\geq 3 mmol / L$</p> <p>Fibrinógeno $<1,5 g / L$</p> <p>5. Ferritina $> 500 \mu g / l$</p> <p>6. sCD25 $\geq 2400 U / ml$</p> <p>7. Actividad de células NK baja o ausente</p> <p>8. Hemofagocitosis en médula ósea, LCR o ganglios linfáticos</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Fuente: Criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico propuesto por la Sociedad Internacional de Histiocitosis (34)

Al realizar el diagnóstico diferencial, se debe tener presente que la sintomatología inicial puede confundirse con las de otras enfermedades como por ejemplo malaria, rubéola, sarampión, fiebre tifoidea, meningitis, leptospirosis y gripe o influenza, dependiendo del cuadro epidemiológico de la zona. En el dengue no hay rinorrea, ni congestión nasal y el diagnóstico definitivo de la infección se realiza en el laboratorio y depende de la detección de anticuerpos específicos en el suero del paciente, de la detección del antígeno viral o el RNA viral en el

suero o tejido o el aislamiento viral en cultivos celulares. Una muestra sanguínea en la fase aguda debe tomarse, tan pronto sea posible luego del inicio del período febril. Una muestra sanguínea en la fase de convalecencia, idealmente debe ser tomada de 2-3 semanas después del inicio de los síntomas manifiestos. Los criterios a tomar en cuenta para el diagnóstico confirmatorio del dengue resumidos según la OMS (35) se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Criterios diagnósticos para el dengue

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diagnóstico diferencial | El dengue no presenta rinorrea Ni congestión nasal |
| Diagnóstico de laboratorio (detección de anticuerpos específicos en el suero del paciente, de la detección del antígeno viral o el RNA viral en el suero) | Aislamiento e identificación viral RT-PCR (reacción de cadena de polimerasa-transcripción reversa) Detección de proteínas virales (NS1) Inmunohistoquímica Diagnóstico serológico por el método de ELISA o pruebas rápidas inmunocromatográficas (según infraestructura disponible) Pruebas complementarias (hemograma completo, examen del líquido cefalorraquídeo, ultrasonido, electrolitos, placa del tórax, tomografía axial pruebas de función hepática). |

Fuente: Organización Mundial de la Salud (35).

Dentro de los estudios previos, se presentaron dos casos, un caso de dengue con LHH diagnosticado con betatalasemia mayor que presentó dengue hemorrágico y desarrolló fiebre muy alta continua, trombocitopenia persistente y anemia a pesar de varias transfusiones de sangre y derivados sanguíneos. El otro caso era una niña de 12 años que, tras la confirmación inicial de dengue, presentó fiebre persistente y hepatoesplenomegalia. El diagnóstico de ambos niños se confirmó por características clínicas y de laboratorio respaldadas por la demostración de hemofagocitosis en la médula ósea. Estos casos advierten que siempre debe sospecharse LHH de manera temprana en estos pacientes. El reconocimiento temprano y la pronta instauración de una terapia inmunosupresora apropiada, es el factor vital para lograr un buen pronóstico (36).

En pacientes con pistas clínicas de LHH, incluida fiebre de más de siete días, esplenomegalia marcada, progresiva anemia y empeoramiento de la leucopenia y trombocitopenia, es de suma importancia reconocer cuando la LHH se ha desarrollado en un paciente con dengue hemorrágico grave. La fiebre prolongada de más de siete días, esplenomegalia y el empeoramiento de la citopenia, debe suscitar la sospecha clínica temprana de LHH (37).

En el recién nacido con una infección primaria por VD, se presenta en la tercera semana de vida, fiebre, shock y hepatoesplenomegalia y se diagnostica la infección por serología, confirmando LHH en médula ósea (38). Se consideró el diagnóstico de LHH secundaria desencadenada por una infección primaria por dengue presentando hepatoesplenomegalia, estaba afebril y el recuento de plaquetas se fue normalizando poco a poco según el tratamiento. La LHH asociada al dengue a menudo se pasa por alto clínicamente, dado que en general, los médicos tratantes se centran más en la infección subyacente y no en realizar los respectivos exámenes para descartar la presencia de otras patologías como la LHH, la cual debe considerarse como un diagnóstico diferencial de sepsis y otras infecciones virales,

particularmente en situaciones de respuesta inapropiada al tratamiento estándar (39).

En los casos presentados, la mayoría de pruebas diagnósticas fueron pruebas de laboratorio y examen de medula ósea para determinar si existe o no presencia de hemofagocitos, debido a que es un criterio diagnóstico importante de LHH, porque también se puede presentar fiebre superior a los 38°C, plaquetas bajas, características de una infección por VD, por tal motivo se debe realizar un diagnóstico detallado, cumpliendo con 5 de los 8 criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Histiocitosis para su respectivo diagnóstico.

Bhattacharya y col. (15) en el 2019, plantean que debido a que la fiebre estuvo presente por un periodo de 5 días al igual que el resto de la sintomatología y cumplió con 5 de los 8 criterios para el diagnóstico de LHH, tiene una amplia relación con el VD, debido a la presencia de fiebre. La tasa de mortalidad puede llegar hasta un 13% de casos confirmados; estos resultados son similares a los expuesto por Hein y col. (10) en el 2015, quien describe que la fiebre alta, malestar general, dolor de cabeza, dolor abdominal y erupción cutánea son síntomas claves para el diagnóstico de infección por VD y la serología es una prueba específica para el diagnóstico, pero debido a la persistencia de la fiebre y los exámenes de laboratorio, deben investigarse el resto de los criterios expuestos para el diagnóstico de la LHH.

Claros y Valencia (40) en el 2016 y Rosenberg y col. (5), en el 2018 definen que para que la LHH este asociada al VD se deben presentar factores de riesgo como plaquetopenia, aumento de la ferritina, coagulación intravascular diseminada, malignidad hematológica, fiebre, aumento de LDH, presencia de visceromegalia, aumento de la bilirrubina, elevación marcada de las transaminasas, comorbilidad, falta de respuesta al tratamiento e hipocelularidad en la medula ósea y serología positiva para dengue cumpliendo con los criterios de la Sociedad Internacional de Hemofagocitosis (34).

Definitivamente la asociación de la LHH y DG es muy importante conocerla debido a que ante una infección por algún virus especialmente el VD (tabla 5). Se puede complicar por la afectación multiorgánica, fiebre alta persistente, citopenias, hemofagocitosis y con la LHH puede llegar a ser mortal (41). Se asume que el síndrome hemofagocítico es el responsable de los síntomas que en determinado momento prolongan o complican el DG, es importante considerar que se caracteriza por una activación inmune patológica, con signos y

síntomas de inflamación excesiva, donde sus principales manifestaciones clínicas son: fiebre, citopenias, esplenomegalias, hemofagocitosis, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, teniendo en cuenta que el problema principal en esta patología es el diagnóstico, dado que su presentación generalmente está enmascarada por una enfermedad viral que usualmente se convierte en el desencadenante, y la persistencia o progresión de los síntomas suele ser pasada por alto.

Tabla 5. Evidencias de asociación de la linfocitosis hemofagocítica y la infección grave por virus dengue

| Autores | País | Año | n | Resultados |
|--------------------------|-------------|------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bhattacharya y col. (15) | India | 2019 | 22 casos | Las características clínicas observadas en 22 casos de DG fueron fiebre de duración media de 5-3 días, vómitos, dificultad respiratoria, dolor abdominal y hepatomegalia, trombocitopenia, anemia y transaminasas séricas elevadas, coagulopatía e hipoalbuminemia. |
| Rosenberg y col. (5) | Argentina | 2018 | 1 caso | Caso de un paciente con cuadro de DG con falla orgánica y síndrome hemofagocítico asociado, presentada como una forma inusual de dengue, en general grave y con mal pronóstico. |
| Hein y col. (10) | Brasil | 2015 | 1 caso | Paciente acude a consulta con sintomatología de fiebre alta, malestar general, dolor de cabeza, dolor abdominal y erupción cutánea. El examen de laboratorio reveló linfocitosis atípica en hemograma periférico, hiperbilirrubinemia, serología positiva para dengue y LHH. |
| Claros y Valencia (40) | El Salvador | 2015 | 207 casos | Sintomatología de plaquetopenia, aumento de la ferritina, coagulación intravascular diseminada, malignidad hematológica, fiebre, aumento de LDH, edad, presencia de visceromegalia, aumento de la bilirrubina, elevación marcada de las transaminasas, comorbilidad, falta de respuesta al tratamiento y dengue positivo. |

CONCLUSIONES

Estudios han demostrado que la linfocitosis hemofagocítica (LHH) es causada por infecciones, en su mayoría virales, neoplasias, enfermedades autoinmunes y algunas enfermedades metabólicas, sus síntomas más frecuentes evidencian fiebre alta de 7 días incluyendo hepatoesplenomegalia e insuficiencia hepática aguda. Por otro lado, la infección por el virus dengue depende directamente de la viremia y la magnitud de la respuesta inmunitaria mediada por reactantes de fase aguda, citocinas y alteraciones hematológicas que desencadenan clínicamente tres cuadros diferenciados: Dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave. Para el diagnóstico de la linfocitosis hemofagocítica se deben cumplir por lo menos

5 de 8 criterios clínicos internacionalmente discutidos y analizados, los cuales pueden simular de inicio una infección viral, pero que al presentarse en conjunto con el dengue denotan gravedad del cuadro clínico. Estudios realizados confirmaron que la linfocitosis hemofagocítica asociada al dengue se encuentra descrita como una forma inusual y grave, no obstante, se evidencia la necesidad de dar a conocer esta posible asociación entre ambas entidades cuyas manifestaciones clínicas son amplias y el diagnóstico inicial puede ser confuso si no se orienta correcta y oportunamente, lo que podría consecuentemente concluir en la muerte del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koshy M, Mishra AK, Agrawal B, Kurup AR, Hansdak SG. Dengue fever complicated by hemophagocytosis. *Oxf Med Case Reports*. 2016 Jun 1;2016(6):121-4. doi: 10.1093/omcr/omw043. PMID: 27274854; PMCID: PMC4887830.
2. Lakhota M, Pahadiya HR, Gandhi R, Prajapati GR, Choudhary A. Stuck with pancytopenia in dengue fever: Evoke for hemophagocytic syndrome. *Indian J Crit Care Med*. 2016 Jan;20(1):55-6. doi: 10.4103/0972-5229.173695. PMID: 26955219; PMCID: PMC4759997.
3. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. [Online].; 2020 [cited 2020 septiembre 15]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/estrategia-nacional-de-control-del-dengue/>.

4. Ab-Rahman HA, Wong PF, Rahim H, Abd-Jamil J, Tan KK, Sulaiman S, Lum CS, Syed-Omar SF, AbuBakar S. Dengue death with evidence of hemophagocytic syndrome and dengue virus infection in the bone marrow. Springerplus. 2015 Nov 2;4:665. doi: 10.1186/s40064-015-1463-z. PMID: 26558168; PMCID: PMC4630261.
5. Rosenberg M, Echavarría G, Ludueña A, Estrada G, Molina M. Hemofagocitosis secundaria a dengue. Medicina. 2018;78(1):37-40. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2018/volumen-78-ano-2018-no-1-indice/hemofagocitosis-secundaria-a-dengue/>
6. De Koninck AS, Dierick J, Steyaert S, Taelman P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and dengue infection: rare case report. Acta Clinica Belgica. 2014 Jun;69(3):210-213. doi: 10.1179/2295333714y.0000000019.
7. Mitra S, Bhattacharyya R. Hemophagocytic syndrome in severe dengue Fever: a rare presentation. Indian J Hematol Blood Transfus. 2014 Sep;30(Suppl 1):97-100. doi: 10.1007/s12288-013-0273-0. Epub 2013 May 29. PMID: 25332549; PMCID: PMC4192178.
8. Raju S, Kalyanaraman S, Swaminathan K, Nisha A, Praisid S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome in Dengue hemorrhagic fever. Indian J Pediatr. 2014 Dec;81(12):1381-3. doi: 10.1007/s12098-014-1425-4. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24728701.
9. Phuakpet K, Sanpakit K, Vathana N, Takpradit C, Chokephaibulkit K, Viprakasit V. Hemophagocytic lymphohistiocytosis following dengue hemorrhagic fever in Hb H/Hb Constant Spring patient. Pediatr Int. 2015 Aug;57(4):763-5. doi: 10.1111/ped.12617. Epub 2015 May 22. PMID: 26011764.
10. Hein N, Bergara GH, Moura NB, Cardoso DM, Hirose M, Ferronato AE, Pastorino AC, Lo DS, Gilio AE. Dengue fever as a cause of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Autops Case Rep. 2015 Sep 30;5(3):33-6. doi: 10.4322/acr.2015.016. PMID: 26558245; PMCID: PMC4636104.
11. Wan Jamaludin WF, Periyasamy P, Wan Mat WR, Abdul Wahid SF. Dengue infection associated hemophagocytic syndrome: Therapeutic interventions and outcome. J Clin Virol. 2015 Aug; 69:91-5. doi: 10.1016/j.jcv.2015.06.004. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26209387.
12. Kobayashi K, Hikone M, Sakamoto N, et al. Dengue-associated hemophagocytic syndrome in a Japanese traveler: a case report. Journal of Travel Medicine. 2015 Jan-Feb;22(1):64-66. DOI: 10.1111/jtm.12158.
13. Ray U, Dutta S, Mondal S, Bandyopadhyay S. Severe dengue due to secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case study. IDCases. 2017 Mar 30; 8:50-53. doi: 10.1016/j.idcr.2017.03.013. PMID: 28409119; PMCID: PMC5388930.
14. Giang HTN, Banno K, Minh LHN, Trinh LT, Loc LT, Eltobgy A, Tai LLT, Khan A, Tuan NH, Reda Y, Samsom M, Nam NT, Huy NT, Hirayama K. Dengue hemophagocytic syndrome: A systematic review and meta-analysis on epidemiology, clinical signs, outcomes, and risk factors. Rev Med Virol. 2018 Nov;28(6):e2005. doi: 10.1002/rmv.2005. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30109914.
15. Bhattacharya D, Angurana SK, Nallasamy K, Iyer R, Jayashree M. Severe Dengue and Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in PICU. Indian J Pediatr. 2019 Dec;86(12):1094-1098. doi: 10.1007/s12098-019-03040-0. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31353429.
16. Kan FK, Tan CC, Von Bahr Greenwood T, Khalid KE, Supramaniam P, Hed Myrberg I, Tan LH, Henter JI. Dengue Infection Complicated by Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Experiences from 180 Patients with Severe Dengue. Clin Infect Dis. 2020 May 23;70(11):2247-2255. doi: 10.1093/cid/ciz499. PMID: 31188423; PMCID: PMC7245144.
17. Narayanasami E, Umakanth M, Suganthan N. Dengue Hemorrhagic Fever Complicated With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in an Adult With Diabetic Ketoacidosis. Cureus. 2020 Aug 31;12(8):e10172. doi: 10.7759/cureus.10172. PMID: 33029452; PMCID: PMC7529484.
18. Mondragón-Cardona A, Nuñez-Renza J, Alvarez-Perdomo L, Segura-Charry J, Alzate-Carvajal V, Rodríguez-Morales A. Linfohistocitosis hemofagocítica, secundaria a infección por Chikungunya virus. Reporte de un caso en el sur de Colombia. Acta Médica Colombiana, 2016; 41(3): 85. link.gale.com/apps/doc/A472372528/AONE?
19. López-López JM, Sánchez-Guerra JM, Duany-Almira LF, Pompa-Carrazana SG, Larramendi-Benítez L. Linfohistocitosis hemofagocítica familiar. Reporte de un caso. 16 de abril. 2018;57(269):195-200. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abril/abr-2018/abr18269i.pdf>
20. Guijarro S. Síndrome hemofagocítico en paciente con síndrome de la inmunodeficiencia adquirida: a propósito de un caso. Therapeia. 2018; 145-150.
21. Camargo A, Patino N, Lopez L, Garcia A, Giron F. Linfohistocitosis hemofagocítica por *Histoplasma capsulatum* en paciente con trasplante renal. Infect. 2020; 24(2): 126-128. Doi: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v24i2.844>
22. Terán E, Paredes F, Martínez J, Guerra M. Síndrome Hemofagocítico en niños: reporte de caso. Rev. Ecuat. Pediatr. 2020;21(1):1-8. <https://doi.org/10.52011/0005>
23. Caicedo-Herrera G, Candelo E, Olaya M, Pérez P, Medina D, Pachajoa H. Trasplante de médula ósea exitoso en un caso de linfohistocitosis hemofagocítica familiar tipo 3. Andes pediatr. 2021 Abr; 92(2): 269-273. <http://dx.doi.org/10.32641/andespediatr.v92i2.2696>.
24. Brisse E, Matthys P, Wouters CH. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options. Br J Haematol. 2016 Jul;174(2):175-87. doi: 10.1111/bjh.14144. Epub 2016 Jun 12. PMID: 27292929.
25. James-Giraldo IC, Restrepo B. Hallazgos postmortem en infección por el virus del dengue. CES Med. 2017 June; 31(1): 93-103. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.31.1.9>.
26. Cortés Mora C, Molina Delgado EJ, Zamora Bastidas T, Zemanate Meneses A. Compromiso de ganglios basales en dengue hemorrágico. Medicina. 2016; 38(3): 264-272. Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/114-6>
27. Alvarado-Castro V, Ramírez-Hernández E, Paredes-Solís S, Legorreta Soberanis J, Saldaña-Herrera V, Salas-Franco L et al. Caracterización clínica del dengue y variables predictoras de gravedad en pacientes pediátricos en un hospital de segundo nivel en Chilpancingo, Guerrero, México: serie de casos. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2016 Ago; 73(4): 237-242. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.06.004>.
28. Colmán N, Ojeda A, Yinde Y, Aquino A, Duarte M. Impacto de la infección por dengue en pacientes con enfermedades autoinmunes. Revisión de casos. Rev. parag. Reumatol. 2017; 3(1): 20-24. Disponible en: <http://www.revista.spr.org.py/index.php/spr/article/view/69>

29. Rodríguez C, Recalde D, González M, Padilla L, Quintero L, Álvarez, Gallego J, Castaño J. Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio de una serie de casos febriles agudos con diagnóstico presuntivo de infección por el virus dengue. Quindío (Colombia). *Infect*. 2016; 20(2): 84-92. Doi: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i>
30. Valarezo-Sevilla D, Pazmiño-Martínez A, Sarzosa-Terán V, Acuña Santana P. Dengue y uso de anti-inflamatorios no esteroideos: estudio observacional. *CCM*. 2016 Sep; 20(3): 531-538. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000300008&lng=es.
31. Salguero González LV. Caracterización clínica de diagnósticos de pacientes pediátricos con dengue. *Rev. Cun*. 2019;3(1):29-38. Disponible en: <https://revistacunori.com/index.php/cunori/article/view/77>
32. Velasco-Benítez CA, Ortiz-Rivera CJ. Trastornos gastrointestinales funcionales después de un episodio de dengue no grave sin signos de alarma. *Biomedica*. 2019; 39(Supl. 2):93-100. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4281>
33. Burgos Sojos B, Loaiza Montalvo G, Solórzano Gorozabel M, Vásconez Moreno LG. Fisiopatología del dengue. *RECIMUNDO*. 2019; 3(3 ESP): 622-642. [https://doi.org/10.26820/recimundo/3.\(3.Esp\).noviembre.2019.622-642](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(3.Esp).noviembre.2019.622-642)
34. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124-31. doi: 10.1002/pbc.21039. PMID: 16937360.
35. Organización Mundial de la Salud. paho.org. [Online].; 2020. COVID-19 Sistema de información para la Región de las Américas. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
36. Thadchanamoorthy V, Dayasiri K. Dengue Fever Associated Haemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Report of Two Children. *Cureus*. 2020 Oct 29;12(10):e11232. doi: 10.7759/cureus.11232. PMID: 33269160; PMCID: PMC7704164.
37. Takkinsatian P, Sowithayasakul P, Prommalikit O. Dengue associated haemophagocytic lymphohistiocytosis: An often-missed complication of a common infection. *Med J Malaysia*. 2020 Sep;75(5):588-590. PMID: 32918433.
38. Krithika MV, Prakash A, Sneha M, Binu N, Febe RS Scott J. Neonate with Haemophagocytic Lymphohistiocytosis Secondary to Dengue Infection: A Case Report. *Tropical Doctor* 2017; 47(3): 253–255. Doi: <https://doi.org/10.1177/0049475516644102>.
39. Agrawal G, Wazir S, Sachdeva A, Kumar S. Primary dengue infection triggered haemophagocytic lymphohistiocytosis in a neonate. *BMJ Case Rep*. 2020 Dec 31;13(12):e236881. doi: 10.1136/bcr-2020-236881. PMID: 33384343; PMCID: PMC7780535.
40. Claros M, Valencia J. Factores de Riesgo de Mortalidad en Pacientes con Linfohistiocitosis Hemofagocítica Reactiva. *Colegio Médicos*. 2016; 2(1): 1-13. Disponible en: <http://archivos.colegiomedico.org.sv/wp-content/uploads/2017/01/articuloHistiogocitosis.pdf>
41. Jasmine YS, Lee SL, Kan FK. Infection associated haemophagocytic syndrome in severe dengue infection - a case series in a district hospital. *Med J Malaysia*. 2017 Feb;72(1):62-64. PMID: 28255145.