



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 1

Neiva, enero de 2022

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Valeria Camila Restrepo Arias, con C.C. No. 1144042190, Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado Perfil clínico de los niños con dengue grave y linfocitosis hemofagocítica en un Hospital terciario de Neiva, Colombia, durante el brote epidémico 2019 -2020, presentado y aprobado en el año 2022 como requisito para optar al título de Especialista en Pediatría;


Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:

  
cc 1144042190

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional [www.usco.edu.co](http://www.usco.edu.co), link Sistema Gestión de Calidad. La copia o Impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Perfil clínico de los niños con dengue grave y linfocitosis hemofagocítica en un Hospital terciario de Neiva, Colombia, durante el brote epidémico 2019 -2020.

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Restrepo Arias	Valeria Camila

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Salgado García	Doris Martha

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Merchán Galvis	Ángela María
Narvárez Rojas	Carlos Fernando

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialista en Pediatría

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Especialización en Pediatría

CIUDAD: Neiva AÑO DE PRESENTACIÓN: 2022 NÚMERO DE PÁGINAS: 75

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional [www.usco.edu.co](http://www.usco.edu.co), link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



Diagramas\_\_\_ Fotografías\_\_\_ Grabaciones en discos\_\_\_ Ilustraciones en general\_X\_\_\_  
Grabados\_\_\_ Láminas\_\_\_ Litografías\_\_\_ Mapas\_\_\_ Música impresa\_\_\_ Planos\_\_\_  
Retratos\_\_\_ Sin ilustraciones\_\_\_ Tablas o Cuadros\_X\_

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

Tesis laureada

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

- |                                |                                    |
|--------------------------------|------------------------------------|
| 1. Linfocitosis hemofagocítica | Hemophagocytic lymphohistiocytosis |
| 2. Linfocitosis                | Lymphohistiocytosis                |
| 3. Síndrome hemofagocítico     | Hemophagocytic syndrome            |
| 4. Dengue                      | Dengue                             |
| 5. Niño                        | Children                           |

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

**Antecedentes:** La linfocitosis hemofagocítica se caracteriza por activación no controlada de células inflamatorias y liberación exagerada de citocinas y puede ser desencadenada por distintos factores, incluidos virus como el dengue. Esto llevó a caracterizar el perfil clínico de los niños con dengue grave y linfocitosis hemofagocítica e identificar factores de riesgo para esta complicación.

**Métodos:** Estudio observacional, analítico, en niños con dengue grave atendidos en una Unidad de Cuidados Intensivos de Neiva, entre enero de 2019 y marzo de 2020; se compararon características clínicas, de laboratorio y complicaciones de los sujetos con un grupo controles.

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional [www.usco.edu.co](http://www.usco.edu.co), link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



**Resultados:** Los sujetos con HLH cursaron con fiebre de mayor duración, niveles bajos de hemoglobina y valores altos de AST, ALT, TPT, TP, triglicéridos, LDH y CD25 y presentaron con mayor frecuencia miocarditis, hepatitis, sobreinfección bacteriana y desenlace fatal que sus controles; identificándose como factores de riesgo para esta complicación la presencia de esplenomegalia, anemia, ALT>1000 U/L, TPT> 50 segundos, LDH>2000 U/L, miocarditis, hepatitis y sobreinfección bacteriana.

**Conclusiones:** En niños con dengue grave, la fiebre prolongada asociada a esplenomegalia, miocarditis, hepatitis, sobreinfección bacteriana y la presencia de citopenias (anemia y trombocitopenia), elevación de transaminasas, LDH y TPT, son factores de riesgo para linfocitosis hemofagocítica.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

**Background:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis is characterized by uncontrolled activation of inflammatory cells and exaggerated release of cytokines and can be triggered by different factors, including viruses such as dengue. This led to characterize the clinical profile of children with severe dengue and hemophagocytic lymphohistiocytosis and to identify risk factors for this complication.

**Methods:** Observational, analytical study in children with severe dengue treated in an Intensive Care Unit in Neiva, between January 2019 and March 2020; Clinical and laboratory characteristics and complications of the subjects were compared with a control group.

**Results:** Subjects with HLH had a longer duration of fever, low hemoglobin levels, and high values of AST, ALT, TPT, PT, triglycerides, LDH, and CD25, and more frequently presented myocarditis, hepatitis, bacterial superinfection, and fatal outcome than their peers. controls; The presence of splenomegaly, anemia, ALT>1000 U/L, TPT>50 seconds, LDH>2000 U/L, myocarditis, hepatitis and bacterial superinfection were identified as risk factors for this complication.

**Conclusions:** In children with severe dengue, prolonged fever associated with splenomegaly, myocarditis, hepatitis, bacterial superinfection and the presence of cytopenias (anemia and thrombocytopenia), elevated transaminases, LDH and TPT are risk factors for hemophagocytic lymphohistiocytosis



APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Néstor David Padua B.

Firma:

Nombre Jurado: Carlos E. Fonseca B.

Firma:

Nombre Jurado: Andrés Felipe Romero

Firma:

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional [www.usco.edu.co](http://www.usco.edu.co), link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

PERFIL CLÍNICO DE LOS NIÑOS CON DENGUE GRAVE Y  
LINFHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN UN HOSPITAL TERCIARIO DE  
NEIVA, COLOMBIA, DURANTE EL BROTE EPIDÉMICO 2019 -2020

VALERIA CAMILA RESTREPO ARIAS

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA  
NEIVA – HUILA  
2022

PERFIL CLÍNICO DE LOS NIÑOS CON DENGUE GRAVE Y  
LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN UN HOSPITAL TERCIARIO DE  
NEIVA, COLOMBIA, DURANTE EL BROTE EPIDÉMICO 2019 -2020

VALERIA CAMILA RESTREPO ARIAS

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de  
Especialista en Pediatría

Asesores:

DORIS MARTHA SALGADO G. MD  
Pediatra, Perfeccionamiento en enfermedades infecciosas.  
Docente Universidad Surcolombiana.

ANGELA M. MERCHÁN G. MD., PH.D.  
Doctora en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública,  
Magister en investigación clínica aplicada a Ciencias de la Salud  
Docente Universidad del Cauca.

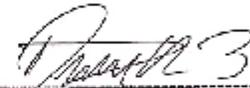
CARLOS FERNANDO NARVÁEZ. MD., PH.D.  
Doctor en Ciencias biológicas,  
Magister en Microbiología con énfasis Inmunología.  
División de Inmunología, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA  
NEIVA – HUILA  
2022

Nota de aceptación:

Luego de evidenciar el acto de exposición  
y defensa de la tesis, se determinó por  
parte del jurado como apto.

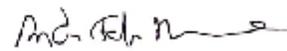
Calificación definitiva: 4.9



Firma del presidente del jurado



Firma del jurado



Firma del jurado

Neiva, enero del 2022.

## DEDICATORIA

*A mi familia por creer en mis conocimientos y apoyar este  
proyecto hasta su culminación*

VALERIA CAMILA

## AGRADECIMIENTOS

La autora expresa sus agradecimientos:

A la doctora Martha Rocío Vega, Pediatra, del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, por su experiencia y apoyo permanente en el desarrollo de la investigación.

A las doctoras Paula Losada y Piedad Perilla, del laboratorio de Inmunología de la Facultad de Salud - Universidad Surcolombiana, por colaborar en los resultados de la investigación.

## CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	16
1. JUSTIFICACION	17
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
3. OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVO GENERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
4. MARCO TEÓRICO	22
4.1 DEFINICION	22
4.2 FISIOPATOLOGÍA	22
4.2.1 Transmisión	22
4.2.2 Estructura del virus	23
4.2.3 Ciclo de vida y replicación	23
4.2.4 Respuesta inmune	23
4.2.5 Fisiopatología de las manifestaciones de la enfermedad	24
4.2.6 Fuga plasmática	24
4.2.7 Factores relacionados con la respuesta a la infección	24

	pág.	
4.3	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	25
4.3.1	Fase febril	25
4.3.2	Fase crítica	26
4.3.3	Fase de convalecencia	26
4.4	DENGUE GRAVE	27
4.4.1	Choque	27
4.4.2	Acumulación de líquidos con o sin insuficiencia respiratoria	27
4.4.3	Sangrado grave	28
4.5	DETERIORO GRAVE DE ÓRGANOS	28
4.5.1	Hepático	28
4.5.2	Neurológico	28
4.5.3	Cardiovascular	28
4.5.4	Renal	29
4.5.5	Linforeticular	29
4.5.6	Páncreas	29
4.5.7	Vesícula	29
4.5.8	Musculo esquelético	29
4.6	DIAGNOSTICO	29
4.7	TRATAMIENTO	30
4.7.1	Linfocitosis hemofagocítica	30

	pág.	
4.7.2	Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar o primaria	30
4.7.3	LHH secundaria	31
4.8	FISIOPATOLOGIA	32
4.8.1	Manifestaciones clínicas	32
4.8.2	Laboratorios	33
4.9	DIAGNÓSTICO	33
4.10	TRATAMIENTO	34
5.	MATERIALES Y MÉTODOS	35
5.1	TIPO DE ESTUDIO	35
5.2	POBLACIÓN Y MUESTRA	35
5.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	35
5.4	DENGUE GRAVE	35
5.5	LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA	36
5.6	DEFINICIÓN DE CONTROLES	36
5.6.1	Detección de IL-2 sRa en plasma de niños con dengue	37
5.6.2	Descripción del experimento	37
5.6.3	Variables	38
5.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38
5.8	CONSIDERACIONES ETICAS	39

		pág.
5.9	ALCANCE	39
5.10	RIESGO	40
5.11	COSTO BENEFICIO	41
5.12	IMPACTO	41
5.13	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	42
5.14	RECURSOS	42
5.14.1	Humanos	42
5.14.2	Financieros	42
5.14.3	Fuentes de financiación	43
6.	RESULTADOS	44
6.1	POBLACION	44
6.2	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS	45
6.3	MANIFESTACIONES CLINICAS	46
6.4	HALLAZGOS PARACLÍNICOS	47
6.5	MARCADORES DE HEMOFAGOCITOSIS	51
6.6	RECEPTOR SOLUBLE DE IL-2 (CD25)	51
6.7	COMPLICACIONES	52
6.8	TRATAMIENTO RECIBIDO	53
6.9	ANÁLISIS DE RIESGO	53

		pág.
7.	DISCUSIÓN	55
7.1	FORTALEZAS	58
7.2	LIMITACIONES	58
8.	CONCLUSIONES	59
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
	ANEXOS	65

## LISTA DE FIGURAS

		pág.
Figura 1	Población	44
Figura 2	Niveles circulantes de sIL-2Ra	52

## LISTA DE TABLAS

		pág.
Tabla 1	Características clínicas	45
Tabla 2	Procedencia	46
Tabla 3	Serotipificación dengue	47
Tabla 4	Hallazgos paraclínicos	49
Tabla 5	Tratamiento recibido	53
Tabla 6	Análisis de riesgos	54

## LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A Operacionalización de variables	66
Anexo B Normalidad y homocedasticidad de variables numéricas	72
Anexo C Acta comité de ética	74

## RESUMEN

**Antecedentes:** La linfohistiocitosis hemofagocítica se caracteriza por activación no controlada de células inflamatorias y liberación exagerada de citocinas y puede ser desencadenada por distintos factores, incluidos virus como el dengue. Esto llevó a caracterizar el perfil clínico de los niños con dengue grave y linfohistiocitosis hemofagocítica e identificar factores de riesgo para esta complicación.

**Métodos:** Estudio observacional, analítico, en niños con dengue grave atendidos en una Unidad de Cuidados Intensivos de Neiva, entre enero de 2019 y marzo de 2020; se compararon características clínicas, de laboratorio y complicaciones de los sujetos con un grupo controles.

**Resultados:** Los sujetos con HLH cursaron con fiebre de mayor duración, niveles bajos de hemoglobina y valores altos de AST, ALT, TPT, TP, triglicéridos, LDH y CD25 y presentaron con mayor frecuencia miocarditis, hepatitis, sobreinfección bacteriana y desenlace fatal que sus controles; identificándose como factores de riesgo para esta complicación la presencia de esplenomegalia, anemia, ALT>1000 U/L, TPT> 50 segundos, LDH>2000 U/L, miocarditis, hepatitis y sobreinfección bacteriana.

**Conclusiones:** En niños con dengue grave, la fiebre prolongada asociada a esplenomegalia, miocarditis, hepatitis, sobreinfección bacteriana y la presencia de citopenias (anemia y trombocitopenia), elevación de transaminasas, LDH y TPT, son factores de riesgo para linfohistiocitosis hemofagocítica.

**Palabras claves.** Linfohistiocitosis hemofagocítica, linfohistiocitosis, síndrome hemofagocítico, dengue, niño.

## SUMMARY

**Background:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis is characterized by uncontrolled activation of inflammatory cells and exaggerated release of cytokines and can be triggered by different factors, including viruses such as dengue. This led to characterize the clinical profile of children with severe dengue and hemophagocytic lymphohistiocytosis and to identify risk factors for this complication.

**Methods:** Observational, analytical study in children with severe dengue treated in an Intensive Care Unit in Neiva, between January 2019 and March 2020; Clinical and laboratory characteristics and complications of the subjects were compared with a control group.

**Results:** Subjects with HLH had a longer duration of fever, low hemoglobin levels, and high values of AST, ALT, TPT, PT, triglycerides, LDH, and CD25, and more frequently presented myocarditis, hepatitis, bacterial superinfection, and fatal outcome than their peers. controls; The presence of splenomegaly, anemia, ALT>1000 U/L, TPT>50 seconds, LDH>2000 U/L, myocarditis, hepatitis and bacterial superinfection were identified as risk factors for this complication.

**Conclusions:** In children with severe dengue, prolonged fever associated with splenomegaly, myocarditis, hepatitis, bacterial superinfection and the presence of cytopenias (anemia and thrombocytopenia), elevated transaminases, LDH and TPT are risk factors for hemophagocytic lymphohistiocytosis

**Key words.** Hemophagocytic lymphohistiocytosis, lymphohistiocytosis, hemophagocytic syndrome, dengue, children.

## INTRODUCCIÓN

El dengue es un virus de la familia *Flaviviridae* que agrupa cuatro serotipos relacionados, <sup>(1,2)</sup> todos son patógenos humanos y producen típicamente una infección aguda. <sup>(3)</sup> El mosquito *Aedes aegypti* es el principal vector de transmisión e inocula el virus al alimentarse de la sangre de un huésped susceptible; <sup>(1)</sup> tras la picadura, los síntomas inician 4 a 7 días después y pueden ir desde el espectro subclínico hasta la expresión grave de la enfermedad. <sup>(4,5)</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS), definió la gravedad de la enfermedad por la presencia de extravasación de plasma que conduce a choque o acumulación de líquidos, el sangrado grave y el compromiso severo de órgano; <sup>(5)</sup> entre los órganos afectados se encuentran hígado, corazón, riñón y sistema nervioso central, <sup>(6,7)</sup> pero el compromiso del páncreas, el pulmón y el tejido linfoide también ha sido informado. <sup>(7,8)</sup>

La linfocitosis hemofagocítica (HLH) es una entidad poco frecuente, con una prevalencia en niños de 1 por cada 100.000 y una incidencia que va de 1 a 225 por cada 300.000 nacidos vivos, con incrementos notificados en relación con los brotes de dengue. <sup>(9)</sup> Corresponde a un síndrome caracterizado por activación no controlada de células inflamatorias y liberación exagerada de citocinas <sup>(9)</sup> y puede ser desencadenado por varios factores, entre los que se encuentran las infecciones virales y en primer lugar el dengue, como uno de los disparadores más comunes reportados en niños; <sup>(10)</sup> los pacientes afectados pueden presentar fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, ferritina sérica y otros marcadores de inflamación elevados, así como afectación multiorgánica. <sup>(11)</sup>

En 2019 se registró la mayor cifra de dengue reportada en las Américas, con alrededor de 3 millones de casos y una incidencia de 322 por 100.000 habitantes, <sup>(12)</sup> Colombia notificó 475 casos por 100.000 y el departamento del Huila 1556 casos por 100.000, superando la incidencia mundial. <sup>(13)</sup> En Neiva, con el aumento inesperado de dengue, también se evidenció un aumento en los casos de linfocitosis hemofagocítica, lo que motivó a realizar la descripción clínica de estos pacientes y a la identificación de factores de riesgo asociados con el desarrollo de HLH en niños con dengue grave.

## 1. JUSTIFICACION

La importancia de esta investigación, se fundamenta en describir el comportamiento local de una asociación grave, entre una infección frecuente en el medio y una complicación altamente mortal en la población. Otra finalidad es proporcionar indicadores que permitan el reconocimiento oportuno y manejo adecuado de la enfermedad, finalmente, generar hipótesis para futuras investigaciones de mayor alcance

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Entre 1779 y 1780 en Asia, África y América del Norte se produjeron los primeros informes sobre epidemias de una enfermedad clínicamente compatible con el dengue, sin embargo, en una enciclopedia china de enfermedades publicada por primera vez entre 265 a 420 después de cristo, los chinos ya reportaban un padecimiento similar al que llamaron “enfermedad veneno acuático” y se pensaba desde entonces que estaba relacionada con insectos voladores asociados que vivían cerca del agua <sup>(1)</sup>. Sin embargo, aunque la causa del dengue se reconoció desde hace tanto tiempo, la infección sigue sin control en todo el mundo, relacionándose con morbilidad y mortalidad significativas y clasificándose como una enfermedad tropical desatendida, lo que constituye un verdadero problema de salud pública a nivel mundial.

Se estima que en el mundo anualmente se producen 390 millones de infecciones, con 96 millones de casos de enfermedad clínicamente aparente <sup>(14)</sup>, unas 500 mil personas padecen dengue grave y aproximadamente el 2,5% del total fallecen <sup>(15)</sup>. Sin embargo, la verdadera situación del dengue puede llegar a ser peor de la reconocida, ya que la enfermedad se comporta como un “iceberg” lo que significa que la cantidad de casos no estimados, podría incluso ser mayor que los reconocidos, con una cantidad estimada de 296 millones de casos al año de pacientes asintomáticos o no reportados <sup>(16)</sup>.

En 2019 en la región de las Américas se notificaron 3.139.335 casos de dengue, con una incidencia estimada de 321,58 casos por 100.000 habitantes, el 0,9% de los casos se clasificaron como dengue grave y se reportaron 1.538 defunciones, con una tasa de letalidad del 0,049% <sup>(13)</sup>, lo que implica otro desafío ya que la cifra notificada en 2019 fue la mayor registrada en la historia de dengue en las Américas, superando en un 30% los casos reportados en el año 2015.

A la semana epidemiológica 20 del 2020, en Colombia se notificaron 52.679 casos de dengue, de los cuales el 1,1% fueron casos graves, además se reportaron 6.456 (12,4%) casos en menores de 5 años y de ellos 1,5% fueron casos graves; la incidencia nacional para entonces fue de 196,9 casos por cada 100.000 habitantes en riesgo, con 103 muertes reportadas por esta causa <sup>(17)</sup>.

El Huila es uno de los territorios más afectados del país y para la semana epidemiológica 20 de 2020 se reportaron 5.151 casos con 13,9% graves; el departamento produjo el 10% del total de casos de la nación, con una incidencia de 700 casos por cada 100000 habitantes en riesgo, dato que triplicó la incidencia

nacional. Para entonces, Neiva se encontraba en situación de alerta con 869 casos reportados y 1,2% de casos graves <sup>(17)</sup>.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano, de Neiva, Huila, es un centro de referencia regional que se encarga de la atención de pacientes procedentes del suroccidente colombiano y la unidad especializada en población pediátrica atendió en el año 2019 más de 1000 casos de dengue los cuales, aproximadamente el 10% se clasificaron como graves y requirieron atención en cuidado intensivo.

La linfocitosis hemofagocítica es un síndrome potencialmente mortal que puede ser desencadenado por agentes infecciosos, entre ellos el dengue <sup>(10,18)</sup>; la mayoría de datos epidemiológicos sobre LHH derivan de estudios retrospectivos, que han publicado una prevalencia en niños de 1 por cada 100,000 niños, una incidencia estima de 1 a 225 por casos por cada 300,000 nacidos vivos y una edad promedio al diagnóstico de 1.8 años <sup>(9)</sup>. El primer informe publicado de Linfocitosis hemofagocítica fue en 1939, cuando se describieron 4 adultos con fiebre, linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia, que posteriormente desarrollaron ictericia, púrpura, anemia y leucopenia y cuyas autopsias revelaron numerosos histiocitos fagocitando eritrocitos, por lo que al principio se creyó que correspondía a una forma atípica de la enfermedad de Hodgkin; la Linfocitosis hemofagocítica secundaria fue descrita por primera vez en 1979, cuando se propuso que los virus inducían la desregulación del sistema inmune que conducía a la enfermedad <sup>(11)</sup>.

La LHH asociada a dengue en niños se ha descrito desde hace muchos años, la mayoría de casos proceden del continente asiático <sup>(19-27)</sup>, pero, en América latina también hay publicaciones en Brasil <sup>(28)</sup>, Paraguay <sup>(29)</sup> y Puerto Rico <sup>(18)</sup>; en Colombia <sup>(30)</sup> se describió por primera vez en una serie de 3 lactantes con este padecimiento. El dengue grave asociado a LHH se asocia con alta mortalidad, por ejemplo en Malasia 22% de 180 adultos <sup>(31)</sup>, y en India 28,6% de 7 niños <sup>(32)</sup> con esta complicación fallecieron.

En Neiva, con el aumento inesperado de casos de dengue grave durante la epidemia de 2019, también se evidenció un incremento en la cantidad de niños con evolución tórpida y características similares a las ya descritas en la literatura para LHH según las Guías diagnósticas y terapéuticas 2004, Teniendo en cuenta la situación presentada, se consideró necesario plantear la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál fue el perfil clínico de los niños con dengue grave y linfocitosis hemofagocítica de un Hospital terciario de Neiva, Huila- Colombia, durante el brote epidémico de dengue años 2019 -2020?

.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar el perfil clínico de los niños con dengue grave y linfocitosis hemofagocítica de un Hospital terciario de Neiva, Huila –Colombia, durante el brote epidémico de dengue años 2019 -2020.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las manifestaciones clínicas y de laboratorio de los pacientes con dengue grave y LHH.

Identificar los factores de riesgo asociados con el desarrollo de LHH en niños con dengue grave.

Evaluar los desenlaces en los niños con dengue y LHH.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1 DEFINICION

El dengue es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos <sup>(1)</sup>, El término "virus del dengue" agrupa cuatro virus relacionados genéticamente y antigénicamente que se conocen como serotipos 1-4, cada uno de ellos agrupados en genotipos <sup>(2)</sup>, todos son patógenos humanos y causan exclusivamente infección aguda <sup>(3)</sup>.

### 4.2 FISIOPATOLOGÍA

4.2.1 Transmisión. Los DENV tienen un ciclo endémico-epidémico que involucra humanos y mosquitos en centros urbanos tropicales muy concurridos. El mosquito vector principal *Aedes aegypti* surgió de los ciclos selváticos que involucraron primates no humanos en las selvas tropicales de Asia y África, después se introdujo en las Américas durante el comercio de esclavos en el siglo XVII y se extendió por todo el mundo a medida que se expandió la industria del transporte marítimo <sup>(1)</sup>.

Esta especie vive en asociación íntima y se alimenta de sangre humana, descansa en sus hogares y pone huevos en recipientes de agua hechos por el hombre. El mosquito hembra vive en promedio aproximadamente 1 semana, pero algunas pueden vivir durante más de 2 semanas, el insecto se infecta cuando ingiere sangre durante la fase aguda febril y virémica de la enfermedad, durante el período de incubación extrínseca, el virus primero infecta las células del intestino medio y luego se disemina para replicarse en numerosos tejidos del mosquito, en última instancia infecta las glándulas salivales 5-12 días después. Una vez que las glándulas salivales están infectadas, el mosquito es infeccioso y puede transmitir el virus a otra persona durante la alimentación de sangre <sup>(1)</sup>. El mosquito sigue siendo infeccioso de por vida y puede infectar a todas las personas de las que posteriormente se alimenta <sup>(3)</sup>.

El período de incubación intrínseca (en humanos), varía de 3 a 14 días, con un promedio de 4 a 7 días, a transmisión vertical puede ocurrir cuando el mosquito hembra infectado transmite el virus a través de los huevos a su descendencia, pero la importancia epidemiológica de este modo de transmisión es incierta.

La transmisión de DENV se produce en las regiones del Mediterráneo Oriental, América, Sudeste Asiático, Pacífico Occidental y África, con nuevos casos que se producen y se extienden a áreas no endémicas en los Estados Unidos y Europa <sup>(4)</sup>.

4.2.2 Estructura del virus. Los DENV pertenecen al género Flavivirus de la familia Flaviviridae. Los cuatro serotipos son partículas virales esféricas envueltas con un diámetro de aproximadamente 500 angstrom. El genoma de cada serotipo comprende aproximadamente 11 kb de ARN monocatenario de sentido positivo que codifica diez proteínas. Las tres proteínas estructurales codificadas por el genoma son la proteína de membrana (M), la proteína de envoltura (E) y la proteína de la cápside (C); Las proteínas no estructurales (NS) son NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5 <sup>(2,3)</sup>.

4.2.3 Ciclo de vida y replicación. Las partículas virales maduras se unen a las células huésped mediante la proteína de la envoltura (E) a receptores desconocidos. La entrada viral se logra por la formación de vesículas endocíticas acidificadas que liberan el ARN (Ácido ribonucleico) genómico viral en el citoplasma, este ARN se traduce luego en una poliproteína larga, escindida por la proteasa viral no estructural 2B (NS2B) o NS3 y las proteasas del huésped en proteínas individuales (tres estructurales y siete no estructurales), las proteínas no estructurales liberadas se dirigen al sitio de replicación en el retículo endoplásmico (RE) para iniciar la transcripción; la proteína NS1 sale a la superficie celular y se asocia con lípidos como el colesterol, al tiempo que la forma precursora de la proteína de membrana (M) (prM) y la proteína E se incrustan en la membrana del ER para encerrar la nueva nucleocápside y generar una partícula inmadura, esta partícula viaja al aparato de Golgi donde el PH bajo provoca la reorganización sustancial de las proteínas M y E permitiendo la escisión de la prM por la proteasa furina para formar la proteína M madura, finalmente, el virión se libera de la célula huésped con la liberación del péptido pr <sup>(3)</sup>.

4.2.4 Respuesta inmune. Las células inmunes centinelas como las células de Langerhans, las células dendríticas y los mastocitos están presentes en la epidermis y son las primeras células inmunes en encontrar el virus del dengue (DENV), después de la infección a través de una picadura de mosquito <sup>(4)</sup>. Los mastocitos se degranulan a los pocos minutos de la detección de DENV, liberando citocinas (IFN $\alpha$  y TNF), quimiocinas (CCL5, CXCL10 y CXCL12) y proteasas. Las quimiocinas facilitan el reclutamiento de células citotóxicas, como las células T CD8 y su fenotipo TH1 y las células asesinas naturales NK al sitio de la infección cutánea <sup>(3)</sup>. Las células dendríticas, macrófagos y / o monocitos, queratinocitos y posiblemente otros tipos de células se infectan, lo que conduce a la producción de citocinas por estas células infectadas además de las citocinas producidas por los mastocitos, las células TCD8 y NK pueden matar las células infectadas con DENV y promueven la

eliminación del virus <sup>(5)</sup>. Las células dendríticas y los macrófagos dérmicos residentes en la piel y los monocitos derivados de células dendríticas reclutados son objetivos de infección y replicación del DENV, y también actúan como células presentadoras de antígeno <sup>(3,4)</sup>. Las células dendríticas migran al ganglio linfático de drenaje dependiente de CCR7 y CCL21 <sup>(1,3)</sup>, en el nódulo linfático, las células dendríticas activadas por DENV aumentan la expresión de moléculas estimuladoras como CD80 y CD86, y presentan antígeno para las células T CD4 + y CD8 + para el inicio de la respuesta inmune adaptativa. Los nódulos linfoides secundarios también se infectan secuencialmente después de la infección del nódulo de drenaje debido a la infección de células dendríticas y macrófagos. Los LN son centros de amplificación para DENV que el virus usa para progresar a infección sistémica <sup>(3,33)</sup>.

4.2.5 Fisiopatología de las manifestaciones de la enfermedad. Las infecciones agudas por DENV se caracterizan por un complejo de anomalías fisiológicas que afectan a múltiples sistemas, incluidos el hígado, la coagulación, el sistema de complemento, la hematopoyesis y los sistemas vasculares que condicionan la fuga de plasma y factores de la coagulación, el sangrado y el compromiso de órganos <sup>(3)</sup>.

4.2.6 Fuga plasmática. El modelo propuesto por el cual el virus del dengue produce un síndrome de fuga capilar depende de los monocitos que son el objetivo celular primario del dengue. Los anticuerpos de reacción cruzada que están presentes en el momento de la segunda infección, se unen a los viriones sin neutralización y mejoran la entrada del virus en monocitos que expresan los receptores de inmunoglobulina (FcγR), además las células T de memoria de reacción cruzada de serotipo, también presentes en el momento de la infección secundaria, reconocen los antígenos virales en las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II, estas células T producen citocinas, como IFNγ y los factores de necrosis tumoral alfa y beta, y lisan los monocitos infectados, el TNF-alfa también se produce en monocitos en respuesta a la infección y / o interacciones con las células T. Estas citocinas tienen efectos directos sobre las células endoteliales para inducir la fuga de plasma. La cascada del complemento, activada por los complejos virus-anticuerpo y por varias citocinas, libera las anafilotoxinas del complemento C3a y C5a que aumentan aún más la permeabilidad capilar <sup>(34,35)</sup>

4.2.7 Factores relacionados con la respuesta a la infección. Cuatro factores principales controlan la respuesta a la enfermedad del virus del dengue (DENV): el estado inmune, la cepa del virus, el estado genético, nutricional y edad. Las personas en riesgo de una infección secundaria tienen un mayor riesgo de enfermedad grave a través del fenómeno de amplificación dependiente de anticuerpos, con una mayor producción de virus. La susceptibilidad genética al dengue favorece la gravedad de la enfermedad, por ejemplo, se ha descubierto que las personas blancas tienen una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades graves que las

personas negras, la edad más temprana se asocia con la gravedad de la enfermedad en individuos que experimentan una infección secundaria <sup>(2)</sup>. Además algunos estudios han informado que, a diferencia de otras enfermedades infecciosas, el dengue grave es menos común en niños desnutridos que en niños eutróficos <sup>(21)</sup>.

### 4.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas causados de la infección por el virus del dengue, abarcan un espectro diverso, desde la infección asintomática o subclínica hasta la enfermedad grave. La mayoría de las infecciones son asintomáticas y muchas personas padecen una enfermedad autolimitada <sup>(16)</sup>, además es una enfermedad aguda que en más del 90% de los casos, tiene una duración de máximo una semana <sup>(3)</sup>. La enfermedad puede evolucionar en tres fases: la fase febril aguda, la fase crítica y la de recuperación o convalecencia.

4.3.1 Fase febril. Define el inicio de la enfermedad y se caracteriza por el inicio abrupto de fiebre de intensidad variable, que tiene una duración promedio de 2 a 7 días <sup>(5,16)</sup>, es común que se asocie a rubor facial, eritema de la piel, mialgias, artralgias y cefalea. En los niños, la fiebre es con frecuencia la única manifestación clínica o se asocia con erupción cutánea y / o síntomas digestivos inespecíficos, son comunes la diarrea y el dolor abdominal (que son más comunes en menores de 2 años) y algunos pueden presentar vomito y a menudo se puede encontrar hígado aumentado de tamaño.

Los signos y síntomas del sistema respiratorio no son frecuentes o clínicamente significativos <sup>(3)</sup>. Durante la etapa febril, los recuentos de leucocitos generalmente disminuyen y pueden presentarse petequias, equimosis y sangrado de mucosas con o sin trombocitopenia <sup>(5)</sup>. En esta etapa es importante reconocer los pacientes que cumplen con los criterios de definición de caso que es aquel que tiene una enfermedad febril aguda, ha viajado recientemente o vive en un área endémica, y dos de los siguientes síntomas: náuseas o vómitos, erupción cutánea, dolores y molestias corporales, prueba de torniquete positivo, leucopenia y cualquier señal de alarma o infección por el virus del dengue confirmada por laboratorio <sup>(35)</sup>. Además en esta etapa es importante reconocer los pacientes que tienen signos de alarma porque son aquellos que ameritan mayor atención por el riesgo de evolucionar a formas graves de la enfermedad: Dolor o sensibilidad abdominal, Vómitos persistentes, Acumulación clínica de fluidos, Sangrado de mucosas, Letargo o inquietud, Aumento del hígado de > 2 cm, aumento del nivel hematocrito <sup>(5)</sup>.

4.3.2 Fase crítica. El inicio de esta etapa está determinado por el descenso de la temperatura a 37,5°C o 38°C o menos y su permanencia por debajo de este valor, usualmente ocurre en los días 3 a 7 de la enfermedad y en relación al aumento en la permeabilidad capilar, con la consecuente hemoconcentración <sup>(36)</sup>, las plaquetas alcanzan su recuento más bajo <sup>(1,5)</sup>, hay algunas descripciones de inicio de esta etapa 24 horas antes o después de la caída de la fiebre <sup>(35)</sup>. Este período de extravasación de plasma dura entre 24 y 48 horas y marca el momento en el que los afectados pueden seguir 1 de 2 cursos, el primero es el grupo de pacientes que no presentan aumento de la permeabilidad capilar y mejoran, y el segundo que son aquellos que sufren aumento de la permeabilidad capilar y empeoran o evolucionan a formas graves.

Las manifestaciones hemorrágicas comunes incluyen hemorragias cutáneas como petequias, lesiones purpúricas y equimosis y menos con menos frecuencia pueden presentarse epistaxis, sangrado de las encías, hemorragia gastrointestinal y hematuria, la prueba de torniquete, indica que el paciente tiene fragilidad capilar y puede ser de utilidad diagnóstica <sup>(1)</sup>. El shock es causado por un bajo volumen de sangre que puede detectarse inicialmente mediante un estrechamiento de la tensión arterial diferencial ( $\leq 20$  mmHg). En esta etapa, los pacientes generalmente tienen extremidades frías y húmedas, diaforesis, llenado venoso lento, inquietud, irritabilidad, dolor en el abdomen superior y medio y oliguria. Además, los pacientes también pueden presentar signos de hemostasia alterada (petequias dispersas, equimosis espontáneas, hematomas, sangrado en los sitios de punción y cianosis periférica. Después de la etapa inicial de choque, los pacientes experimentan taquipnea disnea, pulso débil taquicardia. Finalmente, se encuentra hepatomegalia dolorosa por debajo del margen costal y también puede haber compromiso y deterioro de otros órganos: encefalitis, miocarditis, pancreatitis, entre otras<sup>(37)</sup>. Los pacientes que progresan a manifestaciones graves que ponen en peligro la vida, por lo general corresponden a menos del 5% <sup>(3)</sup>.

4.3.3 Fase de convalecencia. Corresponde a las siguientes 48 a 72 horas siguientes a la etapa crítica, donde se produce reabsorción gradual de los líquidos del compartimiento extravascular, lo que produce disminución de los síntomas gastrointestinales, estabilización del estado hemodinámico y normalización de la diuresis. Algunos pacientes pueden tener una erupción parecida a “islas blancas en mar rojo” <sup>(38)</sup> y algunos pueden presentar prurito generalizado. El hematocrito se estabiliza o disminuye por el efecto de dilución de los líquidos reabsorbidos y se presenta un ascenso de leucocitos, la recuperación del número de plaquetas ocurre después.

#### 4.4 DENGUE GRAVE

A medida que empeora la permeabilidad vascular, la hipovolemia empeora y puede terminar en un estado de choque. Generalmente ocurre en el día 4 ó 5 de la enfermedad (rango, entre los 3 y 7 días), en la etapa de defervescencia, y usualmente esta precedido por los signos de alarma. En las primeras fases del choque, los mecanismos de compensación mantienen normal la presión sistólica y a medida que avanza puede presentarse taquicardia y vasoconstricción periférica manifestada por extremidades frías y llenado capilar lento. Se produce estrechamiento de la presión de pulso a medida que aumenta la resistencia vascular periférica.

Finalmente, y de manera abrupta, la descompensación se produce porque las dos presiones desaparecen abruptamente, la hipotensión prolongada e hipoxia pueden conducir a falla de múltiples órganos y a la muerte. Otra de las definiciones de dengue grave son las alteraciones de coagulación, que pueden llevar a sangrado masivo <sup>(1,5)</sup>.

Definición dengue grave Organización mundial de la salud (OMS):

##### 1. Extravasación de plasma que conduce a Choque

Acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria o sin ella o ambas

##### 2. Sangrado grave

##### 3. Deterioro de órganos grave <sup>(5)</sup>

4.4.1 Choque. El choque se puede definir clínicamente por la presencia de taquicardia, vasoconstricción (frialdad, llenado capilar mayor a 3 segundos), estrechamiento de la presión de pulso, hipotensión y pulso indetectable en estadios avanzados <sup>(5)</sup>.

4.4.2 Acumulación de líquidos con o sin insuficiencia respiratoria. Distrés, frecuencia respiratoria mayor a 60 por minuto, disnea, acidosis respiratoria, presión parcial de oxígeno/ fracción inspirada de oxígeno (PAO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>) menor a 200, saturación de oxígeno <92%, necesidad de ventilación mecánica <sup>(6)</sup> y/o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub><200, alteración en la radiografía de tórax) <sup>(7)</sup>.

4.4.3 Sangrado grave. Algunos autores han descrito sangrado grave como la presencia de sangrado gastrointestinal consistente en melenas, hematemesis, hematoquecia, sangrado rectal; necesidad de transfusión, sangrado vaginal o necesidad de controlar el sangrado como por ejemplo con el uso de taponamiento nasal <sup>(6)</sup>.

## 4.5 DETERIORO GRAVE DE ÓRGANOS

4.5.1 Hepático. Hepatitis (valor de transaminasas mayor a 1000), insuficiencia hepática aguda (ictericia, encefalopatía hepática), necrosis hepática fulminante, hepatitis fulminante (6,7); la AST está presente en el hígado y otros órganos, como el músculo cardíaco, el músculo esquelético, el riñón y el cerebro, la ALT está presente principalmente en el hígado y, por tanto, es un marcador más específico de lesión de las células hepatocelulares, en población pediátrica, los niveles medios de ALT varían de 17 a 21 unidades / L en los niños y de 14 a 20 unidades / L en niñas, con el percentil 97 (comúnmente utilizado como valor de corte) de 29 a 38 y de 24 a 32 unidades / L respectivamente <sup>(39)</sup>.

4.5.2 Neurológico. Encefalitis, encefalopatía <sup>(5)</sup>, convulsiones, coma <sup>(6)</sup>, complicaciones neuromusculares (Guillain Barre), neuro-oftalmológicas <sup>(8)</sup> (neuritis óptica, maculopatía, hemorragia retiniana, glaucoma, vitritis, queratitis, dacrioadenitis, parálisis del músculo recto externo <sup>(7)</sup>).

4.5.3 Cardiovascular. Miocarditis, falla cardíaca <sup>(6)</sup>, bradicardia, fibrilación auricular, arritmia ventricular, disminución de la fracción de eyección, disfunción sistólica y diastólica, aumento de los biomarcadores (troponina I, péptido natriurético cerebral o tipo B (ProBNP)), <sup>(8)</sup>, bloqueos, ritmo de la unión, pericarditis <sup>(7)</sup>. En estándar de oro para diagnóstico de miocarditis es la biopsia endomiocárdica y la Resonancia magnética miocárdica, la primera alternativa, sin embargo, en entornos donde estos estudios no están disponibles o donde no se puedan realizar por el estado clínico crítico del paciente, el diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos: en primer lugar signos y síntomas de disfunción cardíaca aguda: disnea, síncope, dolor torácico, taquipnea, taquicardia inexplicable, hepatomegalia, ritmo de galope; en segundo lugar, troponina elevada y en tercer lugar, evidencia ecocardiográfica de disfunción ventricular sin un defecto cardíaco estructural subyacente; además en algunos pacientes los cambios electrocardiográficos sugestivos de lesión aguda del miocardio o arritmia también se pueden considerar diagnósticos) <sup>(40)</sup>.

4.5.4 Renal. Insuficiencia renal aguda <sup>(5)</sup>, lesión renal aguda, glomerulonefritis, proteinuria <sup>(41)</sup>, síndrome hemolítico urémico <sup>(7)</sup>.

4.5.5 Linforreticular: compromiso de timo, bazo (ruptura), ganglios linfáticos, linfocitosis hemofagocítica <sup>(7,8)</sup>

4.5.6 Páncreas. Pancreatitis (dolor, elevación de lipasa, amilasa, glicemia, hipocalcemia, hallazgo ecográfico) <sup>(7)</sup>

4.5.7 Vesícula. Cistitis a calculosa <sup>(7)</sup>.

4.5.8 Musculo esquelético. Rabdomiólisis (creatina quinasa (CK), creatinafosfoquinasa o creatina fosfoquinasa (CPK) elevada >120 U/L el valor de referencia) <sup>(7)</sup>.

#### 4.6 DIAGNOSTICO

La infección por el virus del dengue se confirma si se produce alguno de los siguientes resultados:

- RT-PCR (Transcripción inversa - reacción en cadena de polimerasa) en tiempo real positivos
- Cultivo de virus positivo
- Prueba de NS1 positiva
- Seroconversión de IgM (puede reaccionar de manera cruzada con zika en sitios endémicos)
- Seroconversión de IgG

## 4.7 TRATAMIENTO

El manejo juicioso de los líquidos con cristaloides o coloides, junto con el monitoreo frecuente de pacientes con dengue, es esencial para prevenir el shock o la sobrecarga de líquidos, puede producirse un sangrado de leve a grave durante la infección por dengue y en algunos casos puede llegar a requerirse a administración de transfusiones, se deben evitar los fármacos antiinflamatorios no esteroideos <sup>(8)</sup>.

En esta entidad pueden ocurrir complicaciones cardíacas, renales, hepáticas o neurológicas durante la infección grave, la mayoría de las cuales pueden ser autolimitadas, la afectación renal se ha correlacionado con una mayor mortalidad, y la afectación cardíaca puede estar asociada con una mayor gravedad de la enfermedad, por eso la importancia de la monitorización y la detección temprana de estas causas para deliberar un tratamiento específico de la causa.

Además, se recomienda la evaluación temprana de casos de bacteriemia concurrente o comorbilidades múltiples, particularmente en la población de los extremos de la vida, que es la más crítica durante el manejo de la enfermedad. Actualmente no existe un antiviral efectivo contra el dengue. Una vacuna ha sido autorizada en cinco países. Sin embargo, su eficacia es limitada. Actualmente se están probando varios otros candidatos a vacunas en ensayos clínicos<sup>(42)</sup>.

4.7.1 Linfohistiocitosis hemofagocítica. Hace parte de la familia de histiocitosis y neoplasias de los linajes de células dendríticas de macrófagos, esta familia incluye el grupo L (relacionado con Langerhans), el grupo C (histiocitosis cutáneas y mucocutáneas), el grupo M (histiocitosis malignas), el grupo R (enfermedad de Rosai-Dorfman) y el H (linfohistiocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos). La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome potencialmente mortal caracterizado por una activación no controlada y persistente de linfocitos T citotóxicos y células asesinas naturales (NK), con una liberación aumentada de citocinas inflamatorias y la activación de macrófagos y que se traducen en signos y síntomas y inflamatorios sistémicos. Comprende dos condiciones una primaria y una secundaria <sup>(9)</sup>.

4.7.2 Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar o primaria. Es la forma autosómica recesiva primaria, tiene una incidencia estimada de alrededor de 1: 50,000 niños nacidos vivos y es una enfermedad mortal con una mediana de supervivencia de menos de 2 meses después del diagnóstico si no se trata. Es importante destacar que la aparición de esta forma primaria y episodios de la enfermedad pueden desencadenarse por infecciones <sup>(43)</sup>.

Se han identificado y descrito cinco tipos de LHH familiar. La LHH familiar tipo 1 se debe a una anomalía genética en el locus 9q21 en el cromosoma 9, aunque el gen causante específico aún no se ha identificado, la LHH familiar tipo 2 es el resultado de mutaciones en el gen PRF1, que codifica la proteína perforina, esta proteína normalmente está contenida dentro de los gránulos citolíticos y da como resultado la formación de poros en la membrana de la célula objetivo, facilitando la entrada de otras proteínas citolíticas y promoviendo la lisis osmótica de la célula, la LHH familiar tipo 3 es el resultado de mutaciones en el gen UNC13D, que codifica la proteína Munc-13-4, proteína que normalmente participa en la regulación de la maduración de los gránulos citolíticos y la exocitosis, la LHH familiar tipo 4 que resulta de mutaciones en la proteína STX11, que codifica la sintaxina 11, una proteína responsable del transporte normal y la exocitosis de los gránulos citolíticos, y la LHH familiar tipo 5 que se debe a mutaciones en el gen STXBP2, que codifica la proteína de unión sintaxina 2, encargada de la fusión de la membrana y la liberación de gránulos citolíticos. Los pacientes con mutaciones en estos genes que resultan en la pérdida completa de la función de las proteínas involucradas desarrollan LHH primaria en la infancia <sup>(9,44)</sup>.

4.7.3 LHH secundaria. LHH en la que se puede identificar un desencadenante claro, entre los más comunes están infección, malignidad o enfermedad autoinmune. La infección generalmente se asocia con LHH y es el precipitante más común para LHH en niños con LHH primaria; la familia Herpesviridae son los agentes virales más frecuentes, con el virus de Epstein Barr como el agente principal, otros virus herpes incluyen el citomegalovirus, virus del herpes simple 1 y 2, virus de la varicela zoster, roséola y el virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi, además otros virus de otras familias pueden desencadenar LHH como el dengue, el virus del Ébola y el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo; otros patógenos no virales se han asociado con la enfermedad como bacterias (*Rickettsia* y *Mycobacterium*), el hongo más común asociado con LHH es *Histoplasma* y entre los parásitos más comunes implicados se incluyen *Plasmodium*, *Leishmania* y *Babesia* <sup>(9,10)</sup>

El Consorcio de Histiocitosis de América del Norte (NACHO) propone además un nuevo sistema de clasificación, proponiendo HLH asociada con malignidad (M-HLH), HLH asociada con afecciones reumáticas (Rh-HLH, también llamado MAS (síndrome de activación macrofágica)), HLH que ocurre después de terapias de activación inmunológica o hipersensibilidad a medicamentos (Rx-HLH), HLH que ocurre con compromiso inmunitario, primario o adquirido (IC-HLH), y HLH no asociado con otras afecciones específicas (HLH-NOS) <sup>(11)</sup>.

## 4.8 FISIOPATOLOGIA

La linfocitosis hemofagocítica corresponde a un estado de activación sostenida del sistema inmune a través de vías diferentes; depende de predisposiciones genéticas relacionadas con enfermedades autoinflamatorias, defectos genéticos en la citólisis, inmunodeficiencias primarias y/o defectos para la eliminación de partículas virales, y también de desencadenantes ambientales como enfermedades inflamatorias crónicas e inmunosupresión. Varios disparadores han sido descritos como infecciones virales y otros patógenos intracelulares, uso de drogas, malignidad hematológica e inmunoterapia que resultan en la presentación sostenida de un antígeno y la activación de células T CD8+, que se amplifica por la liberación de interferón gamma (IFN-g) y la posterior regulación positiva del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC-I), lo que impulsa la activación de macrófagos / monocitos tisulares, dando como resultado la liberación de mediadores inflamatorios como interleucinas (IL) IL-1b, IL-6, IL-18 e IL-12. IL-18 e IL-12 que mejoran la producción de IFN-g por las células T CD8 +, pero además los macrófagos / monocitos se activan aún más por inflamación crónica y daño tisular a través de IL-1b e IL-33 y estimulación de (receptores tipo toll like) TLR por infección<sup>(11)</sup>.

Las formas familiares de LHH se deben a defectos genéticos que conducen a una función deteriorada de las células asesinas naturales y a las células citotóxicas. Estas mutaciones se producen en el gen de la perforina o en genes importantes para la exocitosis de gránulos citotóxicos. Los gránulos citotóxicos contienen perforinas y granzimas, que inducen la apoptosis al ingresar a las células objetivo. Además, la perforina es importante para la regulación negativa de la respuesta inmune. Las formas adquiridas de LHH se encuentran en asociación con infecciones virales, enfermedades autoinflamatorias / autoinmunes, enfermedades malignas y estados de inmunodeficiencia adquirida <sup>(44,45)</sup>.

4.8.1 Manifestaciones clínicas. Los pacientes pueden presentar un espectro de síntomas que puede incluir:

- Fiebre
- Organomegalia (linfadenopatía, hepatomegalia o esplenomegalia)
- Disfunción neurológica (como encefalitis, convulsiones o coma)
- Edema
- Manifestaciones dermatológicas
- Estigmas de disfunción hepática o coagulopatía (ictericia y/o hematomas).

Los pacientes a menudo están gravemente enfermos y progresan rápidamente hacia la muerte. La presencia de compromiso del sistema nervioso central, cuadros severos o fulminantes, historia familiar y/o historia de consanguinidad deberían orientar hacia la sospecha de LHH familiar <sup>(11)</sup>.

4.8.2 Laboratorios. Los hallazgos de laboratorio incluyen citopenia (que afecta  $\geq 2$  de tres linajes en la sangre periférica), hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, disfunción hepática con deshidrogenasa láctica (LDH) alta, hiperferritinemia y hemofagocitosis en médula ósea o el sistema reticuloendotelial (bazo y ganglios linfáticos), el recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico varía entre los pacientes, pero la mayoría presentan anemia y/o trombocitopenia; además marcadores biológicos de LHH se han descrito como, niveles de factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL) 6, interferón- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), receptor soluble de IL-2 (CD25) y actividad de células NK baja o deficiente <sup>(44)</sup>.

#### 4.9 DIAGNÓSTICO

Los criterios de diagnóstico más comúnmente utilizados y ampliamente aceptados para LHH son las Guías diagnósticas y terapéuticas para la linfocitosis hemofagocítica 2004 (LHH-2004) <sup>(43)</sup>:

- Fiebre
- Esplenomegalia
- Citopenias que afectan  $\geq 2$  linajes
  - Hemoglobina  $< 9$  g / dL
  - Recuento de plaquetas  $< 100 \times 10^9 / L$
  - Recuento absoluto de neutrófilos  $< 1 \times 10^9 / L$
- Hipertrigliceridemia y / o hipofibrinogenemia
  - Triglicéridos  $\geq 265$  mg / dL
  - Fibrinógeno  $\leq 150$  mg / dL
- Hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o los ganglios linfáticos.
- Actividad de células NK baja o ausente
- Ferritina  $\geq 500$   $\mu$ g / L
- sCD25 elevado (cadena  $\alpha$  del receptor sIL-2):  $\geq 2,400$  U / ml

\*Elevaciones por encima de los niveles normales específicos de laboratorio ajustados por edad (definidos como  $> 2$  DE de la media) parecen más significativos que la designación original de  $> 2400$  U/mL debido a variaciones entre laboratorios <sup>(46)</sup>.

Para el diagnóstico 5 de 8 criterios deben estar presentes, además, la confirmación de una mutación genética patógena de LHH familiar también se puede utilizar para establecer un diagnóstico de LHH familiar <sup>(43)</sup>.

#### 4.10 TRATAMIENTO

Debido a que la LHH es un síndrome de activación inmune desenfrenada, el objetivo de la terapia es revertir la respuesta inmune no controlada nociva y consiste en combinaciones de quimioterapia proapoptótica y fármacos inmunosupresores dirigidos a las células T e histiocitos hiperactivados, el uso temprano de  $\gamma$ -globulina y/o corticosteroide a veces es útil para controlar la actividad de LHH, con efecto transitorio, pero en algunos pacientes se justifica un enfoque terapéutico agresivo incluida la inmunquimioterapia y el trasplante de células madre hematopoyéticas <sup>(47)</sup>.

## 5. MATERIALES Y MÉTODOS

### 5.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, analítico, retrospectivo, tipo casos y controles.

### 5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población pediátrica de Neiva está conformada por aproximadamente 100 mil individuos; sin embargo, la baja prevalencia del evento de interés en la región, no permitió realizar un muestreo poblacional, en ese sentido, se optó por un diseño tipo casos y controles en el que se analizaron todos los casos identificados en un periodo de tiempo específico.

### 5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron pacientes entre 1 mes y 18 años de edad que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico con diagnóstico de dengue grave entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de marzo de 2020; excluyendo historias clínicas incompletas, patología descartada durante el estudio y/o pérdida del seguimiento antes del alta.

### 5.4 DENGUE GRAVE

Para la definición de dengue grave se siguieron los criterios establecidos por la OMS y la demostración de infección aguda se realizó mediante los siguientes estudios serológicos y/o virológicos:

- Proteína no estructural 1 (NS1) e Inmunoglobulina (Ig) M: a través de inmunocromatografía (kit SD BIOLINE Dengue Duo ®) (Abbott, Chicago, Illinois, Estados Unidos).
- Inmunoglobulina (Ig) M: mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (Panbio ® Dengue IgM Capture ELISA) (Abbott, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

- Serotipificación: siguiendo el protocolo de reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa hemi-anidada de 2 pasos (RT-PCR) (Método Lanciotti).

## 5.5 LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

Se definió por la presencia de cinco o más criterios de las Guías diagnósticas para la linfocitosis hemofagocítica:

- Fiebre
- Esplenomegalia
- Citopenias que afectan  $\geq 2$  linajes (Hemoglobina  $< 9$  g/dL, plaquetas  $< 100 \times 10^9$  /L o neutrófilos  $< 1 \times 10^9$  /L)
- Hipertrigliceridemia  $\geq 265$  mg/dL o Fibrinógeno  $\leq 150$  mg/dL
- Hemofagocitosis en médula ósea, líquido cefalorraquídeo o ganglios
- Actividad de células asesinas naturales (NK) disminuida o ausente
- Ferritina sérica mayor o igual a 500  $\mu$ g/L
- Receptor soluble de interleucina 2 sérico (sIL2R)  $> 2.400$  unidades/L.

## 5.6 DEFINICIÓN DE CONTROLES

Los controles se eligieron por base poblacional, es decir, pacientes que participaron en el mismo tiempo y espacio que los casos, se sometieron a un seguimiento completo y tuvieron la misma probabilidad de convertirse en “caso” durante el periodo de estudio; la medición de las variables fue comparable en ambos grupos, por lo que fueron elegidos independientemente de su condición de exposición.

Teniendo en cuenta que el evento de interés es la linfocitosis hemofagocítica, los controles fueron definidos como aquellos con ausencia del evento, es decir, pacientes con dengue grave que no cumplieron criterios para definición de LHH-2004; para mejorar el poder del análisis se eligieron a razón de 1:4 (1 caso por cada 4 controles).

El método de selección de controles fue un muestreo aleatorio simple a través de Excel utilizando la función random y la fórmula =ALEATORIO.ENTRE(1;97), para que el programa eligiera en un primer intento 60 controles de un grupo de 97 posibles, se eliminaron los datos seleccionados más de una vez y se realizó una validación de las poblaciones definitivas para verificar que los 60 controles no

hicieran parte del grupo de los 37 datos no elegidos y viceversa. No se realizó igualación de atributos entre los casos y controles para evitar la pérdida de casos e impedir la utilización de variables que podrían influir en el resultado final de la investigación, como la edad y el sexo, por ejemplo.

Los casos se clasificaron como dengue-HLH y los controles como dengue-no LHH y se compararon respecto a parámetros clínicos, complicaciones, intervenciones y resultados.

5.6.1 Detección de IL-2 sRa en plasma de niños con dengue. Los niveles de CD25 se procesaron en el laboratorio de inmunología de la Universidad Surcolombiana mediante técnica ELISA (Human CD25/IL-2R alpha DuoSet, Cat: DY223) (R&D Systems) (Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos).

5.6.2 Descripción del experimento. En las primeras doce horas de admisión, una muestra de sangre venosa fue tomada por venopunción en tubos que contenían ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (Vacutainer con EDTA K2, Becton Dickinson, referencia: 367856). La muestra fue centrifugada a 200 x g durante 10 minutos y congelada a -70°C hasta su uso. Posteriormente los niveles de IL-2 sRa circulantes fueron evaluados por ELISA siguiendo las recomendaciones del fabricante. Las microplacas de ELISA (Immulon 2HB, Thermo) fueron cubiertas con anticuerpo de captura a una concentración de 6 ug/mL e incubadas durante la noche a temperatura ambiente, seguidamente, el contenido fue retirado, los pozos se lavaron tres veces con buffer (PBS-Tween 20 al 0.05%) y 100uL del estándar y fueron aplicadas a los pozos e incubadas 2 horas a temperatura ambiente. Después fue retirado el contenido, la placa se lavó nuevamente con buffer y se aplicaron 100ng/mL del anticuerpo de detección biotinilado en 100uL/pozo. Tras una hora de incubación, la placa fue lavada con buffer y 100uL de estreptavidina-peroxidasa (1/200) y fueron incubadas por 30 minutos más.

Finalmente, la placa fue revelada con 100 uL de Tetrametilbenzidina y la reacción fue detenida con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N para ser leída a 450nm (Multiskan, Thermo). Todas las muestras y puntos de la curva estándar fueron realizadas por duplicado y el límite de detección del ensayo fue de 16pg/mL.

5.6.3 Variables. Se estudiaron las siguientes medidas (Anexo A):

- Sociodemográficas: edad, sexo, peso, talla, procedencia.
- Estado de infección por dengue: tipo de estudio con el que se realizó el diagnóstico, tipificación dengue.
- Clínicas: días de enfermedad antes de consultar, días de fiebre totales, manifestaciones clínicas, criterios de gravedad, órgano o sistema comprometido, presencia de coinfección y/o sobreinfección.
- Laboratorio: recuento de glóbulos blandos, hemoglobina, plaquetas, creatinina, tiempos de coagulación, transaminasas, troponina, creatina cinasa y fracción MB.
- Marcadores de hemofagocitosis: LDH, fibrinógeno, ferritina, triglicéridos, CD25, aspirado de médula ósea.
- Manejo: fármacos recibidos durante su hospitalización.
- Desenlace: días totales de hospitalización, estado curado o fatal al egreso

## 5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los casos se rotularon como dengue-HLH y los controles como dengue-noHLH y se compararon respecto a parámetros clínicos, paraclínicos, complicaciones, intervenciones y desenlaces. Los datos se procesaron en el paquete SPSS statistics 22.0 y se calcularon frecuencias para las variables cualitativas y estadígrafos de tendencia central, posición y dispersión para las cuantitativas. La comparación de los grupos se realizó a través de tablas de contingencia donde la hemofagocitosis se estableció como la variable fija.

Se aplicó chi-cuadrado de homogeneidad en las variables dicotómicas y de proporciones en las politómicas, empleando la corrección de Yates para las que aplicara; las variables cuantitativas se analizaron por medio de una prueba paramétrica (t de student para variables independientes), si cumplían con los

requisitos de normalidad y homocedasticidad, y no paramétrica (N de Mann Whitney), si no cumplían con el requisito (Anexo B). Posteriormente se analizaron las medidas de riesgo a través del cálculo de odds ratio (OR) y el error tipo I (alfa) aceptado fue del 5%.

## 5.8 CONSIDERACIONES ETICAS

Este trabajo fue avalado por el comité de ética del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en acta de aprobación 004-005 actualizada el 05 de junio de 2020. (Anexo C)

## 5.9 ALCANCE

El grupo investigador defiende desde el planteamiento del proyecto los principios fundamentales para la investigación en humanos. Primero, el respeto por la persona o sujeto de investigación; entendiéndolo como un ser integral, donde participa no solo su individualidad, sino también sus condiciones sociales, culturales, económicas y étnicas, pero, además, atendiendo a los deberes éticos fundamentales, de no-maleficencia, ejerciendo el deber moral y legal de no hacer mal y no causar daño y de autonomía, concibiendo que el ser humano tiene la facultad de decidir y dar direccionalidad a su vida.

En segundo lugar, se asume el principio de beneficencia, propendiendo por los máximos beneficios y reduciendo al mínimo los riesgos a los cuales se encuentre expuesto por objeto de la presente investigación y realizando desde el inicio un juicio razonable de los riesgos previstos, frente a los beneficios, prometiendo siempre el bienestar de las personas y la dignidad humana, por encima de los intereses del investigador. Y,

En el tercer lugar, aplicando el cumplimiento de la justicia, que en este caso se realiza a partir de la comprensión y reconocimiento de los anteriores principios, haciendo el bien, realizando el balance de los riesgos y beneficios, y reconociendo las posibles consecuencias que derivan del actuar del investigador, pero además realizando una distribución equitativa de las cargas para el participante, el investigador y la institución teniendo en cuenta la vulnerabilidad de cada parte. El alcance de esta investigación está justificado en que su diseño riguroso demuestra tanto su pertinencia científica, como su valor social.

Respecto a la validez científica, este proyecto se sustenta en evidencia disponible, publicada y reconocida por la comunidad médica, y su utilidad se justifica en datos epidemiológico precisos del mundo y de la región; cuenta con una metodología guiada al alcance de los objetivos planeados y se dirige a la producción de resultados pertinentes para abordar un problema de salud. Está conformada por personal capacitado y entrenado para manejar de manera competente la información de los participantes y los resultados, respetando los derechos y el bienestar de la persona y asegurando los principios para la realización de investigación médica en humanos, no pone en riesgo a los participantes y no precisa malgastar recursos valiosos. Su función social se basa en que su realización ofrece un medio para generar información que de otra manera no podría obtenerse, es relevante para comprender y/o intervenir un problema de salud importante y para promover el bienestar de las personas afectadas o en riesgo.

Las partes interesadas (pacientes, médicos clínicos, investigadores, hospital, universidad) dependen de la información que la investigación genere para tomar decisiones que tendrían consecuencias importantes para la salud, la formulación o evaluación de intervenciones y la generación de políticas o prácticas que promuevan la salud; por lo que además, existe el compromiso de disseminación de información válida y confiable una vez se obtengan los resultados, independientemente de su valor positivo o negativo.

Este proyecto es importante a nivel individual y también en lo colectivo; al grupo de trabajo su ejecución le permitirá entrenarse en el ámbito clínico y de la investigación y contribuir en la generación de conocimiento sobre una patología que hasta el momento, había sido infrecuente, pero que representó una morbimortalidad considerable en ese periodo de tiempo; el alcance para el Hospital Universitario y la Universidad se basa en que los resultados serán socializados ante la comunidad médica y científica para entender mejor la asociación dengue, hemofagocitosis. Los beneficios para los participantes son indirectos, pues la información obtenida será la base para el cumplimiento de los objetivos.

#### 5.10 RIESGO

Por ser éste un trabajo retrospectivo, basado en una fuente de información secundaria, y en el cual no se practica ninguna intervención a los participantes, se clasifica en la categoría de riesgo A: investigación sin riesgo (Artículo 11, Resolución 8430 de 1993) refiriéndose a “Aquellas investigaciones que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio”.

Además, por la naturaleza de la investigación y dados los mínimos riesgos para los participantes, los investigadores, ni las instituciones responsables, el comité de ética de la institución de salud, dispensa al investigador de la obtención del consentimiento informado (Artículo 16, Resolución 8430 de 1993).

El único riesgo potencial en este caso sería la pérdida de la privacidad de los participantes, sin embargo este riesgo se derogará respetando la confidencialidad de la historia clínica (Resolución número 1995 DE 1999); también, dado que las únicas personas que conocerán la identificación de los pacientes son los investigadores, éstos se comprometen a codificar los datos y a salvaguardar la información, utilizando los resultados solo con fines académicos y científicos; los datos recolectados no serán utilizados en detrimento de la integridad física, moral, ni espiritual de los participantes (pacientes, investigadores e instituciones (Hospital, Universidad)). Los investigadores se comprometen a firmar el acuerdo de confidencialidad en el que se reitera la seguridad en el manejo de los datos de los pacientes.

#### 5.11 COSTO BENEFICIO

Considerando que en este estudio no se practicará ninguna intervención, los riesgos son mínimos, y en este caso, como ya se dijo, se tiene un protocolo creado para minimizarlos, por lo que éstos son superados por el posible beneficio colectivo que se obtendría de practicar la investigación. Los costos ordinarios y/o materiales serán asumidos por el investigador y no se realizará mal uso de insumos, equipos médicos, ni bienes del hospital, ni del sistema de salud.

#### 5.12 IMPACTO

Este trabajo permitirá entender el comportamiento de la linfocitosis hemofagocítica en pacientes con dengue y dar a conocer las pautas para su reconocimiento temprano, el manejo apropiado y la prevención.

### 5.13 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Ago-Oct /2019	Nov/2019 - ene/2020	Feb-Abr /2020	May-Jul /2020	Ago-Oct /2020	Nov/2020 Ene/2021	Feb-abr /2021	May-Jul /2021	Ago-Oct /2021
Revisión de la literatura									
Elaboración anteproyecto									
Comité de ética									
Recolección de datos									
Análisis									
Informe final									

### 5.14 RECURSOS

#### 5.14.1 Humanos:

- Investigador principal: 4 horas semanales
- Asesor científico - pediatría, infecciosas: 2 horas semanales
- Asesor científico - inmunología: 1 hora mensual
- Asesor metodológico: 2 horas semanales

#### 5.14.2 Financieros:

- Equipo de computación, papelería, internet, transporte.
- Kit para realización de Cd25
- Traducción del trabajo
- Conceptos de publicación.

#### 5.14.3 Fuentes de financiación:

Universidad Surcolombiana, recursos propios.

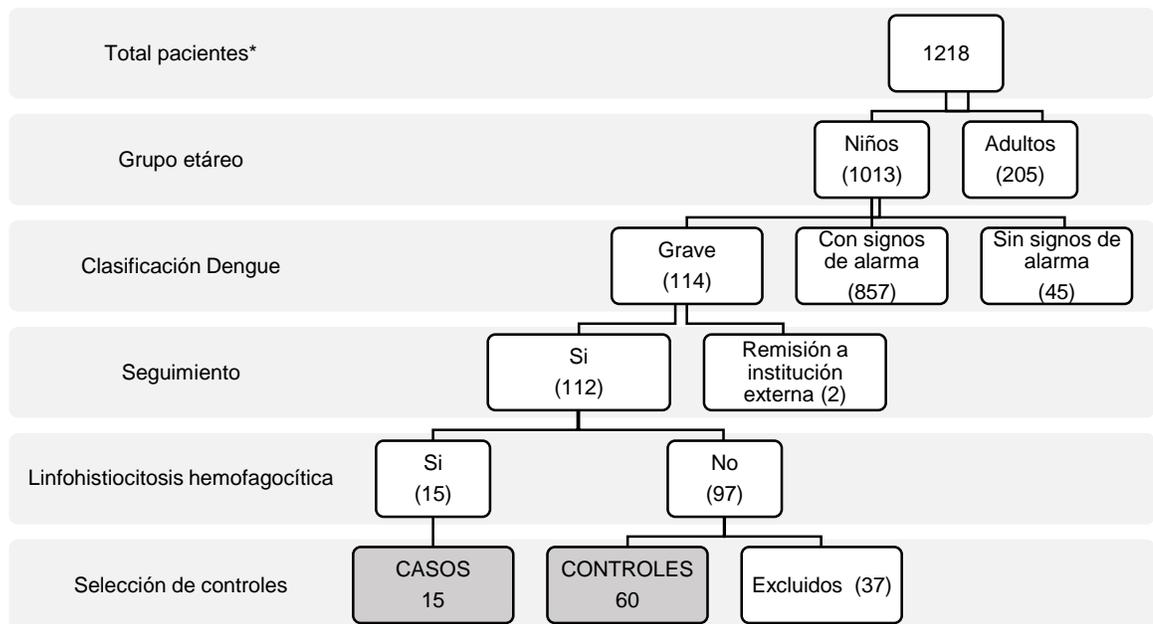
Presupuesto: 3.000.000

## 6. RESULTADOS

### 6.1 POBLACION

Entre enero de 2019 y marzo de 2020 se atendieron en el Hospital Universitario de Neiva 1218 pacientes con diagnóstico de dengue, de los cuales 1013 fueron pacientes pediátricos. De los 1013 niños, hubo 45 clasificaciones sin signos de alarma, 854 con signos de alarma y 114 graves. Del total de pacientes, 30 se derivaron a casa y 983 requirieron atención en urgencias, los 114 niños que se clasificaron como graves (11% del total) requirieron atención en cuidado intensivo. De acuerdo a la definición de la Sociedad de histiocitosis, 15 pacientes cumplieron más de 5 criterios para definirse como Dengue-LHH. (Figura 1)

Figura 1. Población.



\* Pacientes con diagnóstico de dengue atendidos en la institución entre enero de 2019 y marzo de 2020

## 6.2 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS

Los varones representaron el 52% de la población estudiada (n=39) con una distribución por sexo similar en ambos grupos; la edad promedio de todos los niños fue de 58 meses, siendo menor la de los casos en comparación con la del grupo control ( $\bar{x}$ =28,5 meses) ( $p$ =0,013). (Tabla 1)

Tabla 1. Características clínicas.

		Dengue-LHH		Dengue-NoLHH		TOTAL		<i>p-value</i>
		n=15	%	n=60	%	n=75	%	
Sexo	Hombre	8	53,3	31	51,7	39	52	0,908
	Mujer	7	46,7	29	48,3	36	48	
Edad	$\bar{x}$ (DE) Mín - Máx	28,5 (28,1) 4 - 94		65,7 (51,3) 3 - 196		58,2 (49,7) 3-196		<b>0,013</b>
Peso	$\bar{x}$ (DE) Mín - Máx	12,8 (6,8) 7 - 31		21,9 (14,4) 6 - 70		20,1 (13,7) 6-70		0,270
Talla	$\bar{x}$ (DE) Mín - Máx	88,7 (20) 66 - 134		107,5 (30,1) 60 - 173		103,8 (29,2) 60-173		0,551
Fiebre (días)	$\bar{x}$ (DS) Mín - Máx	10,1 (5,8) 2 - 19		5,8 (2,5) 2 - 16		6,65 (3,77) 2-19		<b>0,012</b>
Fiebre prolongada		10	66,7	14	23,3	24	32	<b>0,004</b>
Exantema		8	53,3	37	61,7	45	60	0,556
Hepatomegalia		15	100,0	57	95,0	72	96	0,883
Esplenomegalia		11	73,3	6	10,0	17	22,7	<b>0,000</b>
Adenomegalias		3	20,0	5	8,3	8	10,7	0,400
Ascitis		13	86,7	40	66,7	53	70,7	0,228
Derrame pleural		15	100,0	53	88,3	68	90,7	0,372
Choque		12	80,0	41	68,3	53	70,7	0,568
Sangrado grave		4	26,7	8	13,3	12	16,0	0,386
Hepatitis		8	53,3	11	18,3	19	25,3	<b>0,014</b>
Miocarditis		10	66,7	23	38,3	33	44	<b>0,048</b>
Encefalitis		1	6,7	3	5	4	5,4	1,000
Compromiso renal		6	40,0	15	25,0	21	28	0,403
Compromiso respiratorio		11	73,3	40	66,7	51	68	0,853
Rabdomiólisis		3	20,0	8	13,3	11	14,7	0,807

Coinfección	1	6,7	3	5	4	5,3	0,563
Sobreinfección	4	26,7	3	5	7	9,3	<b>0,010</b>
Hospitalización (días)	$\bar{x}$ (DS) Mín - Máx	13,4 (9,9) 3 - 39	6,5 (3,8) 2 - 23	7,8 (6,1) 2 - 39			<b>0,002</b>
Muerte	4	26,7	3	5,0	7	9,3	<b>0,037</b>

LLH: linfocitosis hemofagocítica. DE: desviación estándar.  $\bar{x}$ : promedio. Mín: mínimo. Máx: máximo.

En relación a las características antropométricas, se encontró un peso promedio de 20,1 kilogramos (DS=13,7) y una talla de 103,8 centímetros (DS=29,2), evidenciando que los casos fueron de menor peso ( $p=0,015$ ) y talla ( $p=0,037$ ) que los controles. El 73,3% (n=55) de los pacientes eran procedentes de la zona norte del Huila y 41,3% (n=31) de la ciudad de Neiva, también se atendieron pacientes de otros departamentos como Tolima 8% (n=6), Caquetá 4% (n=3) y Putumayo 1,3% (n=1), además destacó que en el grupo de los casos 33,3% de los pacientes procedían de Tolima (n=5) ( $p=0,003$ ). (Tabla 2)

Tabla 2. Procedencia.

		Dengue-LHH		Dengue No-LHH		TOTAL		<i>p-value</i>
		n=15	%	n=60	%	n=75	%	
Procedencia	Huila centro	2	13,3	3	5,0	5	6,7	<b>0,003</b>
	Huila norte	8	53,3	47	78,3	55	73,5	
	Huila occidente	0	0	2	3,3	2	2,7	
	Huila sur	0	0	3	5,0	3	4	
	Tolima	5	33,3	1	1,7	6	8	
	Caquetá	0	0	3	5,0	3	4	
	Putumayo	0	0	1	1,7	1	1,3	

### 6.3 MANIFESTACIONES CLINICAS

La duración promedio de los síntomas antes de consultar fue de 5,9 días para ambos grupos y la duración total de la fiebre de 6,6 días, siendo más larga en los pacientes con linfocitosis (10,1 vs 5,8 días) ( $p=0,012$ ); al clasificarla como

fiebre prolongada (>7 días), esta se presentó en 66,7% de los casos y en 23,3% de los controles ( $p=0,004$ ). Todos los pacientes tuvieron fiebre al ingreso (100%) y no hubo diferencias significativas entre la presentación inicial de exantema (53,3% vs 61,7%), hepatomegalia (100% vs 95%), adenomegalias (20% vs 8,3%), derrame pleural (100% vs 88,3%) o ascitis (86,7% vs 66,7%) en los casos y controles respectivamente; pero en los niños con Dengue-LHH fue más frecuente la esplenomegalia (73% vs 10%) ( $p=0,000$ ). (Tabla 1)

Tabla 3. Serotipificación dengue.

		Dengue-LHH		Dengue-NoLHH		TOTAL		<i>p-value</i>
		n=15	%	n=60	%	n=75	%	
Serotipo	DENV1	0	0	4	23,5	4	5,3	0,633
	DENV2	1	33,3	5	29,4	6	8	
	Negativo	2	66,7	8	47,1	10	13,3	
	No analizado	12		43		55	73,3	

DENV1: dengue 1. DENV2: dengue 2.

#### 6.4 HALLAZGOS PARACLÍNICOS

Los serotipos DENV2 (30%) y DENV1 (20%) en la población estudiada, con resultados negativos en el resto de los análisis (50%). (Tabla 3) Respecto a los hallazgos hematológicos, en el grupo de niños con dengue y HLH, los niños tuvieron valores más bajos de hemoglobina (7,6 vs 10,8 g/dl) ( $p=0,000$ ) y hematocrito (22,0% vs 29,2 %) ( $p= 0,000$ ) y valores más altos de leucocitos (5876,1 vs 4573,2 U/mm<sup>3</sup>) ( $p= 0,025$ ) que los controles, sin encontrarse diferencia en el recuento de plaquetas (43142 vs 41558 U/mm<sup>3</sup>) ( $p=0,404$ ), además presentaron valores de AST (4443,7 vs 1061,8 U/L) ( $p=0,002$ ) y ALT (1433,1 vs 487,0 U/L) ( $p=0,004$ ) más altos y una duración de TPT (80,6 vs 51,8 sg) ( $p=0,024$ ) y TP (23,5 vs 19,6 sg) ( $p=0,010$ ) más prolongada que la de los controles; los valores promedio de creatinina (0,5 vs 0,5 mg/dl) ( $p=0,827$ ), BUN (23,6 vs 13,4) ( $p=0,194$ ) y la tasa de filtración glomerular (100,9 vs 110,8 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) ( $p=0,482$ ) fueron similares en ambos grupos. Los marcadores de daño miocárdico como troponina (200,6 vs 56,0 ng/L) ( $p=0,110$ ), CPK (1157,1 vs 399,3 U/L) ( $p=0,924$ ) y CKMB (134,9 vs 71,3 U/L) ( $p=0,355$ ) y la

función miocárdica medida por fracción de eyección (66,3 vs 65,8 %) ( $p=0,875$ ) también fueron similares. (Tabla 4)

Tabla 4. Hallazgos paraclínicos.

	Dengue-LHH		Dengue-NoLHH		TOTAL		<i>p-value</i>
	$\bar{x}$ (DS)	Mín - Máx	$\bar{x}$ (DS)	Mín- Máx	$\bar{x}$ (DS)	Mín -Máx	
Leucocitos (U/mm3)	5876,1 (2428,7)	2300 - 11700	4573,2 (2649,4)	1400 - 15300	4833,7 (2643,4)	1400 - 15300	<b>0,025</b>
Linfocitos (U/mm3)	2904,1 (1882,6)	420 - 7100	2117,8 (1600,2)	400 - 8080	2275,0 (1677,0)	400 - 8080	0,092
Hemoglobina (g/dL)	7,6 (1,3)	6 – 10	10,8 (2,2)	6 - 16	10,1 (2,4)	5,5 - 15,5	<b>0,000</b>
Hematocríto mín (%)	22,0 (6,4)	8 – 32	31,0 (6,1)	19 - 44	29,2 (7,1)	8 - 44	<b>0,000</b>
Plaquetas (U/mm3)	43142,9 (22200,0)	24000 - 98000	41558,3 (30195,8)	4000 - 126000	41875,2 (28646,3)	4000 - 126000	0,404
AST (U/L)	4443,7 (7703,5)	70 - 26798	1061,8 (3417,1)	43 - 24971	1738,1 (4731,9)	43 - 26798	<b>0,002</b>
ALT (U/L)	1433,1 (2047,4)	33 - 7210	487,0 (1375,2)	21 - 9470	676,2 (1564,0)	21 - 9470	<b>0,004</b>
TP (seg)	23,5 (19,2)	10 - 90	19,6 (17,3)	11 - 90	20,3 (17,6)	10 - 90	<b>0,024</b>
TPT (seg)	80,6 (62,9)	23 - 180	51,8 (43,8)	23 - 180	57,2 (49,1)	23 - 180	<b>0,010</b>
Creatinina (mg/dL)	0.5 (0,4)	0,2 - 1,8	0.5 (0,3)	0,2 - 2,1	0,4 (0,3)	0,2 - 2,1	0,827

Troponina I (ng/L)	200,6 (360,4)	0 - 1240	56,0 (127,9)	0 - 669	83,6 (199,2)	0 - 1240	0,110
CPK (U/L)	1157,1 (2754,6)	20 - 10000	399,3 (784,4)	46 - 3941	558,1 (1439,9)	20 - 10000	0,924
CKMB (U/L)	134,9 (209,4)	21 - 772	71,3 (92,3)	24 - 659	83,8 (124,5)	21 - 772	0,355
Triglicéridos (mg/dL)	333,7 (133,9)	128 - 618	223,2 (125,9)	68 - 570	276,6 (139,4)	68 - 618	<b>0,005</b>
Fibrinógeno (mg/dL)	115,9 (71,9)	65 - 362	154,7 (184,7)	65 - 940	138,5 (148,0)	65 - 940	0,316
Ferritina (µg/L)	17800,2 (28975,8)	1000 - 102530	12071,3 (12398,0)	250 - 43120	15140,3 (22630,2)	250 - 102530	0,662
LDH (U/L)	4209,8 (3150,6)	966 - 10270	1947,3 (2833,9)	189 - 12082	2961 (3141,2)	189 - 12082	<b>0,006</b>
CD25 aguda (pg/mL)	3448,8 (2647,7)	1877 - 6506	1026,7 (553,2)	127 - 2015	1409,1 (1362,8)	127,4 - 6505,7	<b>0,014</b>

LLH: linfocitosis hemofagocítica. DE: desviación estándar.  $\bar{x}$ : promedio. Mín: mínimo. Máx: máximo. AST: aspartato aminotransferasa. ALT: alanina aminotransferasa. TP: tiempo de protrombina. TPT: tiempo de tromboplastina parcial. CPK: creatina cinasa, CKMB: isoforma MB de creatina cinasa. LDH: deshidrogenasa láctica. CD25: subunidad alfa del receptor para la interleucina 2.

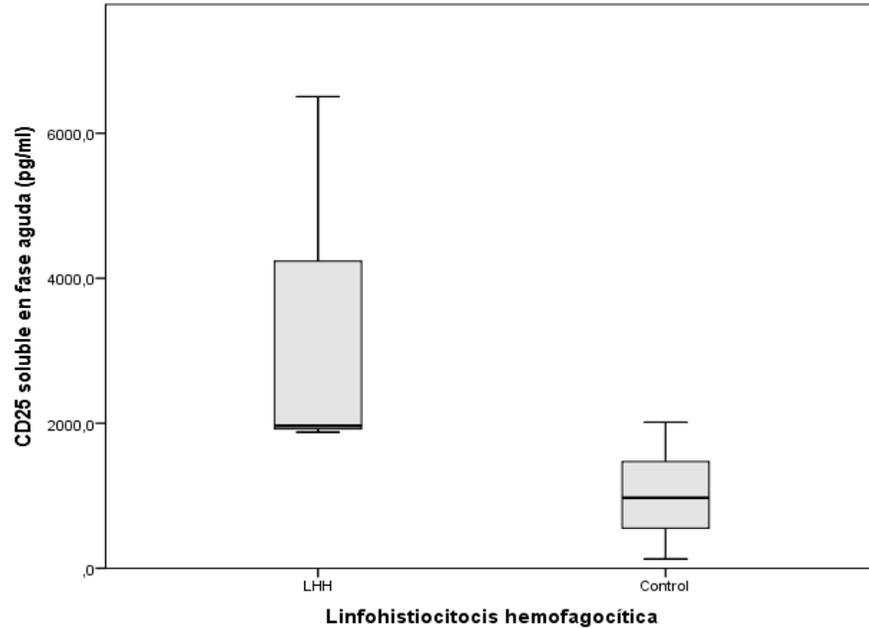
## 6.5 MARCADORES DE HEMOFAGOCITOSIS

En los niños con Dengue-LHH se encontraron valores más altos de triglicéridos (333,7 vs 223,2 mg/dl) ( $p=0,005$ ), LDH (4209,8 vs 1947,3 U/L) ( $p=0,006$ ) y CD25 (3488,8 vs 1026,7 pg/mL) ( $p=0,014$ ) que en los controles y no se encontraron diferencias en los valores de fibrinógeno (115,9 vs 154,7 mg/dl) ( $p=0,316$ ) ni de ferritina (17800,2 vs 12071,3  $\mu$ g/L) ( $p=0,662$ ) entre los grupos; los valores de LDH por encima de 2000 U/L fueron más comunes en los casos (53,3% vs 6,7%) ( $p=0,000$ ), sin diferencias en valores de ferritina por encima de 500  $\mu$ g/l (100 vs 98,3%) ( $p=1,000$ ) ni superiores a 10000  $\mu$ g/l (33,3 vs 11,7%) ( $p=0,098$ ). (Tabla 4)

## 6.6 RECEPTOR SOLUBLE DE IL-2 (CD25)

Se encontró que la infección aguda por dengue grave comparado con los valores en fase convaleciente (tres a cuatro semanas después del inicio de la fiebre), aumenta considerablemente los niveles de IL-2Ra soluble (1409,1 vs 433,1), sin embargo, no se compararon los grupos debido a que los pacientes con LHH no tuvieron muestra en fase convaleciente; adicionalmente, como ya se dijo, los niveles de sIL-2Ra en niños con dengue grave con LHH fueron más altos que en aquellos sujetos sin esta complicación (3488,8 vs 1026,7) ( $p=0,014$ ) (figura 2).

Figura 2. Niveles circulantes de sIL-2Ra.



Valores séricos en niños con HLH versus controles. sIL-2R: soluble IL-2 receptor.

## 6.7 COMPLICACIONES

La miocarditis (66,7% vs 38,3%) ( $p=0,048$ ), hepatitis (53,3% vs 18,3%) ( $p=0,014$ ) y la sobreinfección bacteriana (73,3% vs 26,7%) ( $p=0,001$ ) fueron más frecuentes en el grupo de linfocitosis dengue, sin encontrarse diferencias en la frecuencia de otros estados clínicos severos como choque (80,0% vs 68,3%) ( $p=0,568$ ), sangrado grave (26,7% vs 13%,3) ( $p=0,386$ ), compromiso neurológico (27% vs 8%) ( $p=0,131$ ), renal (40% vs 25%) ( $p=0,403$ ), adrenal (13% vs 1,7%) ( $p=0,185$ ) y rabdomiólisis (20% vs 13%) ( $p=0,807$ ) entre los grupos. Finalmente, la estancia hospitalaria fue más prolongada en los niños con Dengue-HLH (13,4 días vs 6,5 días) ( $p=0,002$ ), y en ellos, el desenlace fatal también fue más frecuente (26% vs 5%) ( $p=0,026$ ). (Tabla 1)

## 6.8 TRATAMIENTO RECIBIDO

La necesidad de vasoactivos (86,7% vs 56,7%) ( $p=0,032$ ), albúmina (53,3% vs 6,7%) ( $p=0,000$ ), amiodarona (20,0% vs 3,3%) ( $p=0,083$ ), factores de coagulación (26,7% vs 6,7%) ( $p=0,076$ ), ácido tranexámico (40,0% vs 16,7%) ( $p=0,105$ ), vitamina K (86,7% vs 45,0%) ( $p=0,004$ ), transfusiones (66,7 vs 25,0%) ( $p=0,002$ ), N-acetil cisteína (60,0 vs 16,7%) ( $p=0,002$ ), antibióticos (86,7% vs 40,0%) ( $p=0,001$ ), esteroides (53,3% vs 15,0%) ( $p=0,005$ ), inmunoglobulina (26,7% vs 0,0%) ( $p=0,001$ ) y soporte ventilatorio (100% vs 70%) ( $p=0,036$ ) fue mayor en los niños con dengue-LHH que en aquellos sin la asociación; (Tabla 5)

Tabla 5. Tratamiento recibido.

	Dengue-LHH		Dengue-NoLHH		TOTAL		<i>p-value</i>
	n=15	%	n=60	%	n=75	%	
Vasoactivos	13	86,7	34	56,7	47	62,7	0,032
Amiodarona	3	20,0	2	3,3	5	6,7	0,083
Albumina	8	53,3	4	6,7	12	16	0,000
Factores de coagulación	4	26,7	4	6,7	8	10,7	0,076
Ácido tranexámico	6	40,0	10	16,7	16	21,3	0,105
Vitamina K	13	86,7	27	45,0	40	53,3	0,004
Transfusiones	10	66,7	15	25,0	25	33,3	0,002
N-Acetilcisteína	9	60,0	10	16,7	19	25,3	0,002
Antibióticos	13	86,7	24	40,0	37	49,3	0,001
Esteroides	8	53,3	9	15,0	17	22,7	0,005
Inmunoglobulina	4	26,7	0	0	4	5,3	0,001
Soporte ventilatorio	15	100	42	70	57	76	0,036

## 6.9 ANÁLISIS DE RIESGO

Los niños con linfocitosis por dengue tuvieron una mayor probabilidad de haber cursado con esplenomegalia (OR: 24,7), anemia (OR: 22,5), AST>1000 U/L (OR: 4,5), ALT>1000 U/L (OR: 12,6), TPT> 50 segundos (OR: 5,0) y LDH>2000 U/L (OR: 16,0) que los controles; en estos niños la proporción de individuos con miocarditis

(OR: 3,2), hepatitis (OR: 5,0), sobreinfección bacteriana (OR: 6,90) y muerte fue más alto que en el grupo sin esta complicación (OR: 3,5). (Tabla 6)

Tabla 6. Análisis de riesgos.

Variable	Dengue - LHH (%)	Dengue - no LHH (%)	OR	IC 95%	p-value
Esplenomegalia	73,3	10,0	24,75	5,97 – 102,55	0,000
Anemia (<10mg/dL)	93,3	38,3	22,52	2,77 – 182,89	0,000
AST (> 1000 U/L)	53,3	20,0	4,57	1,38 – 15,10	0,022
ALT (> 1000 U/L)	40,0	5,0	12,66	2,67 – 59,91	0,001
TPT (> 50 segundos)	50,3	18,3	5,09	1,52 – 17,01	0,014
Leucopenia (< 4000 U/mm <sup>3</sup> )	20,0	51,7	0,23	0,06 – 0,91	0,028
LDH (>2000 U/L)	53,3	6,7	16,00	3,81 – 67,16	0,000
Miocarditis	66,7	38,3	3,21	0,97 – 10,60	0,048
Hepatitis	53,3	18,3	5,09	1,52 – 17,01	0,014
Sobreinfección	26,7	5,0	6,90	1,35 – 35,2	0,010
Estancia prolongada	66,7	31,7	3,17	1,2 - 8,3	0,013
Muerte	26,7	5,0	3,5	1,5 - 8,1	0,010

LLH: linfocitosis hemofagocítica. AST: aspartato aminotransferasa. ALT: alanina aminotransferasa. TPT: tiempo de tromboplastina parcial. LDH: deshidrogenasa láctica.

## 7. DISCUSIÓN

La linfocitosis hemofagocítica es un trastorno inflamatorio multisistémico potencialmente fatal con una prevalencia estimada en niños de 1 caso por cada 100,000 menores de 18 años <sup>(9,48)</sup>; la incidencia reportada es de 0,44 casos por 100.000 niños por año y alcanza picos de frecuencia relacionados con los brotes de dengue, por ejemplo, en la epidemia mundial de 2013, la incidencia aumento casi 25 veces sobre los valores esperados (1.48 casos por 100,000 niños) <sup>(18)</sup>. En las Américas, el dengue tiene un patrón endémico - epidémico con brotes cada 3 a 5 años; en 2010 y 2013 por ejemplo, el alto número de casos hizo que varios países de la región superaran los datos históricos registrados; en Colombia, se presentó un largo periodo epidémico entre febrero de 2019 y marzo de 2020, periodo durante el cual, este estudio buscó caracterizar el perfil de los niños con dengue grave y linfocitosis hemofagocítica, así como evaluar los desenlaces y posibles factores de riesgo para el desarrollo de esta patología en pacientes con diagnóstico de dengue grave durante el periodo de estudio en una Unidad de Cuidado Intensivo en Neiva, Huila, Colombia.

Los resultados demostraron una distribución similar de hombres y mujeres, concordando con un estudio realizado en Colombia para dengue grave <sup>(48)</sup> y en India y Puerto Rico para LHH (10,18,20). La edad promedio de los pacientes fue de 2 años para los casos y de 5 años para los controles, rango que coincide con trabajos realizados en nuestro país <sup>(30)</sup> y en India <sup>(20)</sup>, pero que es inferior al reportado por otros autores donde los casos de LHH se presentaron por encima de los 4 años <sup>(10,18,32)</sup>; probablemente porque en estos estudios la hemofagocitosis fue secundaria a diferentes causas y no solamente relacionada con dengue. Los datos antropométricos no pudieron ser comparados con la literatura, ya que ninguna de las publicaciones reportó esta información; sin embargo, en este estudio se evidenció que los casos fueron de menor estatura y peso que los controles. De igual forma, no se encontraron estudios en Colombia que relacionaran la procedencia, aunque en este trabajo la mayoría de niños provenían del norte del Huila y un tercio de los casos de Tolima.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, semejante a otras investigaciones, todos los pacientes tuvieron fiebre como síntoma principal, con una duración promedio antes de consultar de una semana, similar a otra publicación en Paraguay <sup>(29)</sup>, pero menor a la de una serie en Colombia en 2002 <sup>(30)</sup> y en India 2014 <sup>(20)</sup> donde la fiebre fue mucho más prolongada; y mayor a la de Puerto Rico <sup>(18)</sup> donde los pacientes acudieron al tercer día de sintomatología. En Neiva, se encontró que la duración total de la fiebre fue más larga en los pacientes con linfocitosis que en los controles (10 vs 6 días), hallazgos que son comparables con la literatura reportada,

en la que la duración total de la fiebre estuvo entre 5 y 7 días y fue mayor en LHH (49).

Otras manifestaciones clínicas encontradas fueron hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías al ingreso, descubrimientos que coinciden con los hallazgos de Puerto Rico, India y una revisión sistemática reciente (10,18,49), pero, fueron más frecuentes que los reportados en la serie de casos de India 2014 (20) donde solo la mitad de los pacientes con LHH presentaron hepatomegalia y/o esplenomegalia. El compromiso de serosas fue común y se encontró derrame pleural en todos los pacientes y ascitis en la mayoría de ellos, características que no se pudieron comparar con la literatura por falta de reporte. Así mismo, en el grupo control la hepatomegalia y el derrame pleural estuvieron presentes en casi todos los niños y dos tercios presentaron ascitis, frecuencia superior si se compara con un estudio en Cali (50), lo que se puede explicar porque en este estudio los autores incluyeron también dengues sin criterios de gravedad y manejados fuera de Unidad de Cuidado Intensivo.

Con relación a la gravedad, se encontró que la hemorragia grave y el compromiso hepático, neurológico y cardiaco, fueron más frecuentes en los pacientes con linfocitosis. Además, casi un tercio de los pacientes presentaron lesión renal aguda sin diferencia entre aquellos con LHH y los que no presentaron esa complicación, valores muy por encima de los reconocidos en la literatura (51,52) y a lo mejor explicados por la condición crítica de la población analizada. El compromiso neurológico se halló en el 25% de los casos, similar a un reporte de India (10), pero inferior a otra publicación en ese mismo país (32) donde la encefalopatía fue evidente en dos tercios de la muestra. Por último, Los estudios microbiológicos mostraron que la sobreinfección bacteriana al igual que en otras publicaciones, (10,18,49) fue más frecuente en el grupo de linfocitosis (26,7%); en cambio, la coinfección con otros virus, especialmente influenza A, tuvo una aparición similar en ambos grupos (5,3%).

Los análisis de sangre, en concordancia con el reporte nacional, identificaron los serotipos 1 y 2 de dengue, que fueron los de mayor circulación en Colombia durante la epidemia de 2019. (53) Mallhi et al. en una revisión sistemática encontraron una prevalencia más alta de los serotipos 1 y 4 en los pacientes con HLH; (52) sin embargo, estos resultados no se pueden comparar por la baja tipificación del virus en Neiva posiblemente secundaria al retraso en la consulta.

En este trabajo se demostró que los pacientes con LHH tuvieron niveles más bajos de hemoglobina y valores elevados de transaminasas, así como tiempos de coagulación más prolongados, en comparación con sus controles, además

obtuvieron valores superiores de triglicéridos, LDH y CD25 como se reporta en la literatura <sup>(10,20,32,54)</sup>. Como en trabajos previos, en este estudio se demostraron niveles de transaminasas mayores a 1000 IU/L y de LDH mayor a 2000 UI/L en los individuos afectados por LHH, pero no se logró demostrar la diferencia en el promedio de ferritina, ni en los valores superiores a 500 o a 10000 µg/L como lo sugieren estudios diversos estudios. <sup>(18,49,55,56)</sup> Por otro lado, a pesar de que en la literatura se han descrito la leucopenia y neutropenia como factores de riesgo para LHH en dengue <sup>(18,49)</sup>, en este estudio se demostraron valores más altos de leucocitos en LHH, sin alteración en el recuento de neutrófilos, ni linfocitos como ha sido evidente en otras publicaciones <sup>(20,32)</sup>.

En cuanto al tratamiento recibido, todos los pacientes requirieron soporte en UCI pediátrica, encontrándose que en los pacientes con LHH fue más frecuente la administración de vasoactivos, antiarrítmicos, vitamina K, factores de coagulación, albumina, N-acetilcisteína y antibióticos, y de la misma manera, el requerimiento de transfusiones y el uso de ventilación mecánica fueron más comunes en estos pacientes que en los controles; todo lo anterior, se puede explicar por el estado crítico y mayor compromiso multisistémico de los casos, respecto a sus controles.

En lo referente a los desenlaces, se encontró que el compromiso hepático y/o hepatitis, el compromiso miocárdico y/o miocarditis, el compromiso inmune y la coinfección fueron más frecuentes en los pacientes con LHH y su estancia hospitalaria más prolongada respecto a los controles, lo que destaca la necesidad de la monitorización y de un equipo multidisciplinario para la atención de estos pacientes.

En este trabajo se identificaron factores relacionados con LHH como esplenomegalia (OR:24,7), miocarditis (OR: 3,2), hepatitis (OR: 5,0), compromiso inmune (OR: 5,6) y sobreinfección bacteriana (OR: 4,8) y paraclínicos como anemia (OR: 22,5), AST>1000 U/L (OR: 4,5), ALT>1000 U/L (OR: 12,6), TPT> 50 segundos (OR: 5,0) y LDH>2000 U/L (OR: 16,0) para el desarrollo de linfocitosis en niños con dengue grave, algunos de estos factores se identificaron en Puerto Rico <sup>(18)</sup>, estudio también demostró que la menor edad, la infección reciente por influenza, la duración prolongada de la fiebre, hepatomegalia y la linfadenopatía se relacionaron con el desarrollo de Linfocitosis en dengue; Por otro lado, un estudio realizado en adultos demostró que los factores de riesgo para LLH fueron el sexo femenino (OR: 4,2), el pico de AST (OR: 1,5), ALT (OR: 1.5) y LDH (OR: 1.65), y el nadir de fibrinógeno (OR: 8.35) <sup>(31)</sup>.

Por último, el riesgo de muerte en niños con dengue y LHH fue mayor (OR: 6,9), además, la mortalidad global relacionada con LHH (26%) fue comparable a datos

anteriores en India (28%) <sup>(32)</sup>, pero superior a otras publicaciones en el mundo (14,6%) <sup>(49)</sup>, variabilidad que se puede relacionar con la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los diferentes informes; los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con dengue grave y LHH, se comprobaron en Malasia <sup>(31)</sup> donde se estableció hepatomegalia (OR, 2,9), afectación orgánica grave (OR: 23,6), hemorragia grave (OR: 3,5), fuga plasmática grave (OR: 2,3), pico de AST (OR: 2,9), ALT (OR: 3,4), LDH (OR: 5,8), ferritina (OR: 2,5) y creatinina (OR: 32), y niveles más bajos de plaquetas (OR: 1,9) fueron asociados a mortalidad en estos pacientes.

## 7.1 FORTALEZAS

Este trabajo es uno de los pocos estudios analíticos en el mundo sobre dengue y linfocitosis hemofagocítica, fue realizado sobre un número importante de casos con esta asociación poco frecuente y en un hospital de referencia de una región importante del país; por su diseño permitió el estudio de una enfermedad rara, la identificación de factores asociados al desarrollo de esta patología en la población estudiada y la generación de evidencia acerca de una asociación inusual.

## 7.2 LIMITACIONES

Por el carácter retrospectivo, para disminuir el sesgo de información se realizaron búsquedas en el sistema del hospital de los datos no consignados en la historia clínica y se eliminaron los sujetos con datos incompletos. Para mitigar el sesgo de selección los casos se definieron a través de la utilización de criterios previamente validados, sin embargo, tres no se aplicaron en todo el grupo: la actividad de células NK por no disponibilidad de la prueba a nivel institucional, la biopsia que por ser un examen invasivo y los niveles de CD25 debido al estado clínico crítico de estos pacientes; adicionalmente, los controles se eligieron de la misma población mediante asignación aleatoria, lo cual también contribuye a reducir el sesgo de selección. Además, para reducir posibles sesgos de detección, cada paciente se codificó con número de serie y su análisis se ejecutó en un programa estadístico; no se presentó desgaste de información (sesgo de desgaste) y los cuatro pacientes excluidos se definieron de manera precisa. Tampoco se identificaron factores confusores (sesgo de confusión) y el problema de memoria (sesgo de recuerdo) no aplicó para este trabajo porque la fuente de información fue una base de datos.

## 8. CONCLUSIONES

En Colombia, la circulación de los cuatro serotipos del dengue y la amplia distribución del Aedes en el territorio, convierten esta enfermedad en un problema prioritario en salud pública, que ocasionó en 2019 un largo periodo epidémico en concordancia con el aumento notable en el número de casos de linfocitosis hemofagocítica. La LHH debe sospecharse en niños con dengue grave que cursen con fiebre prolongada, esplenomegalia, miocarditis, hepatitis y sobreinfección bacteriana, así como en aquellos con anemia y trombocitopenia persistente, elevación de transaminasas, LDH y TPT prolongado; esta entidad se asocia con mayor gravedad de la enfermedad y mayor riesgo de muerte, lo que aumenta la necesidad del diagnóstico y tratamiento oportunos de los pacientes para mejorar los resultados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gubler D. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(3):480–96.
2. Henchal E, Putnak J. The Dengue Viruses. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3(4):376–96.
3. Guzman M, Gubler D, Izquierdo A, et al. Dengue infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2016; 2:1–26.
4. Marovich M, Grouard-Vogel G, Louder M, et al. Human dendritic cells as targets of dengue virus infection. *J Investig Dermatology Symp Proc.* 2001;6(3):219–24.
5. Organización Mundial de la Salud. Dengue guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. 1ª ed. La Paz, Bolivia: Organización Mundial de la Salud (OMS) y Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR); 2010.
6. Morra M, Altibi A, Iqtadar S, et al. Definitions for warning signs and signs of severe dengue according to the WHO 2009 classification: Systematic review of literature. *Rev Med Virol.* 2018;28(4):1–11.
7. Estofolete C, De Oliveira M, Bernardes A, et al. Unusual clinical manifestations of dengue disease – Real or imagined? *Acta Trop.* 2019;199(August):1–82.
8. Lee T, Lee L, Lye D, et al. Current management of severe dengue infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(1):1–12.
9. Hanny Al-Samkari and NB. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2017;31(3):1–23.
10. Nandhakumar D, Loganatha A, Sivasankaran M, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children. *Indian J Pediatr.* 2020;135(16):1–6.
11. Griffin G, Shenoi S, Hughes G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;10(1515):1–25.
12. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Dengue. [sitio web de PAHO.org]. 7 de febrero de 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2020-02/2020-feb-7-phe-epi-update-dengue.pdf>. Consultado el 20 de mayo de 2020.

13. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico semana 52. [sitio web de ins.gov.co]. Diciembre de 2019. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Vista-Boletin-Epidemilogico>. Consultado el 23 de mayo de 2020.
14. Bhatt S, Gething P, Brady O, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504–7.
15. Organización Mundial de la Salud. OMS. Dengue y dengue grave 2020. [sitio Web de OMS]. Mayo 23 de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
16. John A, Rathore A. Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(4):218–30.
17. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico semana 20. [sitio web de ins.gov.co]. Mayo de 2020. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Vista-Boletin-Epidemilogico>. Consultado el 23 de junio de 2020
18. Ellis E, Sharp T, Pérez J, et al. Incidence and Risk Factors for Developing Dengue-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Puerto Rico, 2008 - 2013. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(8):1–14.
19. Tan L, Lum L, Omar S, et al. Hemophagocytosis in dengue: Comprehensive report of six cases. *J Clin Virol*. 2012;55(1):79–82.
20. Raju S, Kalyanaraman S, Swaminathan K, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndrome in Dengue Hemorrhagic Fever. *Indian J Pediatr*. 2014;81(12):1381–3.
21. Trang N, Long N, Hue T, et al. Association between nutritional status and dengue infection: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):1–11.
22. Kapdi M, Shah I. Dengue and haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(9):708–9.
23. Kam K, Soh S, Bhattacharyya R. Dengue-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A rare complication of a common infection in Singapore. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(6): e377–9.
24. Vijayalakshmi A, Ram V. Hemophagocytic syndrome associated with dengue hemorrhagic fever. *Indian Pediatr*. 2009;46(6):545.

25. Phuakpet K, Sanpakit K, Vathana N, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis following dengue hemorrhagic fever in Hb H/Hb Constant Spring patient. *Pediatr Int.* 2015;57(4):763–5.
26. Pal P, Giri P, Ramanan A. Dengue associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case series. *Indian Pediatr.* 2014;51(6):496–7.
27. Krithika M, Amboiram P, Latha S, et al. Neonate with haemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to dengue infection: a case report. *Trop Doct.* 2017;47(3):253–5.
28. Hein N, Bergara G, Moura N, et al. Dengue fever as a cause of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Autops Case Reports.* 2015;5(3):33–6.
29. Morel Z, Ramirez A. Respuesta autoinmune en niños con dengue: reporte de casos. *Reumatol clínica.* 2014;10(4):257–9.
30. Rueda E. Síndrome hemofagocítico asociado con dengue hemorrágico Haemophagocytic syndrome associated to dengue haemorrhagic fever. *Biomedica.* 2002;22:160–6.
31. Kan F, Tan C, Von Bahr Greenwood T, et al. Dengue Infection Complicated by Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Experiences From 180 Patients With Severe Dengue. *Clin Infect Dis.* 2019;70(2247–2255):1–9.
32. Bhattacharya D, Angurana S, Nallasamy K, et al. Severe Dengue and Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in PICU. *Indian J Pediatr.* 2019;86(12):1–5.
33. Johnston L, Halliday G, King N. Langerhans cells migrate to local lymph nodes following cutaneous infection with an arbovirus. *J Invest Dermatol.* 2000;114(3):560–8.
34. Srikiatkachorn A, Ajariyakhajorn C, Endy T, et al. Virus-Induced Decline in Soluble Vascular Endothelial Growth Receptor 2 Is Associated with Plasma Leakage in Dengue Hemorrhagic Fever. *J Virol.* 2007;81(4):1592–600.
35. Puerta-Guardo H, Glasner D, Harris E. Dengue Virus NS1 Disrupts the Endothelial Glycocalyx, Leading to Hyperpermeability. *PLoS Pathog.* 2016;12(7):1–29.
36. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, et al. Natural History of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever. A serial ultrasonographic study. *Pediatr Infect Dis journal.* 2007; 26:283–90.

37. Habana L, Salvador S, Salvador E. Por qué y cómo mueren los niños con dengue. *Por qué y cómo mueren los niños con dengue*. 2008;60(1):0–0.
38. Nimmannitya S. Clinical spectrum and management of dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1987;18(3):392-7.
39. Bussler S, Vogel M, Pietzner D, et al. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. *Hepatology*. 2018;68(4):1319–30.
40. Canter C, Simpson K. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation*. 2014;129(1):115–28.
41. Vasanwala F, Puvanendran R, Suhail S. Two cases of self-limiting nephropathies secondary to dengue haemorrhagic fever. *Singapore Med J*. 2009;50(7):253–5.
42. Hermann L, Gupta S, Manoff S, et al. Advances in the understanding, management, and prevention of dengue. *J Clin Virol*. 2015; 64:153–9.
43. Henter J, Horne A, Arico M , et al. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(5):124–131.
44. Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: Pathogenesis and treatment. *Front Pediatr*. 2016;4(MAY):1–9.
45. Janka G. Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med*. 2012;63(1):233–46.
46. Jordan M, Allen C, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118 (15): 4041–4052.
47. Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):1–39.
48. Niece J, Rogers Z, Ahmad N, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: Observations on ethnicity and race. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(3):424–8.
49. Giang H, Banno K, Minh L, et al. Dengue hemophagocytic syndrome: A systematic review and meta-analysis on epidemiology, clinical signs, outcomes, and risk factors. *Rev Med Virol*. 2018;28(6):1–11.

50. Pablo J, Hernández R, Paola S, et al. Factores de riesgo asociados al ingreso a unidad de cuidados intensivos en pacientes pediátricos hospitalizados por dengue en Cali, Colombia. *CES Med.* 2020; 34:93–102.
51. Eswarappa M, Reddy S, John M, et al. Renal manifestations of dengue viral infection. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30(2):394–400.
52. Mallhi T, Khan A, Adnan A, et al. Incidence, characteristics and risk factors of acute kidney injury among dengue patients: A retrospective analysis. *PLoS One.* 2015;10(9):1-16.
53. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico semana 39. [sitio web de ins.gov.co]. Septiembre de 2019. Disponible en: [http://www.ins.gov.co/buscadoreventos/BoletinEpidemiologico/2019\\_Boletin\\_epidemiologico\\_semana\\_39.pdf](http://www.ins.gov.co/buscadoreventos/BoletinEpidemiologico/2019_Boletin_epidemiologico_semana_39.pdf). Consultado el 12 de diciembre de 2020.
54. Chaitanya K, Karanam S, Kumar K. Dengue Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Indian Journal of Pediatrics.* 2020;87(3):237.
55. Cher W, Kalyanasundaram R, Chan M, et al. Profound hyperferritinemia may not be specific for the diagnosis of haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in Asian children. *Pediatr Hematol Oncol J.* 2020;5(3):96–9.
56. Simon AC, Delhi Kumar CG, Basu D, Ramesh Kumar R. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Clinical Profile and Outcome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020 Jul 1;42(5):281–5.

# ANEXOS

Anexo A. Operacionalización de variables.

Datos sociodemográficos

Número	Variable	Definición	Valores/Unidad de medida	Tipo	Escala	Propiedades
1	Edad	Edad en meses del paciente al momento del ingreso	Meses	Cuantitativa	Razón	Discreta
2	Sexo	Sexo del paciente según documento de identificación	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa	Nominal	Dicotómica
3	Peso	Peso del niño a su ingreso al servicio	Kg	Cuantitativa	Razón	Continua
4	Talla	Talla del niño a su ingreso al servicio	Cm	Cuantitativa	Razón	Discreta
5	Procedencia	Lugar de procedencia actual del paciente	Ciudad y departamento	Cualitativa	Nominal	Politómica

### Estado de infección por dengue

	Variable	Definición	Valores/Unidad de medida	Tipo	Escala	Propiedades
6	Estudio diagnóstico de dengue	Tipo de estudio o estudios mediante los cuales se confirmó el diagnóstico	1. NSI 2. IGG_ prueba rápida 3. IGM_ prueba rápida 4. IGM_ confirmatoria	Cualitativa	Nominal	Politómica
7	Tipificación dengue	Serotipo de dengue aislado	1. DENV 1 2. DENV 2 3. DENV 3 4. DENV 4 5. Negativo	Cualitativa	Nominal	Politómica

### Datos clínicos

	Variable	Definición	Valores/Unidad de medida	Tipo	Escala	Propiedades
8	Días de fiebre	Número de días de desde el inicio de la fiebre	Número entero	Cuantitativa	Razón	Discreta
9	Días totales fiebre	Días totales de fiebre durante la enfermedad	Número entero	Cuantitativa	Razón	Discreta

10	Manifestaciones clínicas iniciales	Presencia o no de una o más de las siguientes manifestaciones clínicas	1. Exantema 2. Hepatomegalia 3. Esplenomegalia 4. Adenomegalias 5. Derrame pleural 6. Ascitis 7. Otros	Cualitativa	Nominal	Politómica
11	Criterios de dengue grave	Presencia o no de una o más de las características de dengue grave	1. Choque 2. Sangrado grave 3. Compromiso de órgano	Cualitativa	Nominal	Politómica
12	Compromiso de órgano.	Nombre de órgano y/o sistema comprometido	Nombre de órgano o sistema comprometido	Cualitativa	Nominal	Politómica
13	Presencia de coinfección	Infección por otros virus durante la enfermedad	Nombre del virus y enfermedad causada	Cualitativa	Nominal	Politómica
14	Presencia de sobreinfección	Infección bacteriana agregada durante la enfermedad	Nombre de la bacteria y enfermedad causada	Cualitativa	Nominal	Politómica

Datos de laboratorio

	Variable	Definición	Valores/Unidad de medida	Tipo	Escala	Propiedades
15	Recuentos blancos	Menor valor durante la enfermedad	Unidad x mm <sup>3</sup>	Cuantitativa	Razón	Discreta
16	Recuento linfocitos	Menor valor durante la enfermedad	Unidad x mm <sup>3</sup>	Cuantitativa	Razón	Discreta
17	Hemoglobina	Menor valor durante la enfermedad	Mg/dl	Cuantitativa	Razón	Continua
18	Recuento plaquetas	Menor valor durante la enfermedad	Unidad x mm <sup>3</sup>	Cuantitativa	Razón	Discreta
19	Creatinina	Mayor valor durante la enfermedad	Mg/dl	Cuantitativa	Razón	Continua
20	Tiempos de coagulación (TP, TPT)	Mayor valor durante la enfermedad	Segundos	Cuantitativa	Razón	Discreta
21	Transaminasas (AST, ALT)	Mayor valor durante la enfermedad	U/L	Cuantitativa	Razón	Discreta
22	Troponina	Mayor valor durante la enfermedad	ng/L	Cuantitativa	Razón	Discreta

23	CPK/CKMB	Mayor valor durante la enfermedad	U/L	Cuantitativa	Razón	Discreta
----	----------	-----------------------------------	-----	--------------	-------	----------

### 1.1 Marcadores de hemofagocitosis

	Variable	Definición	Valores/Unidad de medida	Tipo	Escala	Propiedades
24	Deshidrogenasa láctica	Mayor valor medido durante la enfermedad	U/L	Cuantitativa	Razón	Discreta
25	Fibrinógeno	Menor valor medido durante la enfermedad	Mg/dl	Cuantitativa	Razón	Continua
26	Ferritina	Mayor valor medido durante la enfermedad	µg/l	Cuantitativa	Razón	Continua
27	Triglicéridos	Mayor valor medido durante la enfermedad	Mg/dl	Cuantitativa	Razón	Discreta
28	CD25	Mayor valor medido durante la enfermedad	U/ml	Cuantitativa	Razón	Discreta
29	Aspirado de médula ósea	Presencia o no de hemofagocitosis	1. Si 2. No	Cualitativa	Nominal	Dicotómica

## 1.6 Manejo

	Variable	Definición	Valores/Unidad de medida	Tipo	Escala	Propiedades
30	Tratamientos utilizados	Medicamentos utilizados durante su hospitalización	Nombre del tratamiento.	Cualitativa	Nominal	Politómica

## Desenlaces

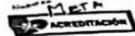
	Variable	Definición	Valores/Unidad de medida	Tipo	Escala	Propiedades
31	Días hospitalización	Días totales de estancia hospitalaria	Numero entero.	Cuantitativo	Razón	Discreto
32	Desenlace	Resultado final del paciente a su egreso	1. Fatal 2. Curado	Cualitativa	Nominal	Dicotómica

Anexo B. Normalidad y homocedasticidad de variables numéricas

Variable	Normalidad	Homocedasticidad	Estadístico	<i>p-valor</i>
Edad	,000	,034	U de Mann-Whitney	<b>,013</b>
Peso	,000	,032	U de Mann-Whitney	<b>,015</b>
Talla	,009	,043	U de Mann-Whitney	<b>,037</b>
Días enfermedad	,000	,007	U de Mann-Whitney	,835
Días fiebre	,000	,000	U de Mann-Whitney	<b>,012</b>
Derrame	<b>,195</b>	<b>,528</b>	Prueba t muestras independientes	,106
Leucocitos	,006	<b>,846</b>	U de Mann-Whitney	<b>,025</b>
Linfocitos	,003	<b>,563</b>	U de Mann-Whitney	,092
Neutrófilos	,000	<b>,399</b>	U de Mann-Whitney	,085
Hemoglobina	<b>,200</b>	,032	Prueba t muestras independientes	<b>,000</b>
Hematocrito bajo	<b>,200</b>	<b>,999</b>	Prueba t muestras independientes	<b>,000</b>
Hematocrito alto	<b>,200</b>	<b>,324</b>	Prueba t muestras independientes	,134
Plaquetas	,000	<b>,331</b>	U de Mann-Whitney	,404
AST	,000	,000	U de Mann-Whitney	<b>,002</b>
ALT	,000	,030	U de Mann-Whitney	<b>,004</b>
TP	,000	<b>,775</b>	U de Mann-Whitney	<b>,024</b>
TPT	,000	,009	U de Mann-Whitney	<b>,010</b>
Creatinina	,000	<b>,066</b>	U de Mann-Whitney	,827
BUN	,000	,000	U de Mann-Whitney	,194
TFG	<b>,200</b>	,022	Prueba t muestras independientes	,482

Troponina	,000	,000	U de Mann-Whitney	,110
CPK	,000	,002	U de Mann-Whitney	,924
CKMB	,000	,014	U de Mann-Whitney	,355
Fracción de eyección	<b>,200</b>	<b>,374</b>	Prueba t muestras independientes	,875
Triglicéridos	,004	<b>,482</b>	U de Mann-Whitney	<b>,005</b>
Fibrinógeno	,000	<b>,292</b>	U de Mann-Whitney	,316
Ferritina	,000	<b>,092</b>	U de Mann-Whitney	,662
LDH	,000	<b>,244</b>	U de Mann-Whitney	<b>,006</b>
CD25	,001	,000	U de Mann-Whitney	<b>,014</b>
Estancia hospitalaria	,000	,000	U de Mann-Whitney	<b>,002</b>

Anexo C. Acta comité de ética

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2018
	ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN	VERSIÓN: 01
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001A
		PÁGINA: 9 de 10

ACTA DE APROBACIÓN N° 004-005

Fecha en que fue sometido a consideración del Comité: 05 de Junio del 2020.

Nombre completo del Proyecto: " *LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA EN NIÑOS CON DENGUE GRAVE. NEIVA, COLOMBIA, 2019* ".

Enmienda revisada: Ninguna.

Sometido por: Investigadora Valeria Camila Restrepo Arias y Co-investigadores Doris Martha Salgado, Angela María Merchán Galvis.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo constituyó mediante la Resolución N° 0784 del 07 de Junio de 2019 el Comité de Ética, Bioética e Investigación dando cumplimiento a la Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 del 2008, actos administrativos expedidos por el Ministerio de la Protección Social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

El Comité de Ética, Bioética e Investigación certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto.

- a.  Resumen del proyecto.
- b.  Protocolo de Investigación.
- c.  Formato de Consentimiento Informado.
- d.  Protocolo de Evento Adverso.
- e.  Formato de recolección de datos.
- f.  Folleto del Investigador (si aplica).
- g.  Resultado de evaluación por otros comités (si aplica).
- h.  Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores.

2. El Comité consideró que el presente estudio: es válido desde el punto de vista ético, la investigación se considera sin riesgo para las personas que participan. La investigación se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.

3. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.

4. El comité puede ser convocado por solicitud de alguno de los miembros que lo conforman o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.

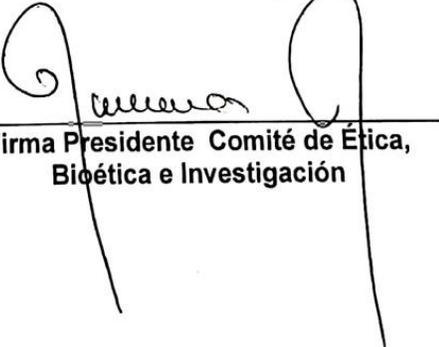
	<b>FORMATO</b>	
	<b>ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN</b>	<b>FECHA DE EMISIÓN:</b> MARZO 2018 <b>VERSIÓN:</b> 01 <b>CÓDIGO:</b> GDI-INV-F-001A <b>PÁGINA:</b> 10 de 10

5. El investigador principal deberá:

- a. Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto, estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del comité de ética bioética e investigación de la Institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.
- b. Avisar cualquier situación imprevista que considere que implica riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
- c. Poner en conocimiento al Comité de toda información nueva, importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo / beneficio de los sujetos participantes.
- d. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
- e. Comprometerse a realizar una retroalimentación en el servicio donde se efectuó la investigación para presentar los resultados del estudio una vez finalizado el proyecto.
- f. Realizar el informe final de la investigación el cual se debe entregar al Comité en un plazo máximo de un mes después de terminada la investigación.
- g. Presentar un informe anual del proyecto si el tiempo para su desarrollo es superior a un año.
- h. Comprometerse con hacer entrega de un artículo publicado en una revista indexada, refiriendo al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo como entidad participante y patrocinadora de la investigación.
- i. Informar de manera escrita al Comité de Ética, Bioética e Investigación del Hospital Universitario H.M.P si el proyecto avalado va a participar en un evento académico.

Entiendo y acepto las condiciones anteriormente mencionadas por el Comité de Ética, Bioética e Investigación.

**Nombre del Investigadora:** Valeria Camila Restrepo Arias.


---

**Firma Presidente Comité de Ética,  
Bioética e Investigación**