

Síndrome de activación macrofágica secundario a dengue en una paciente pediátrica

Macrophage activation syndrome secondary to dengue in a pediatric patient

Jhon Sanabria Torres¹, Brumel Niño Patarroyo², Dimar Negro Cárdenas¹ y Lorena García Agudelo¹

¹Departamento de Investigación, Hospital Regional de la Orinoquía, Yopal, Casanare, Colombia.

²Departamento de Pediatría, Hospital Regional de la Orinoquía, Yopal, Casanare, Colombia.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento: No se recibió financiación externa.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres para la publicación de información personal del paciente. Se preservó su confidencialidad conforme a los principios éticos de investigación en seres humanos.

Recibido: 9 de marzo de 2026 / Aceptado: 8 de septiembre de 2026

Correspondencia a: Jhon Sanabria Torres
jhonedward13sa@gmail.com

ISSN 0717-6341



Resumen

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una forma secundaria de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) asociada a estados hiperinflamatorios graves y constituye una complicación infrecuente pero potencialmente letal del dengue en pediatría. Se presenta el caso de una paciente de 3 años, previamente sana y sin inmunodeficiencias basales, procedente de Casanare (Colombia), con una infección aguda por dengue confirmada mediante antígeno NS1 e IgM reactiva. La paciente evolucionó con fiebre persistente más allá de la fase crítica, pancitopenia progresiva, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia y esplenomegalia. Ante la sospecha de HLH, se administró oportunamente inmunoglobulina intravenosa (2g/kg), logrando una rápida defervescencia, estabilización hemodinámica y recuperación sostenida de los parámetros hematológicos y hepáticos. Este caso resalta la necesidad de sospechar un SAM ante la fiebre persistente y citopenias progresivas asociadas al dengue, permitiendo una intervención inmunomoduladora precoz.

Palabras clave: Dengue; síndrome de activación macrofágica; linfohistiocitosis hemofagocítica; hiperferritinemia; pediatría.

Abstract

Macrophage activation syndrome (MAS) is a secondary form of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) associated with severe hyperinflammatory states and constitutes a rare but potentially fatal complication of dengue in children. We present the case of a 3-year-old female patient, previously healthy and without underlying immunodeficiencies, from Casanare (Colombia), with acute dengue infection confirmed by NS1 antigen and reactive IgM. The patient presented with persistent fever beyond the critical phase, progressive severe pancytopenia, hyperferritinemia, hypertriglyceridemia, and splenomegaly. Given suspicion of HLH, intravenous immunoglobulin (2 g/kg) was promptly administered, resulting in rapid resolution of fever, hemodynamic stabilization, and sustained recovery of hematologic and hepatic parameters. This case highlights the need to consider MAS in the setting of persistent fever and progressive cytopenias associated with dengue, enabling early immunomodulatory intervention.

Keywords: Dengue; macrophage activation syndrome; hemophagocytic lymphohistiocytosis; hyperferritinemia; pediatrics.

Introducción

El dengue constituye una de las arbovirosis de mayor impacto en regiones tropicales y subtropicales, representando una emergencia de salud pública en Latinoamérica. En la región de las Américas, los brotes recientes superan los 12 millones de casos. La población pediátrica concentra una proporción significativa de las formas con signos de alarma y dengue grave, registrando tasas elevadas de hospitalización en menores de 15 años¹. En Colombia, país hiperendémico con circulación simultánea de los cuatro serotipos virales (DENV-1 a DENV-4), los menores de edad representan cerca de un tercio de los casos notificados y la mayor carga de letalidad atribuible a la enfermedad².

El espectro clínico del dengue varía desde formas febriles autolimitadas hasta presentaciones graves caracterizadas por extravasación plasmática, hemorragia y compromiso hemodinámico. En áreas endémicas, el reconocimiento temprano de los signos de alarma es fundamental para reducir complicaciones y mortalidad. Dentro de las manifestaciones atípicas o síndromes de dengue expandido, el síndrome de activación macrofágica (SAM), una variante secundaria de la linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), es una complicación infrecuente pero potencialmente letal, atribuible a una tormenta de citocinas y a una disregulación inmune e hiperinflamación sistémica³.

Este síndrome se caracteriza por una proliferación sostenida de linfocitos T citotóxicos y macrófagos tisulares desencadenada por una infección viral, lo que causa hiperferritinemia extrema, citopenias progresivas, hipertrigliceridemia y daño endotelial difuso⁴. Aunque ha sido descrito asociada a virus, enfermedades autoinmunes y neoplasias, su relación con el dengue continúa siendo subdiagnosticada⁵⁻¹⁰. La diferenciación entre ambas entidades representa un desafío diagnóstico, ya que comparten manifestaciones como trombocitopenia, alteración hepática y compromiso sistémico. No obstante, la identificación de un patrón hiperinflamatorio desproporcionado puede orientar hacia la activación macrofágica secundaria y modificar el abordaje terapéutico^{4,8}. Distinguir oportunamente entre un choque por extravasación y una respuesta hiperinflamatoria sistémica refractaria es indispensable para instaurar una terapia inmunomoduladora temprana y prevenir la falla multiorgánica^{4,8,10}.

Se presenta el caso de una paciente pediátrica proveniente de una zona endémica para arbovirosis, quien desarrolló criterios diagnósticos de SAM secundario a una infección por dengue, con evolución favorable tras la terapia inmunomoduladora.

Caso clínico

Preescolar de 3 años, de sexo femenino, sin antecedentes personales ni familiares de inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes ni consanguinidad, y sin vacunación contra el dengue. Era procedente del área urbana del departamento de Casanare (Colombia), zona hiperendémica para arbovirosis. Consultó inicialmente por cuatro días de fiebre no cuantificada, malestar

general y síntomas respiratorios leves. En la evaluación inicial se detectó leucopenia (3.830 leucocitos/mm³, 2.100 neutrófilos/mm³), hemoglobina 11,3 g/dl y recuento plaquetario 193.000 céls/mm³. Se confirmó una infección aguda por virus dengue mediante una prueba rápida positiva para antígeno NS1 e IgM reactiva; no se realizó aislamiento viral, reacción en cadena de la polimerasa ni tipificación del serotipo. Al no presentar signos de alarma ni historia clínica de inmunodeficiencia de base, fue dada de alta con manejo ambulatorio consistente en hidratación oral y antipiréticos. A los seis días de inicio de los síntomas se decidió su ingreso hospitalario por persistencia de la fiebre, con una presión arterial 88/55 mmHg, frecuencia cardíaca 135 lpm, frecuencia respiratoria 24 rpm, temperatura 38,5 °C y saturación de oxígeno 98% al aire ambiente. Al examen físico se evidenció una hepatomegalia palpable a 2 cm bajo reborde costal derecho, sin signos clínicos de choque ni dificultad respiratoria. Los exámenes de laboratorio evidenciaron progresión a bicitopenia con leucopenia marcada (1.620 céls/mm³), trombocitopenia moderada (53.000 céls/mm³), prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TPT 72 s) y elevación de transaminasas (ALT 188 U/L). Se inició reposición hídrica intravenosa según protocolo institucional para dengue y antibioticoterapia empírica con ceftriaxona ante sospecha de coinfección bacteriana.

Durante el séptimo día de evolución presentó deterioro clínico caracterizado por incremento de la hepatomegalia (4 cm bajo reborde costal), hipoalbuminemia (2,8 g/dl) y marcado compromiso hepático con elevación abrupta de transaminasas (AST 809 U/L y ALT 316 U/L), por lo que se reajustó el esquema de fluidoterapia.

Al octavo día persistía con fiebre elevada de difícil control y se constató un deterioro hematológico e inflamatorio desproporcionado: pancitopenia profunda con anemia (hemoglobina 8,7 g/dl), neutropenia absoluta (< 1.000/mm³) y trombocitopenia (43.000 céls/mm³), asociada a hiperferritinemia marcada (> 1.000 ng/ml), hipertrigliceridemia (314 mg/dl), deshidrogenasa láctica (LDH) en 4.719 U/L y dímero D en 1.337 ng/ml. La ecografía abdominal reveló una esplenomegalia homogénea con longitud esplénica de 116 mm (superior al percentil 95 para la edad), además de hepatomegalia.

Por la presencia de fiebre persistente, esplenomegalia, citopenias en las tres series hematológicas, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia >1.000 ng/ml, la paciente cumplió cinco de los ocho criterios diagnósticos del protocolo HLH-2004, confirmando un SAM secundario a infección por dengue. No se realizó aspirado de médula ósea debido a la inestabilidad hematológica de la paciente, ni hubo disponibilidad de estudio del receptor soluble de IL-2, actividad citotóxica de células NK o fibrinógeno sérico en la institución. Ante la ausencia de antecedentes de infecciones oportunistas o recurrentes y la resolución clínica completa sin recurrencias orientaron el cuadro hacia una etiología reactiva/secundaria, sin sospecha de una HLH primaria o defecto genético subyacente.

Se instauró tratamiento inmunomodulador con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) a dosis total de 2 g/kg. Al noveno día de enfermedad desarrolló una poliserositis manifestada por

dificultad respiratoria leve (saturación de 90% al aire ambiente), evidenciándose por ultrasonografía un derrame pleural laminar bilateral y ascitis moderada, requiriendo traslado a la unidad de cuidado intermedio pediátrico para monitorización hemodinámica y soporte no invasivo con cánula nasal, sin requerir ventilación mecánica invasiva y apoyo inotrópico.

Entre los días 10 y 14 de evolución, la paciente experimentó una rápida defervescencia, estabilidad hemodinámica, resolución de la poliserositis y mejoría progresiva de la función hematológica y hepática: el recuento de leucocitos ascendió a 4.400 céls/mm³, las plaquetas alcanzaron 196.000 céls/mm³ al día 12, se constató el descenso gradual de las enzimas hepáticas (AST 410 U/L, ALT 163 U/L) y de la ferritina (820 ng/ml). Los hemocultivos fueron negativos. Fue dada de alta hospitalaria para seguimiento multidisciplinario ambulatorio por infectología pediátrica y hematología, encontrándose asintomática y sin secuelas clínicas al momento del egreso.

Discusión

La HLH comprende un espectro de desregulación inmunológica hiperinflamatoria clasificada clásicamente en formas primarias (genéticas) y secundarias (reactivas o adquiridas)³. Las formas primarias obedecen a mutaciones en los genes implicados en la vía citotóxica perforina-granzima (PRF1, UNC13D, STX11) y suelen manifestarse en lactantes menores con antecedentes de consanguinidad o recurrencias letales^{4,11}. En contraposición, en el caso presentado, la edad de 3 años, el desarrollo psicomotor basal normal, la ausencia de antecedentes de infecciones oportunistas, la resolución clínica sostenida sin recaídas tras la terapia inmunomoduladora, orientaron con solidez hacia una etiología secundaria desencadenada por el virus dengue, descartando un defecto citotóxico congénito de base⁶. El mayor desafío diagnóstico radica en la notable superposición clínica entre el dengue grave convencional y SAM/HLH^{5,7}. Ambas entidades cursan habitualmente con fiebre, trombocitopenia, elevación de aminotransferasas y fenómenos de fuga capilar^{1,2,5,7}. Sin embargo, la evolución temporal y la magnitud de las alteraciones hematológicas son determinantes para su diferenciación: mientras que en el curso típico del dengue la defervescencia coincide con la fase crítica y la recuperación plaquetaria inicia habitualmente entre el sexto y octavo día, nuestra paciente persistió febril más allá del séptimo día, acompañada de una pancitopenia progresiva y hepatoesplenomegalia marcada^{1,3}. En este sentido, revisiones y metaanálisis recientes sobre HLH secundario a dengue destacan que la hiperferritinemia marcada (> 1.000 ng/ml) y la hipertrigliceridemia actúan como biomarcadores clave de hiperactivación macrofágica desproporcionada^{9,10}. En concordancia con los criterios estandarizados de Henter y cols.³ (protocolo HLH-2004), la paciente reunió cinco de los ocho criterios diagnósticos (fiebre persistente, esplenomegalia, citopenias en tres líneas, hiperferritinemia e hipertrigliceridemia). Aunque la inestabilidad hematológica y la disponibilidad local impidieron realizar un aspirado medular o dosaje de CD25 soluble y actividad

NK, algunos autores recomiendan que en contextos de sepsis con hiperferritinemia y sospecha de HLH no debe demorarse el inicio del tratamiento a la espera de otros estudios invasivos o pruebas de alta complejidad, cuando se cumplen los criterios clínicos y bioquímicos^{6,8}. Al contrastar el caso presentado con otros reportes pediátricos^{12,13} y de adultos^{14,15}, se aprecian patrones fisiopatológicos y abordajes terapéuticos similares. En las series recopiladas por Sourris y cols.¹⁰, la mortalidad del HLH secundaria a dengue puede oscilar entre 20 y 50%, asociada principalmente al retraso diagnóstico y a la progresión hacia disfunción multiorgánica refractaria. En relación con el tratamiento, mientras la HLH primaria exige quimioterapia citotóxica, la reactiva a dengue suele responder favorablemente a la inmunomodulación temprana con IGIV a dosis de 2 g/kg^{6,8,12-15}. En el caso presentado, la administración de IGIV permitió modular la respuesta hiperinflamatoria, logrando una defervescencia sostenida en 48 h, reversión de las citopenias y estabilización de la poliserositis sin necesidad de soporte invasivo o inotrópico, en concordancia con los desenlaces favorables de casos publicados^{12,14}.

Finalmente, un aspecto de relevancia clínica en el seguimiento ambulatorio de la paciente es la prevención de reinfecciones por serotipos heterólogos de dengue. La primoinfección confiere inmunidad homotípica duradera, pero la exposición subsecuente a un heteroserotipo incrementa el riesgo de formas graves e hiperinflamación mediada por amplificación dependiente de anticuerpos (ADE)^{1,2,16}. En una revisión sistemática de ensayos clínicos¹⁶, se evidenció que las vacunas tetravalentes contra el dengue ofrecen un perfil favorable de inmunogenicidad y seguridad, demostrando una eficacia robusta en la reducción de hospitalizaciones y formas graves de la enfermedad en individuos previamente expuestos (seropositivos). Por consiguiente, dado el antecedente de infección confirmada y la residencia en un área hiperendémica, se recomienda considerar la inmunización tetravalente contra dengue a futuro, una vez cumplido un intervalo mínimo de seis meses tras la resolución del cuadro agudo y la administración de IGIV^{1,16}.

Conclusiones

En este caso clínico la identificación oportuna del estado hiperinflamatorio permitió instaurar un tratamiento inmunomodulador antes del desarrollo de disfunción orgánica avanzada, con evolución favorable. La evaluación dinámica del perfil hematológico e inflamatorio en niños con dengue complicado puede ser determinante para modificar el curso clínico y prevenir desenlaces adversos asociados a activación macrofágica.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Dengue and severe dengue. Geneva: WHO; 2023. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
2. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Lineamientos para la atención clínica integral del dengue. Bogotá: Minsalud; 2023.

3. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124–31. doi:10.1002/pbc.21039
4. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118: 4041–52. doi:10.1182/blood-2011-03-278127
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383: 1503–16. doi:10.1016/S0140-6736(13)61048-X
6. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133: 2465–77. doi:10.1182/blood.2018894618
7. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 481–9. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208982
8. Carcillo JA, Simon DW, Podd BS. How we manage hyperferritinemic sepsis-related multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome/secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis histiocytosis. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 598–600. doi:10.1097/PCC.0000000000000460
9. See KC. Dengue-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a narrative review of its identification and treatment. *Pathogens* 2024; 13: 332. doi:10.3390/pathogens13040332
10. Sourris A, Vorria A, Kypraiou D, Tsantes AG, Ioannou P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by dengue: a narrative review and individual patient data meta-analysis. *Viruses* 2025; 17: 1047. doi:10.3390/v17081047
11. Bhatt NS, Oshrine B, Anagnostou T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2022; 34: 78–85. doi: 10.1097/MOP.0000000000001084.
12. Ramamoorthy L, Sivakumar N, Murugesan L, Kumar A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to dengue fever in a pediatric patient: a case report. *Cureus* 2024; 16: e59165. doi: 10.7759/cureus.59165.
13. Sharma R, Ray S, Chattopadhyay A, Khatri A. Dengue-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: the many faces of expanded dengue syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 2025; 64: 905–8. doi: 10.1177/00099228241309192.
14. Raza M, Ali S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a rare complication of dengue hemorrhagic fever. *Cureus* 2024; 16: e70895. doi: 10.7759/cureus.70895.
15. Kashfi S, Kim JY, Shohet N, Shakil S, Dastagir M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to dengue fever. *Eur J Case Rep Intern Med* 2025; 12: 005114. doi:10.12890/2025_005114
16. Montes-Sevilla LD, Hernández-Montes PE, Ramírez-García E, Guzmán-Ríos ED, Flores-Reyes MF, Acosta-Gutiérrez GH, et al. Immunogenicity and safety of tetravalent dengue vaccines: a systematic review of clinical trials. *Gac Med Mex* 2025; 161: 227–36. doi: 10.24875/GMM.M25001007.