



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN ADULTOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y ETIOLÓGICAS

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
GRADO DE ESPECIALISTA**

**EN:
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

MICHELLE JULISSA HEREDIA GUTIÉRREZ

TUTORES:

**DR. PAOLO ALBERTI MINUTTI
DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY**

Facultad de Medicina



CIUDAD DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Datos de Alumno:	
Apellido paterno:	Heredia
Apellido Materno:	Gutiérrez
Nombre:	Michelle Julissa
Teléfono:	5564979706
Correo:	michellej.herediag@gmail.com
Área de trabajo:	Servicio de Medicina Interna, UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Medicina
Número de cuenta:	519233577
Datos de Tutores	
Apellido paterno:	Alberti
Apellido materno:	Minutti
Nombre(s):	Paolo
Teléfono:	5527602980
Correo:	paolo.alberti@gmail.com
Adscripción:	UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI
Área de trabajo:	Servicio de Medicina Interna
Apellido paterno:	Anda
Apellido materno:	Garay
Nombre(s):	Juan Carlos
Teléfono:	5527602980
Correo:	estumed@hotmail.com
Área de trabajo:	Servicio de Medicina Interna
Adscripción:	UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen.....	4
Abreviaturas	6
Antecedentes	7
Planteamiento del problema	22
Pregunta de Investigación	23
Justificación	24
Objetivos	25
Metodología.....	26
Diseño del Estudio.....	26
Universo de trabajo	26
Criterios de inclusión	27
Criterios de exclusión	27
Criterios de eliminación	28
Tamaño de muestra	28
Definición operacional de las variables	29
Procedimiento General.....	31
Análisis estadístico	32
Aspectos éticos	33
Resultados.....	35
Discusión.....	43
Conclusión	50
Referencias bibliográficas.....	52
Anexos.....	58
Carta de excepción de consentimiento informado	58
Cronograma de actividades.....	59

RESUMEN

Título: “SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN ADULTOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y ETIOLÓGICAS”

Alberti-Minutti P*, Anda-Garay JC**, Heredia-Gutierrez MJ***.

* Médico Internista del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. **Jefe de servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Profesor titular del curso de especialización de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. ***Residente de cuarto año del curso de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

Antecedentes: El síndrome hemofagocítico corresponde a un conjunto de signos y síntomas caracterizados por citopenias, fiebre persistente, linfadenopatías, hepato-esplenomegalia y falla orgánica múltiple desencadenados por una activación persistente de los macrófagos, linfocitos T y células NK, condicionando una hemofagocitosis descontrolada, exagerada e ineficaz. Puede ser derivada de causas primarias o secundarias. En el adulto predominan las últimas, sin embargo, la frecuencia, características clínicas y demográficas en este grupo de edad son desconocidas, generando demora en el diagnóstico, y por ende, retraso en el tratamiento, impactando directamente en la mortalidad.

Objetivo: Determinar las características clínicas y bioquímicas de presentación inicial, etiología más frecuente y supervivencia de los pacientes con diagnóstico de síndrome hemofagocítico atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo con todos los casos atendidos por Medicina Interna con diagnóstico de síndrome hemofagocítico de acuerdo a los criterios HLH-2004, de enero 2012 a mayo 2022.

Resultados: De los 26 pacientes tratados por síndrome hemofagocítico, 20 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. La mediana de edad fue 35 años, 60% mujeres y 40% hombres. Se determinó un HSCORE al ingreso de 201 vs 220 puntos al momento de la confirmación diagnóstica. Clínicamente el 100% presentó fiebre $>38.3^{\circ}\text{C}$, 95% adenomegalias y el 55.5% hepatoesplenomegalia. A nivel bioquímico, las citopenias se presentaron de manera universal, la más común fue trombocitopenia (95%), anemia (90%), sin embargo, esta es <6 g/dL en el 10%. Todos los pacientes presentaron hiperferritinemia >500 ng/mL, y en rangos extremos ($>10\ 000$ ng/mL) en 8 pacientes 40%. El 90% presentó

patrón colestásico y 10% patrón mixto. Los hemofagocitos en AMO se presentaron en el 65%. La etiología principal fue la infecciosa 55%, neoplásica 40% y reumatológica 5%. Dos pacientes compartieron etiología, una neoplasia a la cual se sobreagregó un proceso infeccioso. La sobrevida media fue 105 días, con mortalidad del 75%.

Conclusión: El síndrome hemofagocítico en adultos presenta una alta heterogeneidad clínica y alta mortalidad; sin embargo, el conocer los patrones de presentación clínica-bioquímica al diagnóstico y sus principales etiologías en la población mexicana permitirá incrementar el índice de sospecha diagnóstica, disminuyendo su mortalidad con un tratamiento oportuno.

Palabras clave: Hemofagocítico, síndrome, etiología, manifestaciones, clínicas, sobrevida.

ABREVIATURAS

ALT	Alanino aminotrasnferasa
AMO	Aspirado de Médula ósea
AST	Aspartato aminotrasnferasa
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
CMN	Centro Médico Nacional
CMV	Citomegalovirus
FA	Fosfatasa alcalina
FHL	Linfocitosis hemofagocítica familiar autosómica recesiva
GGT	Gammaglutamil transpeptidasa
HE	Hospital de Especialidades
HLH	Linfocitosis hemofagocítica
IFN-γ	Interferón gamma
IL	Interleucina
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
MAS	Síndrome de activación macrofágica asociado a autoinmunidad
OMS	Organización Mundial de la Salud
sCD25	Receptor soluble de IL-2
SHF	Síndrome Hemofagocítico
TAC	Tomografía Axial
TLR	Receptor tipo Toll
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad
USG	Ultrasonido
VH	Herpes Virus

ANTECEDENTES

La hemofagocitosis consiste en la internalización de las células hematopoyéticas (leucocitos, eritrocitos y plaquetas) dentro de los macrófagos activados, actuando fuera de las regulaciones habituales del sistema inmunitario, condicionando una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada, aguda y progresiva con alta mortalidad. ^[1-2]

El síndrome hemofagocítico (SHF), también llamado linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), consiste en el conjunto de signos y síntomas caracterizados por citopenias, fiebre persistente, linfadenopatías, hepato-esplenomegalia, y falla orgánica múltiple desencadenados por una hemofagocitosis descontrolada, exagerada e ineficaz ocasionada por una activación persistente de los macrófagos, linfocitos T y células NK ^[2], la cual puede ser derivada de causas primarias, o secundarias. El término primario se refiere a la existencia de una anomalía genética subyacente que causa el trastorno presentándose en la edad pediátrica, y el trastorno secundario a condiciones externas subyacentes que desencadenan el síndrome como infecciones, neoplasias, autoinmunidad (reumatológicas) o metabólicas y, comúnmente, es presentado en la edad adulta^[3].

Histopatológicamente el síndrome hemofagocítico se ha definido como la combinación de una proliferación de macrófagos fagocíticamente activos, citológicamente benignos, en la médula ósea, el bazo o los ganglios linfáticos, en asociación con fiebre, citopenia, esplenomegalia e hipertrigliceridemia.

El SHF puede ocurrir a cualquier edad, no obstante, la mayoría de publicaciones se han centrado en pacientes pediátricos. Pocos estudios se han realizado en población adulta, un estudio observacional en casi 300 hospitales japoneses identificó que el 40% de los casos de SHF ocurre en adultos, no obstante, la incidencia exacta no se conoce, además, este síndrome tiene una gran superposición con la sepsis, tanto en las características clínicas,

como en la fisiopatología, y además las infecciones pueden ser un desencadenante de SHF [4]. La poca existencia de datos epidemiológicos, clínicos y bioquímicos retrasan el diagnóstico oportuno con el consiguiente retraso en el tratamiento, incrementando la mortalidad. Un análisis de 137 casos de un registro nacional alemán^[1] observó que en el 21.8% el diagnóstico se realizó 21 días posterior a la presentación inicial, retrasando el tratamiento y empeorando el pronóstico de los pacientes.

Un análisis retrospectivo de la Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados de los Estados Unidos de 2016 mostró que 330 casos de adultos, con una edad media de 50.1 años, fueron diagnosticados durante la hospitalización en 1 año^[5]. De manera similar, un meta-análisis de 2014 de 775 casos internacionales realizado por *Ramos-Casals et al.* ^[1], calculó una edad media al diagnóstico de 49 años. En ambos estudios, la población de la muestra era predominantemente masculina contando por más del 60% de los casos^[5], destacando que las mujeres comprendían el 70 % del subconjunto cuando el SHF es asociada a enfermedades autoinmunes.

Un estudio retrospectivo de 86 pacientes adultos con SHF demostró una mediana de supervivencia de 144 días; 29 pacientes (33.7%) sobrevivieron al menos 1 año, y solo 2 fallecieron, ambos por recaída de la enfermedad^[6]. Por lo tanto, se puede concluir que un importante porcentaje de pacientes que sobrevive, vuelve a presentar una recaída la cual es potencialmente mortal.

La frecuencia en México es desconocida, no existen datos epidemiológicos de su prevalencia o mortalidad, solo reportes de casos aislados, favoreciendo su poco reconocimiento y retraso en el diagnóstico. Por lo cual, es imperativo realizar un estudio pionero en nuestro país, reportando la etiología, características clínicas, los factores pronósticos, y consiguiente supervivencia.

Clínicamente, el SHF presenta un reto diagnóstico ya que no existe una manifestación clínica patognomónica, y los hallazgos en los laboratorios a menudo son inespecíficos, dentro de estos los más frecuentes son fiebre, organomegalias (incluidas linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia), daño hepático, coagulopatía de consumo, hipertrigliceridemia, citopenias, disfunción neurológica, anomalías dermatológicas y elevaciones marcadas de los reactantes de fase aguda (en particular, ferritina sérica) [7].

Si no se trata, la respuesta inflamatoria desregulada provoca falla multiorgánica con neutropenia grave, y los pacientes a menudo mueren a causa de infecciones bacterianas o fúngicas, es por esto, que conlleva una alta morbilidad y mortalidad. La supervivencia a largo plazo en 1983 se estimó en un 4%, y la mediana de supervivencia sin tratamiento se estima en < 2 meses [8].

Previo al año 1994, la supervivencia de los pacientes diagnosticados con SHF era menor al 10%, incluso llegando a mortalidad del 100% [9]; sin embargo, en 1994 se creó el primer protocolo de tratamiento inmunoquimioterapéutico (protocolo HLH-94), con el cual la supervivencia general a los 5 años fue del 54%, y el 94 % de las muertes ocurrieron en las primeras 8 semanas en pacientes con enfermedad no controlada [10], pero este protocolo fue desarrollado solo en población pediátrica.

El SHF, se reconoció por primera vez como un trastorno inmunitario hereditario en 1952 como "reticulosis hemofagocítica familiar" en hermanos que presentaban fiebre, citopenias, hepatoesplenomegalia y coagulopatía en la primera infancia [11]. Curiosamente, se administró una prueba de hormona adrenocorticotrópica al segundo niño, con alguna mejoría clínica temporal. Ella sobrevivió 94 días después de los primeros síntomas, mientras que su hermano sobrevivió solo 21 días. Se observó hemofagocitosis en los ganglios linfáticos y el bazo en las autopsias de ambos niños. Estos casos iniciales son

clásicos para la HLH hereditaria, en la que un bebé o niño pequeño previamente sano presenta síntomas inespecíficos de inflamación, y luego se enferma rápidamente de gravedad con insuficiencia orgánica multisistémica.

En el SHF tanto en su forma primaria (genética), o secundaria (reactiva), el principal mecanismo fisiopatológico principal se centra en un defecto en la citotoxicidad mediada por gránulos, el cual es importante para matar otras células y restringir su actividad. Además, el sistema de las perforinas y el ligando FAS, juegan un papel en el mantenimiento de las células dendríticas, restringiendo así la activación de los Linfocitos T y su consiguiente presentación de antígenos. Y lo que acontece en el SHF, es una presentación de antígenos incrementada con estimulación repetida dependiente del IFN- γ , y de los receptores tipo Toll (TLR) condicionando una activación descontrolada de las células presentadoras de antígenos (macrófagos e histiocitos). Esta activación produce una respuesta inflamatoria exagerada con hipersecreción de citocinas proinflamatorias, entre ellas IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 e IL-18, condicionando una “tormenta de citocinas”, y acumulación significativa de linfocitos T CD8+ activados e histiocitos en la médula ósea (MO), y los tejidos linfoides ^[12-13]. La tormenta de citocinas resultante de la acumulación de células inmunitarias activadas provoca fiebre, hepatoesplenomegalia, deterioro de la función hepática y finalmente falla orgánica múltiple con alta mortalidad.

El SHF es una entidad poco reconocida o reconocida de manera muy tardía, al menos en parte, a la naturaleza variable de los síntomas de presentación y la falta de criterios de diagnóstico validados en adultos. El reconocimiento y el tratamiento tempranos mejoran los resultados.

Causas

Tradicionalmente, la HLH secundaria se ha subclasificado de acuerdo al detonante principal: infecciosas, inmunológicas y neoplásicas, sin embargo, existen reportes de una superposición de dos o más causas en un tercio de los casos notificados en adultos.^[1]

Dentro de las causas infecciosas, la etiología viral es la predominante, ya sea como infección primaria en individuos previamente sanos o como reactivación en individuos inmunosuprimidos. Los herpes virus (VH) corresponden al 62% de las causas virales, y a su vez, el 43% de esos casos son debido al virus de Epstein Barr (VH-4), y el 9% a citomegalovirus (CMV) ^[1]. Dentro de las causas bacterianas, (9%) los principales microorganismos que han sido implicados son *Mycobacterium tuberculosis* (38%), particularmente cuando eran presentaciones extrapulmonares y en sujetos con comorbilidades ^[14]. Otros microorganismos reportados son *Rickettsia spp*, *Staphylococcus spp* y *Escherichia coli*. Las etiologías parasitarias y micóticas son reportadas con menos frecuencia, pero prevalecen *Histoplasma capsulatum*, Leishmania, plasmodium y toxoplasma ^[15]. Dentro de las causas neoplásicas, el 20% corresponde a cánceres hematológicos, principalmente linfoma, con algunos de células B (forma intravascular sin adenopatías periféricas), y el linfoma de células T (NK de línea media o paniculítico) ^[16], también se han reportado casos en neoplasias sólidas no hematológicas, pero en menor cuantía, todo esto relacionado a la secreción excesiva de citocinas por parte de las células tumorales. Otro factor importante es la asociación con la quimioterapia intensiva, la cual predispone a inmunosupresión con consiguiente sobreinfección, por ejemplo, con EBV y la enfermedad multicéntrica de Castleman, y/o VHS-8. El tercer grupo, corresponde a más de 30 enfermedades autoinmunes sistémicas que pueden desencadenar el SHF, con dos principales representantes: lupus eritematoso sistémico (LES), y la enfermedad de Still del

adulto^[1].

La HLH secundaria, especialmente la relacionada con infecciones, cumple casi por completo con la definición de sepsis, como un síndrome inflamatorio anormal debido a una infección y que conduce a una disfunción orgánica como resultado de una "tormenta de citoquinas". Distinguir los dos síndromes es un desafío, pero es extremadamente importante realizarlo, porque los pacientes con síndrome de HLH requieren inmunosupresión agresiva.

Fisiopatología y manifestaciones clínicas

El SHF resulta de la sobreactivación del sistema inmunológico, condicionando un estado hiperactivo, patológico e ineficaz provocando daños sistémicos. Normalmente las células NK son las iniciadoras de la respuesta citotóxica, y en el SHF éstas sobreactivan a los macrófagos, y a los linfocitos T citotóxicos CD8+^[17].

Los macrófagos, son sobreestimulados por la proliferación de linfocitos T (policlonales en infecciones virales y bacterianas, y monoclonales en etiologías tumorales) que secretan citocinas, entre ellas, factores estimulantes de colonias de macrófagos, dicha activación se hace de forma descontrolada, condicionando la liberación de nuevas citocinas e incremento en su actividad fagocítica, por lo que fagocitan a los mismos leucocitos, eritrocitos y plaquetas dando lugar a pancitopenia ^[18]. Las interleucinas secretadas son las responsables de las manifestaciones sistémicas, las cuales se presentan generalmente de manera aguda o subaguda (1 a 4 semanas).

Las manifestaciones clínicas más frecuente son:

- *Fiebre*: En respuesta a los altos niveles séricos de IL-1 y TNF α .^[18] Es el primero de los 8 criterios clínicos/bioquímicos según el HLH-2004, ya que se presenta en más del 90%

de los casos. [1]

- *Hepato-esplenomegalia y adenomegalias*: Resultado directo de la infiltración por los linfocitos y macrófagos. La esplenomegalia es la más común, ocurre en 86% de los casos en comparación a la hepatomegalia que se identifica en el 61%^[4]. Las adenomegalias están presentes en uno de cada tres sujetos.
- *Citopenias*: Debido a la fagocitosis directa de los macrófagos hacia las tres líneas celulares, además a las altas concentraciones del factor de necrosis tumoral (TNF α), interferón γ (IFN γ) e IL-2. Generalmente se afectan dos o más líneas celulares (Hemoglobina <9 g/dL, plaquetas <100 x 10³/dL o neutrófilos <1000/dL). De acuerdo a la literatura, el 50-70% presentan anemia y más del 60% se presentan con trombocitopenia y el 7% con leucopenia desde su ingreso. [19]
- *Hipertrigliceridemia*: Los altos niveles de TNF α e IL-1, inducen la disminución en la actividad de la enzima lipoproteína lipasa y se observa en el 68% de los casos. [13, 20] Sin embargo, hay que tomar en cuenta que los niveles séricos de triglicéridos pueden elevarse como reactantes de fase aguda en procesos inflamatorios agudos/crónicos y no solo en el síndrome hemofagocítico.
- *Hiperferritinemia*. Normalmente, los macrófagos con el mayor reservorio de ferritina en el organismo, y en el SHF existe un estado de hiperactivación macrofágica condicionando su liberación. La ferritina se acumula durante el proceso antiinflamatorio de eliminación del grupo hemo por parte de los macrófagos a través del receptor CD163 [21]. Además, existe inducción de la síntesis de ferritina en los hepatocitos como componente de la reacción de fase aguda, niveles >10 000 ug/L han demostrado ser 90% sensibles y 96% específicos [3], respecto a valores normales (10 – 250 ug/L) [22].
- *Coagulopatía*: Es una característica con alta mortalidad. Los macrófagos secretan

activadores del plasminógeno y aceleran la conversión del plasminógeno en plasmina, degradando posteriormente el fibrinógeno, característica del síndrome hemofagocítico [13], donde uno de los criterios del Hscore es fibrinógeno <250 mg/dL que otorga 30 puntos a favor del diagnóstico de SHF. Los productos de degradación de fibrina pueden ser fagocitados por los macrófagos y al estar hiperactivos éstos últimos se incrementa la fibrinólisis, expresándose bioquímicamente como elevación en los niveles séricos de Dímero D, disminución del fibrinógeno y prolongación de tiempos de coagulación [23-24]. La presentación con coagulación intravascular diseminada ocurre en un tercio de los casos (31%) [4].

- *Elevación de transaminasas y billirrubina:* El 60% de los pacientes tienen alteradas las pruebas de funcionamiento hepático, incluso pueden presentar encefalopatía, ascitis, enfermedad veno-oclusiva y ruptura esplénica no traumática [1,25,26]. Y esto se debe a la infiltración de histiocitos, con o sin hemofagocitosis en los sinusoides hepáticos y trayectos portales. Se observa además, elevación de fosfatasa alcalina (FA) y gammaglutaryl transpeptidasa (GGT), en ausencia de lesiones en los conductos y conductillos biliares, debiéndose a disfunción hepatocelular por la liberación de citocinas de parte de los macrófagos localizados en el sistema reticuloendotelial hepático, estas citocinas (IL-1b y IL-6) ocasionan alteración de los transportadores de sales biliares y Na/K ATPasa, responsables del metabolismo de la bilirrubina. Además, la colestasis inexplicable es inducida por TNF- α , ya que este factor inhibe la captación de taurocolato, el cual forma parte de un cotransportador esencial para la excreción canalicular de los componentes biliares, se ha demostrado además que el anticuerpo antiTNF α previene la colestasis inducida por endotoxinas [27].
- *Aspirado de médula ósea (AMO):* En la mayoría de los casos, no se observa

hemofagocitosis en el aspirado inicial de médula ósea y solo pueden estar presentes un aumento de monocitos y células monohistiocíticas. Por lo que, si el primer AMO resulta negativo, es posible que sea necesario repetirlo. Puede ser útil una tinción inmunohistoquímica para CD163 (el cual es un receptor para los complejos hemoglobina-haptoglobina), ya que la regulación al alza de este receptor facilita la hemofagocitosis. Sin embargo, la mayoría de series clínicas en adultos concluyen que se requiere que más del 2-3% de los macrófagos muestren signos de hemofagocitosis, con una media de 6 histiocitos por cada 500 células nucleadas^[28].

- *Alteraciones neurológicas:* Presentes en una de cada cuatro casos, con presentaciones heterogéneas (crisis epilépticas, coma, meningitis, encefalomiелitis, síndrome del seno cavernoso o hemorragia cerebral) ^[29]. Algunos pacientes, pueden mostrar cambios psiquiátricos, incluidos trastornos del estado de ánimo, delirio o psicosis ^[30]. También hay reportes de síndrome de Guillain-Barré o cauda equina.
- *Alteraciones renales:* Insuficiencia renal (88%) o síndrome nefrótico (38%); la biopsia renal revela principalmente glomerulopatía colapsante (38%), y microangiopatía trombótica (23%), requiriéndose hemodiálisis en la mitad de los casos, postulándose que la activación anormal de las células T y/o los altos niveles de citoquinas proinflamatorias durante podrían causar lesiones en los podocitos directamente ^[31].

Criterios diagnósticos

En 1991 la Sociedad Internacional de Histiocitosis publicó una serie de 6 criterios diagnósticos que se debían cumplir para confirmar el cuadro ^[32], fueron revisados en el 2004, y se agregaron 3 criterios adicionales con el objetivo de estandarizar el diagnóstico y no subestimar la enfermedad^[33]. El diagnóstico de SHF se establece si:

- A. Diagnóstico molecular en genes causantes de HLH o al menos un hermano afectado
- o
- B. Si se cumplen al menos 5 de los siguientes 8 criterios:
- Fiebre $>38.5^{\circ}\text{C}$
 - Citopenias que afectan al menos 2 de las 3 líneas celulares:
 - a) Hemoglobina $<9\text{g/dL}$
 - b) Plaquetas $<100\ 000\ \text{mm}^3/\text{mL}$
 - c) Neutrófilos $<1\ 000\ \text{mm}^3/\text{mL}$
 - Hipertrigliceridemia en ayuno $> 265\ \text{mg/dL}$ y/o hipofibrinogenemia $<150\ \text{mg/dL}$
 - Esplenomegalia
 - Ferritina $>500\ \text{ng/mL}$
 - Receptor soluble de IL-2 (sCD25) $> 2400\ \mu\text{mL}$
 - Actividad baja o ausente de las células NK (de acuerdo al laboratorio de referencia)
 - Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos

Sin embargo, la linfohistiocitosis hemofagocítica corresponde a un espectro continuo que evoluciona con rapidez, por lo cual se han desarrollado otras herramientas para su detección oportuna, el más ampliamente utilizado es el Hscore, el cual corresponde a un esquema de estratificación de riesgo que, en lugar de ser puramente dicotómico, como los criterios diagnósticos HLH-2004, produce una puntuación de riesgo continua que se traduce solo en una probabilidad que va desde 0% a $>99\%$ ^[34]. Utiliza 3 variables clínicas (inmunosupresión de base, fiebre alta, organomegalia), 5 variables bioquímicas (triglicéridos, ferritina, transaminasas séricas, fibrinógeno, presencia de citopenias) y una citológica (hallazgos de hemofagocitosis en la médula ósea). Con esto, la probabilidad $<1\%$

corresponde a una puntuación menor de 90, y una probabilidad >99% corresponde a ≥ 250 puntos. Un valor de corte de 169 corresponde a una sensibilidad del 93% y especificidad de 86% para el diagnóstico de SHF^[35].

Entonces, ¿Cómo decidir entre aplicar Hscore o los criterios diagnósticos HLH? Un grupo belga abordó este tema en detalle, encontrando que al inicio de la enfermedad el HScore es más eficaz que los criterios HLH-2004 con una sensibilidad y especificidad diagnósticas del 90 y 79% para adultos, sin embargo el desempeño de HScore cayó a niveles similares a los criterios HLH-2004, con un 73% de precisión una vez que la condición clínica del paciente empeora ^[36].

Tratamiento

El tratamiento del SHF depende de la causa desencadenante, sin embargo, existen pilares generales que corresponden a suprimir el proceso inflamatorio desencadenante y disminuir los linfocitos citotóxicos y macrófagos activados, para lo cual, la terapia inicial corresponde a inmunosupresores y/o quimioterapéuticos. No existe un consenso o nivel de evidencia IA para el tratamiento del SHF secundario en adultos. Las medidas de soporte son esenciales como pilar del tratamiento ya que se trata de una afección sistémica con falla multiorgánica. Por lo que el orden del tratamiento debe ser el siguiente^[1,36]:

1. Medidas de soporte.
2. Eliminación del factor desencadenante.
3. Supresión de la respuesta inflamatoria.

Medidas de soporte:

Similares a los tratamientos de mantenimiento otorgados en pacientes con falla

multiorgánica por respuesta inflamatoria sistémica, con énfasis en apoyo transfusional por la coagulopatía y trombocitopenia (aféresis plaquetarias, plasma fresco congelado, factor VII activado), que ponen en alto riesgo de sangrado, además de factores de crecimiento (factor estimulante de colonias de granulocitos) por la neutropenia^[9].

Eliminación del factor desencadenante:

Tratamientos directos contra la etiología específica, el cual debe ser buscado de forma exhaustiva para abortar la respuesta inicial y frenar el proceso inflamatorio. En una revisión de casos de SHF secundario a tuberculosis, el tratamiento antifímico (solo o en combinación con inmunomoduladores) condicionó una supervivencia del 60-78% de los pacientes, en comparación a los que no fueron tratados. ^[37]

Supresión de la respuesta inflamatoria:

El protocolo HLH-94 fue el primer ensayo clínico internacional realizado para estandarizar el tratamiento del síndrome hemofagocítico, y estaba basado en una terapia citotóxica/mielosupresiva, no obstante, incluyó solo población pediátrica (249 niños menores de 16 años), y fueron tratados con un curso terapéutico inicial de etopósido de 8 semanas de duración (150 mg/m² dos veces por semana durante dos semanas y luego semanalmente) más dexametasona (dosis inicial de 10 mg/m², que se redujo lentamente durante el curso inicial de 8 semanas) de tratamiento^[32]. Después de la terapia inicial de 8 semanas, los niños con enfermedad familiar conocida o enfermedad no familiar persistente recibieron terapia de continuación como puente al trasplante de células hematopoyéticas alogénico. La terapia de continuación consistió en ciclosporina A, dexametasona y etopósido, con metotrexato intratecal administrado en el caso de síntomas neurológicos progresivos, o LCR persistentemente anormal.

Posteriormente, el protocolo HLH-2004 fue el segundo ensayo clínico internacional sucesor del HLH-94, que pauta el tratamiento actual y sigue vigente^[33]. Figura 1^[9].

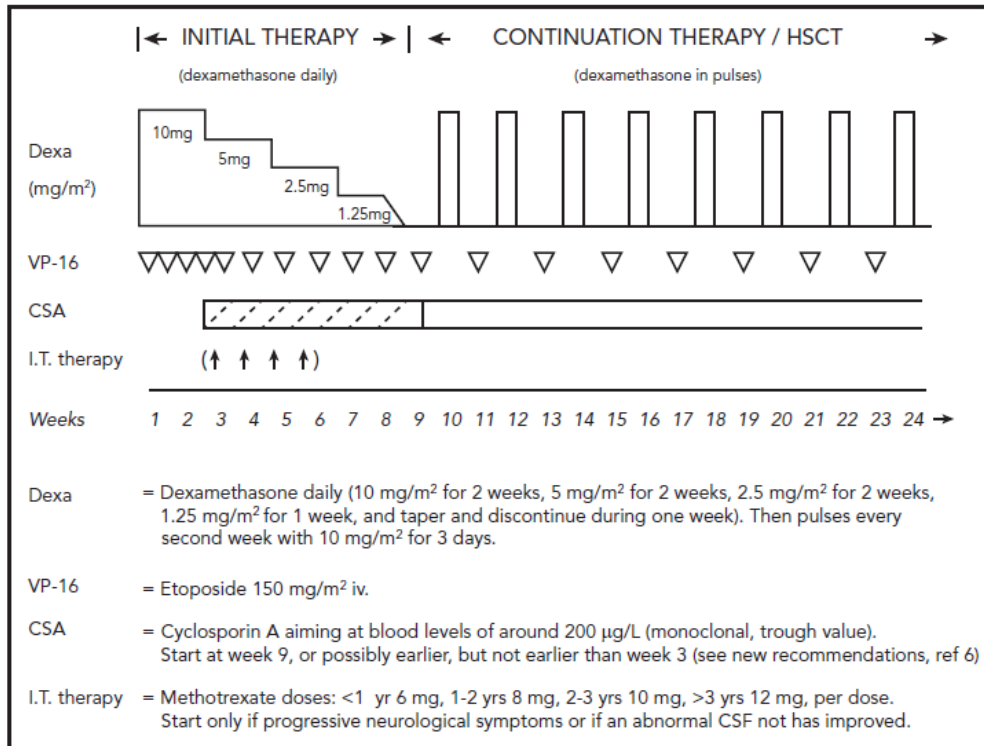


Figura 1. Esquema de tratamiento inicial según el protocolo HLH-2004.

- Los glucocorticoides son los fármacos predominantemente incluidos, independientemente del factor etiológico, ya que atenúan la respuesta de citocinas e inhiben la diferenciación de células dendríticas, además de poseer efectos citotóxicos en los linfocitos. La dexametasona es el medicamento preferido, ya que incluso cuando hay involucro del SNC (sistema nervioso central) este atraviesa con mayor facilidad la barrera hematoencefálica en comparación con la prednisona o prednisolona, por lo que fue introducido como parte del protocolo HLH-1994 y 2004. Sin embargo, se ha reportado el uso de pulsos de metilprednisolona en pacientes con etiología autoinmune/reumatológica^[30].

- La ciclosporina es utilizada tanto en pacientes pediátricos como adultos, por tener un efecto directo sobre la activación de los linfocitos T citotóxicos, y en la función de los macrófagos, este fármaco, forma parte del esquema de inducción de respuesta en el protocolo HLH-2004, asociándose con una tasa de supervivencia del 76%, sin embargo, puede incrementar el riesgo de toxicidad en el SNC, especialmente cuando existe daño hepático o renal por la misma falla multiorgánica propia del SHG. [38]
- La introducción del etopósido, se asoció con mayor supervivencia en pacientes con etiologías neoplásicas (71-75%) en comparación a aquellos con causa autoinmune (57%). Este fármaco, induce la apoptosis en los linfocitos así como en las células presentadoras de antígenos. Debido a que la tasa de mortalidad es 14 veces mayor en niños con SHF secundario a infección por virus de Epstein barr (VEB) que no reciben etopósido dentro de las primeras 4 semanas de diagnóstico, se ha sugerido que puede ser una opción viable en pacientes adultos con enfermedad severa o refractaria secundaria a VEB^[39].
- La inmunoglobulina intravenosa ha sido reportada en series de casos con resultados prometedores, debido a su potencial antiinflamatorio al inhibir la activación del complemento, bloquear los fragmentos Fc de anticuerpos y los receptores Fc de macrófagos, además de neutralizar las citoquinas^[40], encontrando una tasa de supervivencia de 59-75%, principalmente cuando es administrada 2 días antes del máximo valor de ferritina sérica^[40-41].
- El uso de tratamientos biológicos (rituximab, infliximab, etarnecept, anakinra, tocilizumab, belimumab) en adultos con SHF que no responden a ciclosporina, etopósido, y/o inmunoglobulina intravenosa se ha reportado^[42].

Mortalidad

Previo a la era de los protocolos de tratamiento actuales, la supervivencia nula ^[43]. Sin embargo, posterior a la introducción del esquema HLH-94, se observaron resultados a largo plazo con una supervivencia a 5 años del 54% ±6% con una media de seguimiento de 6.2 años, pero el 29% de los pacientes fallecieron antes de recibir el trasplante hematopoyético de células madres^[10].

A pesar de los avances en las estrategias de tratamiento, el pronóstico en la HLH del adulto sigue siendo malo^[44] con una mortalidad del 50 al 60% tanto de adultos como pediátrica ^[45-46]. Los factores de riesgo asociados incluyen la edad y gravedad de la insuficiencia orgánica evaluada por la puntuación SOFA ^[46-47]. El empeoramiento de la insuficiencia orgánica previo al diagnóstico de HLH condicionaba un peor pronóstico, por lo que es imperioso una detección oportuna.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen escasos registros internacionales sobre la frecuencia del síndrome hemofagocítico, algunos estiman una incidencia de 1 a 10 casos por 1 000 000 personas, en países como Estados Unidos, Suecia e Italia y en población pediátrica. En población adulta solo se cuenta con un registro nacional Japonés que reporta una incidencia de 1 caso por cada 800 000 personas por año, sin embargo se trata de un estudio mixto que incluyó a niños y adultos. En América Latina los datos epidemiológicos respecto al SHF secundario en adultos, son muy limitados o nulos, por lo que la poca existencia de datos epidemiológicos, clínicos y bioquímicos retrasan el diagnóstico oportuno con las consecuencias sobre el pronóstico, por lo que es de suma importancia conocer la prevalencia real en nuestra población, sus características demográficas y etiologías más frecuentes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características demográficas, clínicas, bioquímicas y etiologías en los pacientes adultos con síndrome hemofagocítico en un hospital de tercer nivel en México?

JUSTIFICACIÓN

Existe una ausencia de registros nacionales y estudios descriptivos de las características clínicas y bioquímicas del SHF secundario en adultos en nuestro país, por lo que el desconocimiento de estas variables retrasa el diagnóstico oportuno con su consiguiente retraso en el tratamiento, incrementando así su mortalidad, de tal manera que este estudio permitirá conocer las características de ésta enfermedad en nuestro contexto, los rango de edad de presentación, etiologías más frecuentes, patrón bioquímico inicial y supervivencia con el fin de crear estrategias diagnósticas más tempranas que permitan limitar o disminuir la morbilidad y mortalidad de la población.

OBJETIVOS

Objetivo general:

1. Determinar las características clínicas y bioquímicas de presentación inicial, así como la etiología más frecuente de los pacientes con diagnóstico de síndrome hemofagocítico atendidos en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI desde Enero 2012 hasta Mayo 2022.

Objetivos específicos

2. Describir la mortalidad y días de supervivencia por subgrupos etiológicos de los pacientes con diagnóstico de síndrome hemofagocítico atendidos en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI desde Enero 2012 hasta Mayo 2022.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo con todos los sujetos con diagnóstico de síndrome hemofagocítico en un centro hospitalario de tercer nivel en los últimos 10 años.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes mayores de 18 años atendidos por el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de síndrome hemofagocítico de acuerdo a los criterios HLH-2004.

Para documentar los casos, se buscó en la base de datos electrónica y física de censos del servicio de Medicina Interna del HE CMN Siglo XXI con los diagnósticos de síndrome hemofagocítico y/o linfocitosis hemofagocítica, además de la base de datos de reportes histopatológicos con el diagnóstico y/o descripción de “hemofagocitosis” del servicio de Patología del HE CMN Siglo XXI.

El estudio se realizó:

- *Tiempo:* del 01 de enero de 2012 al 01 de mayo de 2022
- *Lugar:* Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- *Persona:* en pacientes con diagnóstico de síndrome hemofagocítico atendidos por el servicio de Medicina Interna HE CMN Siglo XXI

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes mayores de 18 años que cumplieron con los criterios diagnósticos de síndrome hemofagocítico descritos por la Sociedad Internacional de Histiocitosis del 2004. Dado que el Hospital de Especialidades no cuenta con la determinación sérica de actividad de células NK ni niveles séricos del receptor soluble CD-25, se consideró para el diagnóstico si cumplían 5 de los 6 criterios restantes:

- Fiebre $>38.5^{\circ}\text{C}$
- Citopenias que afectan al menos 2 de las 3 líneas celulares:
 - a) Hemoglobina $<9\text{g/dL}$
 - b) Plaquetas $<100\ 000\ \text{mm}^3/\text{mL}$
 - c) Neutrófilos $<1\ 000\ \text{mm}^3/\text{mL}$
- Hipertrigliceridemia en ayuno $> 265\ \text{mg/dL}$ y/o hipofibrinogenemia $<150\ \text{mg/dL}$
- Esplenomegalia
- Ferritina $>500\ \text{ng/mL}$
- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos

2. Pacientes con expediente clínico completo físico y/o electrónico que tuvieron los datos necesarios para la investigación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con síndrome hemofagocítico primario o causa hereditaria confirmada.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes con expedientes clínicos incompletos que no fueran susceptibles de análisis.

TAMAÑO DE MUESTRA

Al considerarse el síndrome hemofagocítico una enfermedad rara y de poca prevalencia, se tomaron todos los pacientes que cumplan con los requisitos diagnósticos descritos por la Sociedad Internacional de Histiocitosis del 2004 y los criterios de inclusión previamente descritos en la temporalidad ya definida.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES GENERALES				
Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo en años a partir del nacimiento de una persona hasta la fecha que aparece en la nota de ingreso	Tiempo en años a partir del nacimiento	Años
Género	Cualitativa Nominal Dicotómica	Clasificación biológica de los caracteres sexuales con los que nace un individuo	Masculino o femenino	0=hombre 1= mujer
Supervivencia	Cuantitativa, continua, de razón	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte o la última consulta de seguimiento	Tiempo expresado en días a partir del diagnóstico	Valor numérico

VARIABLES CLÍNICAS				
Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición
Fiebre	Cualitativa, nominal, dicotómica	Elevación de la temperatura corporal mayor a 38.3°C	Obtenida del expediente clínico a partir del registro corporal con termómetro	0 = No 1 = Si
Hepatomegalia	Cualitativa, nominal, dicotómica	Crecimiento del hígado > 12.5 cm en eje craneocaudal o eje transversal >23 cm	Obtenida mediante reporte imagenológico de USG o TAC del sistema XERO viewer	0= No 1 = Si
Esplenomegalia	Cualitativa, nominal, dicotómica	Crecimiento del bazo > 14 cm	Obtenido mediante reporte imagenológico de USG o TAC del sistema XERO viewer	0= No 1 = Si
Adenomegalia	Cualitativa, nominal, dicotómica	Crecimiento ganglionar >1 cm	Obtenido mediante exploración física en expediente o reporte imagenológico de USG o TAC del sistema XERO viewer	0= No 1 = Si
Etiología	Cualitativa, nominal	Causa de un síndrome o un cuadro establecido	Obtenida del expediente clínico	Infecciosa, neoplásica, reumatológica, otra

VARIABLES BIOQUÍMICAS				
Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición
Anemia	Cuantitativa, continua, de razón	Concentración anormalmente baja de hemoglobina en la sangre	Obtenida de registro de estudios de laboratorio	Hemoglobina <12 g/dL
Trombocitopenia	Cuantitativa, continua, de razón	Concentración anormalmente baja de plaquetas en la sangre	Obtenida de registro de estudios de laboratorio	Plaquetas < 150 000
Pancitopenia	Cualitativa, nominal, dicotómica	Concentración anormalmente baja de plaquetas (<150 000) + hemoglobina (<12 g/dL) + leucocitos (<4 500) y/o neutrófilos (< 1 500)	Obtenida de registro de estudios de laboratorio	0= No 1 = Si
Ferritina	Cuantitativa, continua, de razón	Proteína plasmática que permite almacenar y regular los niveles de hierro en el cuerpo	Obtenida de registro de estudios de laboratorio	Valor numérico
Triglicéridos	Cualitativa, continua, de razón	Lípido formada por 3 moléculas de ácidos grasos y una molécula de glicerol	Obtenida de registro de estudios de laboratorio	Valor numérico
Fibrinógeno	Cualitativa, continua, de razón	Glucoproteína plasmática sintetizada en el hígado, componente estructural mayor del coágulo sanguíneo	Obtenida de registro de estudios de laboratorio	Valor numérico
AST (Aspartato aminotransferasa)	Cualitativa, continua, de razón	Enzima localizada principalmente en hígado, músculo, riñón y cerebro que se eleva ante el daño tisular	Obtenida de registro de estudios de laboratorio	Valor numérico
LDH (Lactado deshidrogenasa)	Cualitativa, continua, de razón	Enzima catalizadora que interviene en la obtención de energía, que se eleva ante el daño tisular	Obtenida de registro de estudios de laboratorio	Valor numérico

PROCEDIMIENTO GENERAL

- 1.** Revisión de la base electrónica y física de los censos del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, con los diagnósticos de síndrome hemofagocítico y/o linfocitosis hemofagocítica, además de la base de datos de reportes histopatológicos con el diagnóstico y/o descripción de “hemofagocitosis” del servicio de Patología del HE CMN Siglo XXI dentro del periodo de enero de 2012 a mayo de 2022, con lo que se captó a todos los potenciales sujetos a incluir.
- 2.** Codificación y elaboración de base de datos de Microsoft Excel de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, para posteriormente ingresarlos en el programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Science) Statistics 26 para su análisis.
- 3.** Elaboración de resultados, con posterior discusión con base en lo reportado en la bibliografía.
- 4.** Presentación de la investigación completa y resultados ante el comité tutorial.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las características de los pacientes se sintetizaron de acuerdo a su categoría, las variables cualitativas se reportaron como frecuencias simples y porcentajes, mientras que las cuantitativas con medidas de tendencia central (mediana) y dispersión (Rango intercuartílico) dado que no se consiguió distribución normal, misma que se determinó mediante la prueba de normalidad Shapiro-Wilk para muestras menores a 30 sujetos.

Para demostrar diferencias entre variables categóricas de libre distribución se utilizó la prueba exacta de Fisher y para las variables cuantitativas la U de Mann-Whitney.

El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier, definido por el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte o la última consulta de seguimiento, además de la prueba Log-rank para comparar curvas de supervivencia entre los grupos. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si el valor de p fue <0.05 , todo esto se realizó utilizando el programa IBM SPSS Statistics 26.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto se conformó de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la 64a Asamblea General de la Asociación Médica Mundial del año 2013, además de códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, título segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, capítulo I, artículo 16 durante este estudio se protegerá la privacidad del individuo sujeto a investigación. De acuerdo con el Artículo 17, fracción I, se considera a esta investigación como “sin riesgo”, debido a que los datos de interés se obtuvieron mediante lo constatado en el expediente clínico, por lo que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables de los sujetos.

Esta investigación y todos sus procedimientos de estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevaron a cabo en plena conformidad con los principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) y se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont; donde el investigador garantiza que:

- a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
- b. El protocolo fue sometido a evaluación por el comité de Investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, y se ajustó a las recomendaciones de la Coordinación Local de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

- c. Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico, y no se registrarán datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, no se requirió carta de consentimiento informado, la exención de la misma se otorgó expresamente por el comité de ética.
- d. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo competente y certificado en su especialidad.
- e. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas, y no se obtuvo ningún beneficio para los participantes. El mayor beneficio fue de aspecto científico.

RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS

Para la realización de este estudio se necesitaron los siguientes recursos humanos:

- Investigador principal y asesor metodológico: Dr. Paolo Alberti Minutti
- Investigadores asociados: Dr. José Malagón Rangel / Dr. Juan Carlos Anda Garay
- Investigador asociado: Dra. Michelle Julissa Heredia Gutierrez. Médico residente de 4to año de la especialidad de Medicina Interna, encargada de la recolección, almacenamiento, análisis e interpretación de los datos.

Para la realización de este estudio se necesitaron los siguientes recursos físicos:

- Expedientes clínicos en su forma física y electrónica
- Sistema informático de captura y análisis de datos (Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26)
- Sistema informático de escritura (Microsoft Word, Adobe Acrobat PDF)
- Computadora

Cualquier recurso financiero que fue necesitado para la realización de este estudio fue cubierto en su totalidad por los investigadores.

RESULTADOS

Se encontraron 26 pacientes con síndrome hemofagocítico diagnosticados en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI, sin embargo 6 pacientes se excluyeron por expediente clínico ausente en el área de archivo clínico físico y/o electrónico, contemplándose sólo 20 sujetos.

Dentro de las variables demográficas destaca la predominancia de mujeres en el estudio (n 12, 60%) con una mediana de edad de 35 años (RIQ 22 a 56 años). En la tabla 1 se describen las características de la población y en la tabla 2 las características específicas por pacientes:

Tabla 1. Características de la población	
N (n,%)	20 (100)
Mujeres (n,%)	12 (60)
Edad (Md, RIQ)	35 (22-56)
Días a la Sospecha Diagnóstica (Md, RIQ)	1 (0 -5)
Días a la Confirmación Diagnóstica (Md, RIQ)	2 (1-4)
HSCORE Ingreso (Md, RIQ)	201 (156-220)
HSCORE Diagnóstico (Md, RIQ)	220 (243-273)
Características Clínicas (n,%)	
Fiebre	20 (100)
Adenomegalias	19 (95)
Hepato-Espleno	11 (55)
Esplenomegalia	5 (25)
Hepatomegalia	1 (5)
Características Bioquímicas	
Anemia (n,%)	18 (90)
Leucopenia (n,%)	13 (65)
Trombocitopenia (n,%)	19 (95)
Ferritina (Md, RIQ)	6,232 (3,119 - 18,730)
Triglicéridos (Md, RIQ)	272 (193 - 436)
Fibrinógeno (Md, RIQ)	245 (160 - 284)
AST (Md, RIQ)	55 (24-192)
DHL (Md, RIQ)	498 (274-1,107)
Etiologías (n,%)	
Infeciosas	11 (55)
Neoplásicas	8 (40)
Reumatológicas	1 (5)
Otras	2 (10)
Sobrevida (Md, RIQ)	41 (16 - 140)

Además, se objetivó una media de 1 día (RIQ 0-5 días) de retraso para la sospecha diagnóstica desde su ingreso, y un retraso de 2 días (RIQ 1-4 días) para confirmar el diagnóstico. Dentro de los resultados de las características bioquímicas, se realizó una descripción del puntaje del H score al inicio de 201 puntos (88-93% de probabilidad) con RIQ 156-220 y del puntaje del H score al momento de la confirmación diagnóstica en 220 puntos (93-96% de probabilidad) con RIQ 243-273.

Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes, se encontró de manera universal la presencia de fiebre $>38.5^{\circ}\text{C}$ (n=20) en el 100% de los pacientes, seguido por adenomegalias en el 95% de los casos (n=19). La presencia de hepatoesplenomegalia se presentó en 11 pacientes (55%) y fue más frecuente que la esplenomegalia sola (25%), la cual forma parte de los criterios diagnósticos HLH-2004. Solo un paciente (n=1) presentó hepatomegalia aislada.

Respecto a las alteraciones bioquímicas, en el rubro de las alteraciones hematológicas, el 50% de los pacientes (n=10) presentó pancitopenia, el 45% presentó bicitopenia, el 35% a expensas de anemia y trombocitopenia y el 10% leucopenia y trombocitopenia. De forma particular, la mayoría de los pacientes (n=19) correspondientes al 95% presentaron anemia, así mismo, solo el 10% presentó anemia severa grado IV (<6 g/dL) de acuerdo a la clasificación de la OMS, el 35% grado III (6-8 g/dL), 35% en grado II (8-10 g/dL) , y el 15% grado I (>10 g/dL). Y en 2 pacientes (10%) se objetivó hipofibrinogenemia (<150 mg/dL).

Por su parte, el 100% de los pacientes presentó hiperferritinemia >500 ng/mL, con una mediana de 6,232 ng/mL con RIQ de 15 a 9012 ng/mL, con una determinación sérica mínima de 580 ng/mL y una máxima de 49,025 ng/mL. Sin embargo, solo 8 pacientes (40%) presentaron hiperferritinemia extrema, la cual se define por un valor $>10,000$ ng/mL.

PACIENTE	SEXO	EDAD	SOSPECHA DIAS	CONFIRMACION DIAS	HSCORE AL INGRESO	HSCORE AL DIAGNOSTICO	FIEBRE	ORGANOMEGALIAS		CITOPENIAS			BIOQUÍMICAS				ETIOLOGIA	SUPERVIVENCIA	
								HEPATO/ESPLENO MEGALIA	ADENOMEGALIA	ANEMIA	LEUCOCITOS	PLAQUETAS	FERRITINA	TRIGLICERIDOS	FIBRINOGENO	AST			LDH
1	M	19	0	7	208	222	SI	ESPLENOMEGALIA	SI	7.8	3.5	135	11763	832	982	17	200	INFECCIOSA	35
2	M	30	0	0	212	212	SI	ESPLENOMEGALIA	SI	8.8	1.36	39	4415	316	703	47	263	INFECCIOSA	28
3	M	25	0	5	139	211	SI	HEPATOESPLENOMEGALIA	SI	7.9	6	37	1416	251	284	30	239	INFECCIOSA	14
4	F	22	1	1	173	252	SI	HEPATOESPLENOMEGALIA	SI	6.6	1.46	54	7028	188	280	20	345	NEOPLÁSICA	65
5	F	53	0	1	158	228	SI	HEPATOESPLENOMEGALIA	SI	8.5	5.48	15	5436	310	283	303	822	INFECCIOSA	47
6	F	52	4	1	168	273	SI	HEPATOESPLENOMEGALIA	SI	7.3	5.38	30	47863	169	238	566	938	NEOPLÁSICA	2
7	F	70	0	2	201	201	SI	NO	SI	10.1	6.61	75	2815	248	222	17	274	NEOPLÁSICA	0
8	M	47	0	2	142	222	SI	ESPLENOMEGALIA	SI	4.8	2.55	16	4217	213	280	29	278	INFECCIOSA	4
9	M	22	2	3	246	281	SI	HEPATOESPLENOMEGALIA	SI	7.4	7.32	31	21053	448	741	88	498	NEOPLÁSICA	557
10	F	57	4	0	222	301	SI	HEPATOESPLENOMEGALIA	SI	8	3.92	31	7132	294	160	139	307	REUMATOLÓGICA	28
11	M	19	0	2	143	243	SI	ESPLENOMEGALIA	SI	5.6	11.89	8	4033	168	245	42	730	OTRO	23
12	F	22	1	2	203	273	SI	HEPATOMEGALIA	SI	10.1	3.3	55	4167	400	217	65	1017	INFECCIOSA Y NEOPLÁSICA	246
13	F	33	5	0	155	219	SI	HEPATOESPLENOMEGALIA	0	12.5	3.33	219	21143	675	131	652	3190	DESCONOCIDA	943
14	M	57	4	0	185	245	SI	NO	SI	11	2.02	39	29430	208	155	210	971	INFECCIOSA	23
15	F	37	8	12	218	254	SI	HEPATOESPLENOMEGALIA	SI	7.4	2.09	54	10652	355	375	27	263	NEOPLÁSICA	14
16	F	32	5	3	268	303	SI	HEPATOESPLENOMEGALIA	SI	8.2	3.11	130	49025	448	156	247	2113	INFECCIOSA	150
17	F	25	33	42	238	238	SI	HEPATOESPLENOMEGALIA	SI	8.8	5.9	90	10325	243	188	97	1228	INFECCIOSA	54
18	M	63	-	-	-	-	SI	-	SI	9.1	3.2	55	2343	512	269	64	2387	NEOPLÁSICA	112
19	F	70	-	-	-	-	SI	-	SI	7	1.8	67	580	103	71	13		NEOPLÁSICA	58
20	F	53	-	-	-	-	SI	-	SI	9.3	2.4	1	2308	92		24	322	INFECCIOSA Y NEOPLÁSICA	66
MEDIA		40.4	3.9	4.9	192.9	245.8	20		19	8.3	4.1	59.1	12357.2	323.7	314.7	134.9	862.4		123.5
MEDIANA		35	1	2	201	243				8.1	3.32	46.5	6232	272.5	245	55.5	498		41
RIQ 1		22.75	0	0.5	156.5	220.5				7.33	2.17	30.25	3119.5	193	160	24.75	274		16.25
RIQ 3		56	4.5	4	220	273				9.25	5.8	73	18730.5	436	284	192.25	1017		100.5

Tabla 2. Características específicas de la población

Respecto a las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, la mayoría (60%) presentó elevación de enzimas hepáticas, con AST mayor a 34 mg/dL, el cual es el límite superior de referencia en este centro, y de ellos el 30% (n=6) la elevación corresponde a tres veces el límite superior normal, con una determinación mínima de 13 mg/dL y máxima de 652 mg/dL, con una mediana de 55.5 mg/dL y RIQ 24-192 mg/dL. Además el 90% (n=18) presentaron un patrón colestásico y el 10% (n=2) patrón mixto, de acuerdo a los valores de fosfatasa alcalina, ALT y GGT.

La hipertrigliceridemia (>264 mg/dL) se observó en el 55% de los casos (n=11), con una mediana 272 mg/dL(193 - 436), valor mínimo de 92 mg/dL y máximo de 832 mg/dL.

A nivel histopatológico, se demostró hemofagocitosis en 13 de 20 pacientes (65%). El sitio más frecuente donde se documentó fue en médula ósea en 12 pacientes (60%); en bazo se documentó en 1 paciente (5%). Mientras que en 7 pacientes (35%) el aspirado de médula ósea fue negativo para hemofagocitos.

La tabla 3 muestra la frecuencia de cada una de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de acuerdo a los criterios diagnósticos HLH-2004.

Manifestaciones clínicas-bioquímicas de acuerdo a los criterios HLH-2004	
Fiebre >38.5°C	N=20 (%) 20 (100%)
Citopenias	
Hemoglobina <9 g/dL	14 (70%)
Plaquetas <100 000	17 (85%)
Hipertrigliceridemia >265 mg/dL	11 (55%)
Hipofibrinogenemia <150 mg/dL	2 (10%)
Esplenomegalia	5 (25%)
Ferritina >500 ng/mL	20 (100%)
Hemofagocitosis	13 (65%)

Tabla 3. Manifestaciones clínicas y bioquímicas de acuerdo a los criterios HLH-2004.

De acuerdo a la etiología, la principal causa (40%) desencadenante del síndrome hemofagocítico fue infecciosa (N=8), seguida por un 35% de los casos por causa neoplásica (N=7). Sin embargo, también pacientes con una neoplasia de fondo que se añade un foco infeccioso severo se evidenciaron como causa desencadenante de este síndrome en el 10% de los casos. En un paciente no se encontró la causa a pesar de estudios de extensión exhaustivos, se clasificó como idiopático. La etiología reumatológica corresponde al 5% de los casos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico activo y artritis reumatoide. En la Gráfica 1 se observa la distribución de los casos de acuerdo a su etiología.

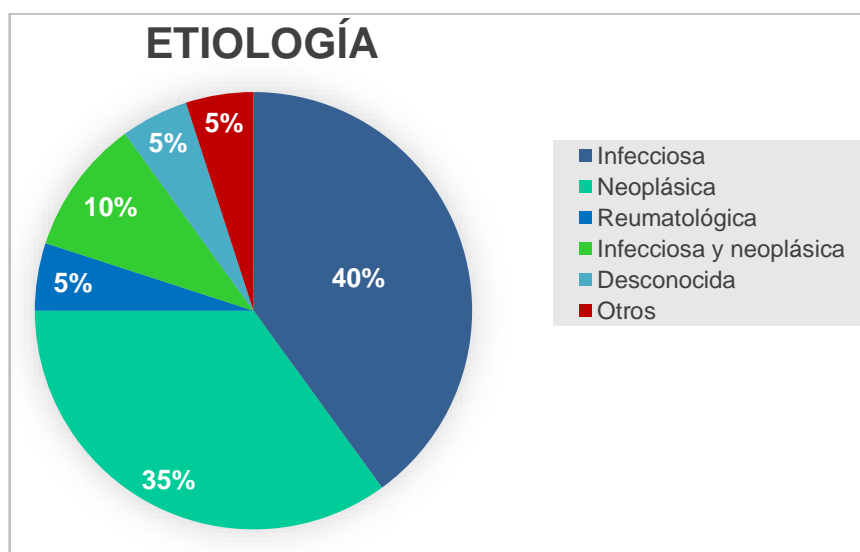


Gráfico 1. Distribución de los casos de acuerdo a su etiología.

En la tabla número 4, se anexa cada etiología específica desencadenante en la cual se observar que, dentro de la etiología infecciosa, el 50% (N=4) corresponde a causas bacterianas (y dentro de ellos 1 paciente con tuberculosis diseminada a nivel pulmonar e intestinal. El 25% a causas víricas (infección activa por virus de Epstein Barr) y el resto (25%) con causa micótica por histoplasmosis diseminada. Dos pacientes presentaron inmunosupresión de base por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+), al cual se agregó el factor infeccioso, el primer de estos pacientes presentó un linfoma cutáneo de

células T variedad paniculítico con infiltración a órbita bilateral con tuberculosis cutánea y neuroborreliosis por *Borrelia burgdorferi* y otro paciente con linfoma no Hodgkin hepatoesplénico al cual se le agrega esplenitis granulomatosa por *Histoplasma spp.*

Correspondiente al subgrupo de etiologías asociada a malignidad (35%), el 57% de los casos (n=4) es debido neoplasia hematológica de tipo linfoma, dentro de los cuales el 75% es secundario a variedad Hodgkin y 25% a linfoma no Hodgkin. Y el 43% se reporta dentro de las neoplasias de tipo sólido, en distintos orígenes; a nivel pulmonar, renal, vulvar y gástrico. En un paciente, a pesar de múltiples estudios de extensión, no se logró identificar la etiología desencadenante.

CAUSA	ETIOLOGÍA ESPECÍFICA
INFECCIOSA	Infección activa por virus de Epstein Barr
	Bacteremia por <i>Salmonella spp.</i>
	VIH con sarcoma de kaposi diseminado con sobreinfección en tejidos blandos en cultivo biopsia con <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Morganella morganii</i>
	Tuberculosis diseminada (pulmonar e intestinal) en 2da línea de tratamiento
	VIH C3 con Histoplasmosis diseminada e infección pulmonar por SARS COV2
	Histoplasmosis diseminada
	<i>Rickettsia rickettsii</i> en paciente con puerperio quirúrgico
NEOPLÁSICA	Infección activa por virus de Epstein Barr
	Adenocarcinoma pulmonar con actividad metastásica en pulmón contralateral
	VIH estadio C3 con falla virológica, tuberculosis pulmonar latente y linfoma Hodgkin celularidad mixta
	Linfoma Hodgkin predominio linfocítico
	Carcinoma renal de células claras
	Carcinoma epidermoide vulvar estadio IB con pénfigo vulgar paraneoplásico
	Linfoma de hodgkin clásico y lupus eritematoso sistémico sin datos de actividad
Adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal moderadamente diferenciado estadio IIIB (T4b, N3a, M0)	
INFECCIOSA Y NEOPLÁSICA	Linfoma cutáneo de células T paniculítico con infiltración orbitaria, TB cutánea y neuroborreliosis
	Linfoma no Hodgkin hepatoesplénico + esplenitis granulomatosa por <i>Histoplasma spp</i>
REUMATOLÓGICA	Lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide
OTROS	Síndrome de DRESS
DESCONOCIDA	A pesar de múltiples estudios exhaustivos, no se detectó la etiología desencadenante.

. Tabla 4. Etiología específica por grupo desencadenante

Análisis de mortalidad.

La supervivencia de los pacientes que formaron parte de este estudio se analizó mediante el método de Kaplan-Meier, reportando 15 pacientes fallecidos, 5 pacientes que alcanzaron la remisión clínica, sin embargo 2 de ellos perdieron seguimiento posterior a darse de alta por mejoría, con una mediana de supervivencia de 41 días, RIQ de 16 a 140 días, y media de 123 días, con intervalo de confianza del 95%.

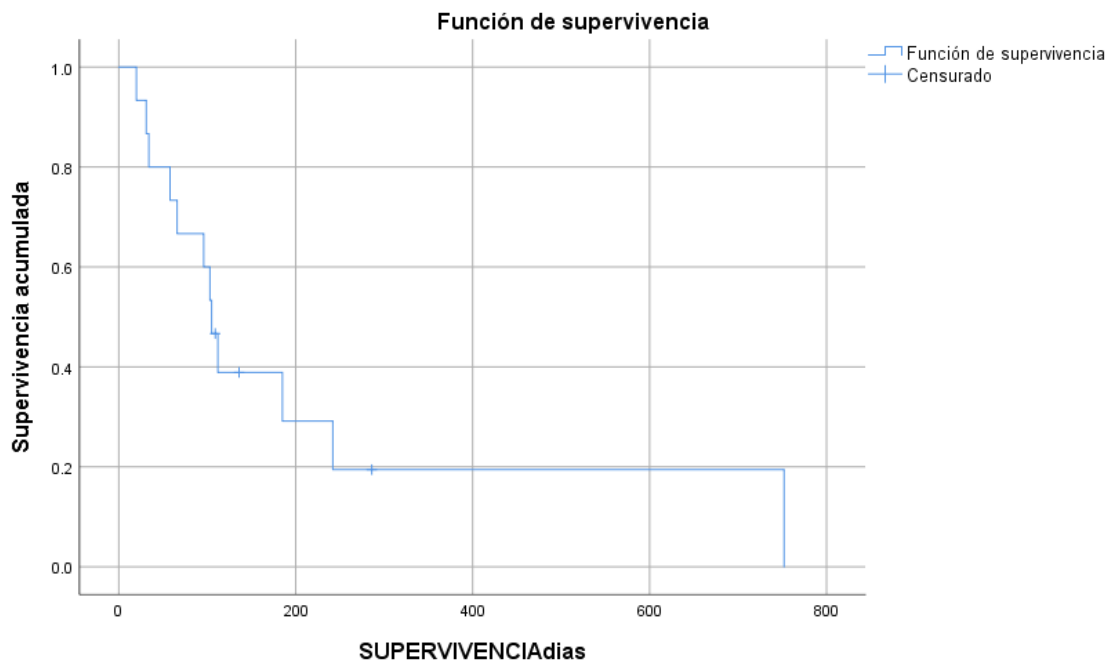


Gráfico 2. Curva de supervivencia global

La tabla 5 muestra las tasas de mortalidad global y número de pacientes que alcanzaron la remisión de acuerdo a la etiología desencadenante del SHF.

Resultado clínico global y de acuerdo a grupos de etiología desencadenante							
	<i>Global</i>	<i>Infeccioso</i>	<i>Neoplásico</i>	<i>Reumatológico</i>	<i>Mixto</i>	<i>No identificado</i>	<i>Otros</i>
Fallecimiento N (%)	15 (75%)	5 (25)	6 (30)	1 (5)	2 (10)	0 (0)	1 (5)
Remisión N (%)	5 (25%)	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)

Tabla 5. Resultado clínico global y por etiología.

El SHG asociado a malignidad se describió en 8 pacientes (40%) de los cuales el 75% falleció, en comparación al SHG no asociado a malignidad en el cual está conformado por 12 pacientes (60%) de los cuales fallecieron 9 individuos (45%).

También se analizó la supervivencia por sexo, en la cual la mediana de supervivencia del sexo femenino fue de 56 días con RIQ 17-129 días y mediana 89 días; y del género masculino una mediana de supervivencia de 23 días con RIQ 14-73 días y mediana de 90 días, con intervalo de confianza del 95%, ver gráfica 3.



Gráfico 3. Curva de supervivencia por sexo.

DISCUSIÓN

Se incluyeron 20 pacientes de los cuales 60% de ellos fueron mujeres, y la mediana de edad de 35 años, un análisis retrospectivo de la Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados de los Estados Unidos en 2016 mostró 330 casos de adultos, con una edad media de 50.1 años, presentando una mediana de edad mayor que la de nuestro estudio.

En un metaanálisis realizado en 2014 de 775 casos internacionales realizado por Ramos-Casals et al. [1], se obtuvo una media de edad al diagnóstico de 49 años, también mayor que la de nuestro estudio, la cual fue 35 años. En ambos estudios, la población de la muestra era predominantemente masculina a diferencia de nuestra población que fue predominantemente femenina, y las mujeres representaron hasta en el 37 % de la cohorte de Ramos-Casals y el 44 % de la cohorte NIS.

El H score en el momento del ingreso al hospital fue una mediana de 201 puntos (probabilidad 88-93% de presentar SHG) y un H score al momento de realizar el diagnóstico de 220 (93-96% de probabilidad), con una media de retraso para la sospecha de 1 día (RIQ 0-5 días) y de 2 días (RIQ 1-4 días) de retraso del diagnóstico definitivo; en el la cohorte de Debaugnies, de 147 pacientes, se presentó un score H con media de 235 puntos en pacientes adultos al inicio (96-98% de probabilidad) y se evidenció al diagnóstico un H score de 270 puntos (>99% probabilidad), sin embargo es importante recalcar que presenta un tamaño de muestra casi 7 veces más grande que la muestra de nuestro estudio (n=20) a pesar de esto los puntajes del H score son similares [35].

De las variables clínicas la presencia de fiebre fue el más común presentándose en la

totalidad de los pacientes, seguido de adenomegalias en el 95% de los pacientes y en tercer lugar hepatoesplenomegalia. La fiebre $>38.5^{\circ}\text{C}$ forma parte de los criterios diagnósticos HLH-2004, y en nuestro estudio se objetivó en el 100% de los pacientes, lo cual es concordante con lo informado en otros estudios [1,4].

Birndt et al, presenta como segundo síntoma más común la presencia de adenomegalias, hallazgos similares a nuestro estudio (95%), aunque nosotros contamos con un tamaño de muestra más pequeño que el del estudio en cuestión; el estudio de Birndt presentó la esplenomegalia como la más común hasta en un 85% de los pacientes incluidos. El estudio de Fukaya et al.[30], una serie de 30 casos, presentó como síntoma más común, en un 86% de la población a la presencia de fiebre y en segundo lugar se localiza a la presencia de visceromegalias en un 75% de los participantes.

Dentro de las variables bioquímicas, en el grupo de las citopenias, la más común fue la pancitopenia en la mitad de los pacientes; lo cual es compatible con lo reportado por Fukaya et al., en la cual reportaron la presencia de citopenias en el 87% de los pacientes. Es remarcable que como criterio diagnóstico HLH-2004 la presencia de anemia <9 gramos se presentó en el 70% de los pacientes, sin embargo, esta no es tan severa, encontrándose la mayoría dentro del grado II y III de la OMS y solo el 10% presentó anemia en grado severo IV (<6 g/dL), sin embargo en nuestro grupo de estudio se encontró un mayor índice de trombocitopenia (<150 mil plaquetas) al momento del diagnóstico (95%), no obstante, de acuerdo a los criterios diagnósticos HLH-2004 en los cuales se requieren recuentos menores de 100 mil, los cuales se presentaron en 17 pacientes (85%) lo cual es discretamente mayor en comparación al estudio de H.-S. Park el cual incluyó 23 pacientes y reportó una presentación de citopenias de 82% pero un promedio de cifras de

hemoglobina de 10.4 g/dL al diagnóstico [48], y en nuestro estudio, tuvo una presentación de citopenias en el 100% de los pacientes, y una cifra de hemoglobina promedio de 8.3 g/dL.

La presencia de hiperferritinemia forma parte de los criterios diagnósticos del SHG y en este estudio se encontró en la totalidad de los pacientes (100%), con una mediana de 6,232 ng/mL, lo cual resalta la importancia de solicitar ferritina sérica a todos los pacientes con fiebre inexplicable y deterioro multiorgánico progresivo para establecer un diagnóstico temprano. Sin embargo, solo 8 pacientes (40%) presentaron hiperferritinemia extrema, la cual se define por un valor >10,000 ng/mL y presenta una sensibilidad del 90% y especificidad del 96% para establecer el diagnóstico [3].

El descenso de fibrinógeno bajo (<250 mg/dL) otorga 30 puntos para establecer el diagnóstico de SHG, sin embargo, fue una característica presente de manera escasa en nuestro estudio, siendo reportada solo en el 10% de los pacientes.

El objetivar hemofagocitos de manera histopatológica forma parte de los criterios diagnósticos, sin embargo no es imprescindible para otorgar el diagnóstico, solo debe considerarse para apoyar la sospecha diagnóstica. La evidencia de hemofagocitosis se ha reportado entre el 77 al 97% [1,49] mientras que en este estudio se reportó solo en el 65% de los pacientes, un rango discretamente inferior. Además, a pesar de que no forma parte de los objetivos de este estudio, se analizó que en los pacientes con aspirado de médula ósea negativo (n=7, 35%), presentaron un mayor retraso en los días para confirmar el diagnóstico. Por lo que, si el primer AMO resulta negativo, es posible que sea necesario repetirlo.

A nivel hepático, el 60% de los pacientes presentó alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, con elevación de la AST mayor a 34 mg/dL el cual es el límite superior de referencia en este centro, no obstante solo el 30% dicha elevación corresponde a 3 veces el límite superior normal. Además, el 90% presentó un patrón colestásico de daño hepático, lo cual es explicado por elevación de la de fosfatasa alcalina (FA) y gammaglutamil transpeptidasa (GGT), en ausencia de lesiones en los conductos y conductillos biliares, debiéndose a disfunción hepatocelular por la liberación de citocinas de parte de los macrófagos localizados en el sistema reticuloendotelial hepático, estas citocinas (IL-1b y IL-6) ocasionan alteración de los transportadores de sales biliares y Na/K ATPasa, responsables del metabolismo de la bilirrubina. Además, la colestasis inexplicable es inducida por TNF- α , ya que este factor inhibe la captación de taurocolato, el cual forma parte de un cotransportador esencial para la excreción canalicular de los componentes biliares, se ha demostrado además que el anticuerpo antiTNF α previene la colestasis inducida por endotoxinas [27].

El SHG puede ser desencadenado por múltiples etiologías, dentro de este estudio la causa infecciosa (40%) fue la predominante, seguido del desencadenante neoplásico (35%).

En estudios previos, las bacterias no son las predominantes etiologías, sin embargo, es esta investigación corresponden al 50% dentro de la etiología infecciosa, incluyendo microorganismos intracelulares (*Rickettsia rickettsii* 12.5%), gram negativos (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Salmonella spp* 25%). Además, bacilos ácido-alcohol resistentes (*Mycobacterium tuberculosis*) en su forma diseminada a nivel pulmonar e intestinal se observó en un caso, correspondiendo al 12.5% en comparación a la literatura, en la cual las infecciones por micobacterias corresponden aproximadamente al

35-40% de los casos [1]. Dos pacientes presentaron como desencadenante infección por *Histoplasmosis spp*, sin embargo, uno de ellos con inmunosupresión de fondo por VIH en estadio C3. Respecto a las etiologías virales, se observaron dos casos secundarios a infección activa por virus de Epstein Barr (10%) en comparación a la serie de Han-Seung Park et. al donde el VEB fue el desencadenante del 53.3% de los casos [48].

Las neoplasias, se han reportado en múltiples series como la segunda causa desencadenante, lo cual es correspondiente con esta investigación, ya que el 35% de los pacientes se encontró una neoplasia maligna como etiología. A su vez, dentro de este subgrupo, predominan las neoplasias hematológicas, siendo el principal el Linfoma de Hodgkin (75%) y un cuarto de los casos a linfoma no Hodgkin. De acuerdo a una serie de 62 casos realizada por el departamento de Hematología de la Clínica Mayo, reportó que de los 32 pacientes con etiología asociada a malignidad, el 59% correspondió a linfoma de células T y un paciente con linfoma de Hodgkin [50], situación inversa a lo reportado en nuestro estudio.

El SHG asociado a malignidad presentó una mortalidad del 75% en comparación al SHG no asociado a malignidad en el cual su mortalidad se estimó en el 45% de los casos. Estos datos están acordes a diversa literatura, en los cuales dictaminan mayor mortalidad en pacientes con una neoplasia de fondo, sobre todo en estadios avanzados [49,51]. Además dos pacientes, que presentaron una neoplasia de fondo al cual se sobreagregó un desencadenante infeccioso presentaron una mortalidad del 100%, el motivo de esto no se conoce con certeza, sin embargo se infiere que existe menor respuesta ante el agente infeccioso al iniciar la inmunosupresión y el agente inmunoterapéutico.

La Supervivencia de los pacientes que formaron parte de este estudio se analizó mediante el método de Kaplan-Meier, reportando 15 pacientes fallecidos, 5 que alcanzaron la

remisión clínica y fueron dados de alta, sin embargo 2 de ellos se perdió el seguimiento, con una mediana de supervivencia de 41 días, RIQ de 16 a 140 días, y media de 123 días, con intervalo de confianza del 95%. En un estudio retrospectivo de 86 pacientes adultos con HLH [6], se demostró una mediana de supervivencia de 144 días mayor a la supervivencia encontrada en nuestro estudio de 41 días; 29 pacientes (33.7%) sobrevivieron al menos 1 año, y solo 2 de estos 29 finalmente fallecieron, ambos de recaída de HLH; en comparación en nuestro estudio se presentó un porcentaje de defunciones de 75%, únicamente con 5 pacientes sobrevivientes.

Previo al año 1994, la supervivencia de los pacientes diagnosticados con SHF era menor al 10%, incluso llegando a mortalidad del 100% [43]; sin embargo, en 1994 se creó el primer protocolo de tratamiento inmunquimioterapéutico alcanzando una supervivencia del 54%, sin embargo en nuestra cohorte la mortalidad aún es elevada del 75%.

Se analizó la supervivencia por grupos divididos en sexo, , en la cual la mediana de supervivencia del sexo femenino fue de 56 días con RIQ 17-129 días y mediana 89 días; y del género masculino una mediana de supervivencia de 23 días con RIQ 14-73 días y mediana de 90 días, con intervalo de confianza del 95%,

A pesar de los avances en las estrategias de tratamiento, el pronóstico en la HLH del adulto sigue siendo malo [44]. En la era actual, a pesar de los protocolos de tratamiento, la morbilidad varía del 50 al 60%, de acuerdo con la literatura tanto de adultos como pediátrica [45-46], lo cual es muy similar a lo reportado en nuestro estudio, alcanzando una mortalidad de hasta 75% en nuestra población.

Los factores de riesgo de mortalidad incluyeron la edad y la gravedad de la insuficiencia orgánica evaluada por la puntuación SOFA [46-47], en otros estudios como el de Bubik et al en 2020 y el de Knaak et al 2020, a pesar de que entre los objetivos de este estudio no se encontraba la identificación de factores de riesgo, nosotros abordamos a nuestra población dividiendo la mortalidad según el sexo del paciente sin embargo no se evidenciaron diferencias entre el sexo femenino o masculino.

El empeoramiento de la insuficiencia orgánica previo al diagnóstico de HLH condicionaba un peor pronóstico. Por lo que es imperioso una detección oportuna temprana para mejorar el pronóstico y disminuir la mortalidad.

Entre las debilidades de nuestro estudio fueron que el tamaño de muestra es pequeño, a pesar haber abarcado un periodo de tiempo extenso de 10 años, sin embargo, el síndrome hemofagocítico en adultos es una entidad rara. Otra de las debilidades fue que el estudio se desarrolló en un solo centro, y este centro pertenece al tercer nivel de atención, el cual atiende a pacientes con patologías más específicas o pacientes con múltiples patologías. Además de ser un estudio retrospectivo, unicentrico y transversal, y no haber realizado algún tipo de muestreo probabilístico por ser una enfermedad rara, en la cual se anexó la totalidad de los pacientes encontrados en un periodo de 10 años.

CONCLUSIONES

El síndrome hemofagocítico es una entidad multicausal con hallazgos clínicos y paraclínicos comunes, sin embargo, es una enfermedad poco común o infradiagnosticada, con una importancia vital, dada su alta mortalidad. En nuestro centro se presentaron 20 casos en un periodo de 10 años, presentado en su mayoría en mujeres con edad promedio de 35 años.

La etiología más frecuente fue la infecciosa y dentro de ella el origen bacteriano, seguido por el origen viral y micótico. Y en segundo lugar de grupos generales, la etiología neoplásica. Resultados similares a los descritos en la literatura.

Las características clínicas de los pacientes son heterogéneas, sin embargo, predominan ciertos patrones, las citopenias se presentan de manera universal, junto con la hiperferritinemia >500 ng/mL, y la fiebre, dichas características se presentaron en la totalidad de los pacientes (100%). Otra característica remarcable, es que no todos los pacientes presentan hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea, solo en el 65% de los casos, y al encontrarse este negativo, se asoció a mayor retraso en el diagnóstico, por lo que este solo debe tomarse como estudio de apoyo y no descartar la enfermedad al no objetivar hemofagocitos de manera histopatológico, y de ser necesario, repetir el AMO.

Además, se objetivó una media 7.8 días de retraso para la sospecha diagnóstica desde su ingreso, y un retraso de 10 días para confirmar el diagnóstico.

La tasa de mortalidad en los pacientes incluidos fue de 75% y la mediana de supervivencia global fue de 105 días. El grupo de etiología asociado a malignidad presentó mayor mortalidad, y aquel grupo con presentación mixta (patología neoplásica de fondo al cual se le agrega un desencadenante infeccioso) la mortalidad es del 100%. La tasa de mortalidad

es alta, sin embargo, los pacientes que permanecen vivos, tienen una mayor sobrevida que en otros estudios. No se encontraron diferencias en la supervivencia según el sexo de los pacientes ni por citopenias que presentaban y tampoco dividido por el tipo de visceromegalia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383:1503-116.
2. Hanny Al-Samkari, Nancy Berliner. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2018. 13:1.1–1.23
3. Emile, J.-F., Abla, O., Fraitag, S., Horne, A., Haroche, J. Donadieu, J. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*, 2016, 127(22), 2672–2681
4. Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146:1065–77.
5. Prasanth Lingamaneni et. al. Descriptive Study of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) Admissions in Adult Population: Data from Nationwide Inpatient Sample (NIS) Database. *Blood*. 2019;134 (Supplement_1): 4874.
6. Machowicz R, Waszczuk-Gajda A, Witkowska M, et al. Prognostic factors for HLH in adults – analysis from the PALG HLH in adults database. Oral Presentation presented at: 23rd Congress of the European Hematology Association; June 17 2018; Stockholm, Sweden.
7. Pai TS, Stancampiano FF, Rivera C. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis for the Internist and Other Primary Care Providers. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2021. Vol.12: 1–5.
8. Janka, G. E. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *European Journal of Pediatrics*, 1983;140(3), 221–230.
9. Yu Ri Kim, Dae-Young Kim. Current status of the diagnosis and treatment of

hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood Res* 2021;56:S17-S25.

10. Trottestam, H., Horne, A., Arico, M., Egeler, R. M., Filipovich, A. H. Gardner, H. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*, 2011;118(17), 4577–4584.

11. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child*. 1952;27(136):519–525.

12. Soy, M., Atagündüz, P., Atagündüz, I., & Sucak, G. T. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatology International*. 2021; 41(1):7-18

13. George M. R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014; 5: 69–86.

14. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 447–54.

15. Roupael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 814–22.

16. Machaczka M, Vaktnäs J, Klimkowska M, Hägglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 613–19.

17. Arceci RJ. When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 359–67.

18. Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1993;15:92-98.

19. J. Thachil, *Haematology in Critical Care*, Wiley-Blackwell, 2014. Part 1: Approach to Abnormal Blood Tests: 1-15

20. Henter JI, Carlson LA, Söder O, Nilsson-Ehle P, Elinder G. Lipoprotein alterations and

plasma lipoprotein lipase reduction in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 675–81.

21. Switala JR, Hendricks M, Davidson A. Serum ferritin is a cost-effective laboratory marker for hemophagocytic lymphohistiocytosis in the developing world. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34: e89–92.

22. Parikh SA, Kapoor P, Letendre, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:484-492.

23. McClure PD, Strachan P, Saunders EF. Hypofibrinogenemia and thrombocytopenia in familial hemophagocytic reticulosis. *J Pediatr.* 1974;85(1):67–70.

24. Valade, S., Mariotte, E., & Azoulay, E. (2020). Coagulation Disorders in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome. *Critical Care Clinics.*

25. de Kerguenec C, Hillaire S, Molinié V, et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 852–57.

26. Nakatsuka A, Wada J, Nagase R, Takeda M, Yoshino T, Makino H. Hemophagocytic syndrome associated with fatal veno-occlusive disease in the liver. *Intern Med* 2007; 46: 495–99.

27. Padhi, S., Sarangi, R., Patra, S., & Chandra Samal, S. (2020). Hepatic Involvement in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Hepatitis A and Other Associated Hepatobiliary Diseases.*

28. Gupta A, Tyrrell P, Valani R, Benseler S, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of the initial bone marrow aspirate in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:402-4.

29. Nakano M, Takase Y, Tatsumi C, Hanada M, Matsuyama T, Fujimura H. An autopsy case of malignant lymphoma who showed hearing loss and cavernous sinus syndrome in the first stage and hemophagocytic syndrome. *Rinsho Shinkeigaku* 2000; 40: 34–38.

30. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1686–91.
31. Thaunat O, Delahousse M, Fakhouri F, Martinez F, Stephan JL, Noël LH, Karras A. Nephrotic syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Kidney Int.* 2006 May;69(10):1892-8
32. Henter JI, Elinder G, Ost A, and the The FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; 18: 29–33.
33. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124–31.
34. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2613-20.
35. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, et al. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. *Am J Clin Pathol.* 2016;145(6):862-70
36. La Rosée, P., Horne, A., Hines, M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133 (23): 2465–2477.
37. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 447–54.
38. Ravelli A, Viola S, De Benedetti F, et al. Dramatic efficacy of cyclosporine A in macrophage activation syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:108.
39. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol* 2001;

19: 2665–73.

40. La Rosee P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:190-196.

41. Larroche C, Bruneel F, Andre MH, et al; 'Comite d' Evaluation et de Diffusion des Innovation Technologiques (CEDIT). [Intravenously administered gammaglobulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2000;151(7):533-539.

42. La Rosée, P., Horne, A., Hines, M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133 (23): 2465–2477.

43. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:178–183.

44. Bichon A, Bourenne J, Allardet-Servent J, et al. High Mortality of HLH in ICU Regardless Etiology or Treatment. *Front. Med*. 2021 8:735796.

45. Knaak C, Schuster SF, Nyvlt P, Spies C, Feinkohl I, Beutel G, et al. Treatment and mortality of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult critically ill patients: a systematic review with pooled analysis. *Crit Care Med*. 2020. 48:e1137–46.

46. Bubik J R, Barth M D, Hook C, Wolf C R, Muth M J, Mara K, et al. Clinical Outcomes of Adults with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Treated with the HLH-04 Protocol: A Retrospective Analysis. *Leuk Lymphoma*. (2020). 61:1592–600.

47. Knaak C, Schuster S F, Spies C, Vorderwülbecke G, Nyvlt P, Schenk T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients. *Shock Augusta Ga*. 2020. 53:701–9. 10.

48. Han-Seung Park & Dae-Young Kim, Je-Hwan Lee et. al. Clinical features of adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis from causes other than

lymphoma: an analysis of treatment outcome and prognostic factors. *Ann Hematol* (2012) 91:897–904

49. Otrrock, Eby C. Clinical characteristics, prognostic factors and outcome of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J. Hematol*, 2015;90:220-224.

50. Parikh, S. A., Kapoor, P., Letendre, L., Kumar, S., & Wolanskyj, A. P. Prognostic Factors and Outcomes of Adults With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Mayo Clinic Proceedings*, 2014; 89(4), 484–492.

51. Takahashi N, Chubachi A, A Kume, et al. A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome: The prognostic significance of the underlying diseases. *Int J Hematol*. 2001;209-213.

ANEXOS: CARTA DE EXCEPCIÓN DE CONSENTIMIENTO



GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: 26 de Mayo de 2022.

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **"Síndrome Hemofagocítico en Adultos en un Hospital de Tercer Nivel: Características Clínicas, Bioquímicas y Etiológicas"**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- Nombre (iniciales), Edad, Sexo.
- Fecha de ingreso.
- Antecedentes crónico-degenerativos.
- Estudios de laboratorio y gabinete.
- Desenlaces: Días de estancia hospitalaria; Motivo del alta hospitalaria.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **"Síndrome Hemofagocítico en Adultos en un Hospital de Tercer Nivel: Características Clínicas, Bioquímicas y Etiológicas"** cuyo propósito es producto de tesis de especialidad médica (Medicina Interna) de la alumna **Michelle Julissa Heredia Gutiérrez**, residente del cuarto año de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del CMN SXXI.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Dr. Paolo Alberti Minutti

Médico No Familiar / Médico Adscrito de Medicina Interna HE CMN SXXI
Investigador(a) Responsable



2022 *Ricardo*
Flores
Año de *Magón*

ANEXO 2: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2022												2023	
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
Realización del protocolo de investigación	Realizado	Realizado	Realizado	Realizado	Realizado									
Recolección de la información	Realizado	Realizado	Realizado	Realizado	Realizado									
Captura de información en base de datos	Realizado	Realizado	Realizado	Realizado	Realizado									
Evaluación y aprobación por el SIRELCIS					Realizado	Realizado								
Análisis de la información							Realizado	Realizado	Realizado	Realizado	Realizado	Realizado		
Redacción de resultados													Realizado	Realizado

Realizado 

Pendiente 