



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

"ETIOLOGÍA MÁS FRECUENTE DE
HEPATOESPLENOMEGALIA EN PACIENTES QUE
ACUDEN AL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ"

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA
PRESENTA

DR CARLOS MAURICIO JARAMILLO ESPARZA

DIRECTOR DE TESIS:
DRA MAGDALENA CERÓN RODRÍGUEZ

TUTOR METODOLÓGICO
M. EN C. CLAUDIA GUTIÉRREZ CAMACHO

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO FÉRRIZ GÓMEZ

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

ETIOLOGÍA MÁS FRECUENTE DE
HEPATOSPLENOMEGALIA EN PACIENTES QUE
ACUDEN AL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
FÉRRIZ GÓMEZ

Magdalena Cerón R.

Dra Magdalena Cerón Rodríguez
Médico Adscrito al Departamento de Pediatría Mixta y
Clínica de Enfermedades Lisosomales
Tutora

Claudia Gutiérrez Camacho

Dra. Claudia Gutiérrez Camacho
Departamento de Educación de Pre y Pos Grado
Tutora Metodológica

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO FÉRRIZ GÓMEZ

ESTADO DE MÉXICO FEBRERO 2017



Este proyecto jamás se hubiera podido realizar sin las personas más importantes en mi vida: Mi madre con su dedicación perpetua, mi padre con su apoyo incondicional, mis tutoras que a pesar de encontrarse inundadas de trabajo se tomaban el tiempo necesario para que este proyecto continuara en pie; y por último, pero no menos importante, a mi alma gemela, el amor de mi vida, que me inspira todos los días a ser la mejor persona que pueda ser.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEÓRICO	7
ANTECEDENTES.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
OBJETIVOS.....	20
MÉTODOS.....	20
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
VARIABLES	21
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIÓN.....	29
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	30
REFERENCIAS.....	30
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	32
ANEXOS.....	33

Resumen

El bazo es un órgano hematopoyético, el cual en varios momentos durante la gestación y/o la vida extrauterina es capaz de dar sostén a las series hematopoyéticas eritroides, mieloides, megacariocíticas, linfoides y monocito-macrófago. El hígado es el órgano endocrino por excelencia, siendo su principal función la producción de múltiples sustancias necesarias para el organismo. La alteración en el tamaño de cualquiera de estos órganos siempre debe alertar al clínico de que se encuentra delante de una entidad nosológica importante.

La epidemiología de nuestro medio esta en constante cambio, actualmente los diagnósticos predominantes no son los mismos que hace 20 años, por ello es necesario investigar la epidemiología actual y así poder determinar que enfermedades tienen mayor impacto en nuestro medio actual, los conocimientos acerca de las enfermedades deben actualizarse constantemente. Es esta la premisa que inspira a la realización de una base de datos que de luz al conocimiento de las patologías más frecuentes dentro del contexto de la hepatoesplenomegalia.

Por lo cual el objetivo principal de este estudio fue el de describir cuáles son las etiologías más frecuentes dentro del contexto de la hepatoesplenomegalia. Por lo que se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo y retrospectivo, a través de una revisión de expedientes de 2004 al 2014 de pacientes que ingresan con el diagnóstico de hepatoesplenomegalia en estudio a nuestra institución.

Introducción

El hígado y el bazo son dos órganos abdominales de importancia crucial para el funcionamiento del organismo, el hígado es el órgano endocrino por excelencia, siendo su principal función la producción de múltiples sustancias necesarias para el organismo, mientras que el bazo es un órgano hematopoyético esencial dentro del sistema inmune del organismo. La alteración en el tamaño de cualquiera de estos órganos siempre debe alertar al clínico de que se encuentra delante de una entidad nosológica importante.

La hepatomegalia se define como el crecimiento del hígado más allá de sus límites normales, siendo estos para neonatos de 2 centímetros por debajo del reborde costal, 1 cm para lactantes y pre escolares y para niños mayores de 6 años cualquier crecimiento por debajo el reborde costal se considera patológico. En cambio al esplenomegalia se define como el crecimiento del bazo más allá de sus límites normales, siendo para todos los grupos de edad cualquier crecimiento por debajo del reborde costal. Originalmente se ha dividido la etiología de esta entidad en infecciosa, metabólica, oncológica, hematológica, congestiva e inmunológica, esta amplia complejidad etiológica ha llevado a diferentes autores a la creación de rutas diagnósticas poco sistematizadas y sin una validación que las respalde. (1)

El bazo pesa 11gr al nacimiento, 55 gr a los seis años, y 125 gr (de 100 a 250 gr) durante la pubertad. Es posible palpar el bazo por debajo del reborde costal en hasta un tercio de los neonatos, en 10% de los niños normales y en más del 2% de los adolescentes normales. Sin embargo un borde esplénico mayor de 2 cm por debajo del reborde costal es definitivamente un hallazgo patológico.

Marco Teórico

El hígado tiene forma de cuña y esta presente en el cuadrante superior derecho del abdomen. Típicamente se extiende desde el quinto espacio intercostal hasta el margen costal derecho en la línea medio clavicular. El tamaño del hígado incrementa con la edad, con un tamaño promedio de 5 centímetros a los 5 años hasta 15 centímetros en el adulto, el tamaño del hígado a su vez varía con el género y el tamaño corporal. Relativo al tamaño corporal, el hígado es más grande durante la vida fetal (1/18 del peso corporal) que en el adulto (1/36 del peso corporal).

Clásicamente el hígado se divide en cuatro lóbulos: cuadrado, caudado, derecho e izquierdo. En el hígado normal, el lóbulo derecho es más grande que el izquierdo y ocupa el hipocondrio derecho. El lóbulo izquierdo más pequeño, es más delgado y está situado en el epigastrio o el hipocondrio izquierdo. El hígado se divide en ocho segmentos basado en la vasculatura del mismo, cada uno contiene una rama de la vena porta, la arteria hepática y conducto biliar. No hay fisuras en la superficie o marcas anatómicas que dividan los segmentos individuales.

La hepatomegalia se puede sospechar con los hallazgos del examen físico o con imagenología hepática. Aunque la percusión y la palpación hepática son herramientas comunes para determinar clínicamente el tamaño de la glándula hepática, los métodos radiológicos son usados frecuentemente para determinar el tamaño y la textura del hígado, así como la presencia de signos de enfermedad hepática crónica, masas hepáticas focales, o evidencia de hipertensión portal. Los estudios de imagen son superiores para determinar el tamaño del hígado que el examen clínico. (2)

El hígado es el órgano más grande del cuerpo, sin embargo, una medición exacta del tamaño preciso del hígado es complicada. El tamaño del hígado variará dependiente de la técnica de examinación utilizada. La percusión sobre la línea medio clavicular es la técnica de examinación física más utilizada. Tomando en cuenta que los hallazgos durante la examinación física no son fiables para la detección de hepatomegalia.

El borde superior del hígado es evaluado usando una técnica de percusión vigorosa. Una percusión suave es utilizada para localizar el borde inferior del hígado, esto es debido a que una percusión fuerte puede subestimar la extensión del borde bajo del hígado. La percusión por sí misma, puede subestimar el tamaño del hígado al ser el borde inferior del hígado resonante a la percusión, particularmente si esta se hace con demasiada fuerza.

La palpación del hígado es otra técnica utilizada para determinar la consistencia y forma del hígado, la mano del examinador se coloca justo debajo de la marca dada por la percusión en la línea medio clavicular, paralela al músculo recto del abdomen. El hígado se palpa durante la inspiración profunda mientras se mueve hacia abajo hasta tocar los dedos. El borde del hígado puede ser blando en pacientes con hepatitis aguda o falla cardíaca, o puede palparse petreo en pacientes con cirrosis o enfermedad metastásica. Desafortunadamente la determinación de la consistencia, nodularidad o sensación no es fiable, aún entre examinadores expertos. Aunque el diagnóstico preciso y el tamaño exacto difiere de observador a observador y se ha demostrado que existe mala correlación entre el examen clínico y las pruebas imagenológicas, siempre que exista la posibilidad diagnóstica de hepatomegalia en un paciente pediátrico, ésta se debe de estudiar cautelosamente. (3,4)

La inflamación hepática es una respuesta poco específica al daño hepático y puede resultar en hepatomegalia. Algunas causas de inflamación hepática incluyen las infecciosas (virales, bacterianas, fungicas, parasíticas), farmacológicas, tóxicas, isquemia, esteatosis hepática alcohólica y no alcohólica, y hepatitis autoinmune. En un estudio realizado con pacientes con infección comprobada por hepatitis A y E, de 23 a 33 pacientes tenían hepatomegalia al momento de presentación. (5)

La hepatitis crónica y la cirrosis compensada en etapas tempranas, pueden permanecer asintomáticas por un tiempo, y la hepatomegalia ser descubierta en una examinación de rutina. En los casos de cirrosis, los pacientes pueden presentar una disminución en el tamaño de la hepatomegalia con una hipertrofia compensadora por parte del lóbulo izquierdo, lo cual puede perderse fácilmente al momento de la exploración si esta únicamente se realiza en el cuadrante derecho.

Los desordenes que llevan al metabolismo anormal o al atesoramiento de triglicéridos, glucógeno, glucolípidos, esfingolípidos, proteínas, mucopolisacáridos o hierro, puede causar hepatomegalia. Algunos desordenes comunes incluidos en esta categoría incluyen a la esteatosis hepática alcohólica y no alcohólica.

Los desordenes del metabolismo de los lípidos puede resultar en la acumulación de triglicéridos en el hígado. Los desordenes del metabolismo de los lípidos se pueden observar en esteatosis alcohólica y no alcohólica, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, y esteatosis hepática del embarazo. La acumulación de triglicéridos resulta de la disminución de recepción y el exceso de entrega de ácidos grasos libres al hígado, además existe un daño en la beta oxidación de los ácidos grasos libres dentro del hígado. La acumulación de triglicéridos resulta en esteatosis hepática y hepatomegalia. (6)

La enfermedad por depósito de ésteres de colesterol es otro desorden que se relaciona con esteatosis hepática y hepatomegalia, es un fenotipo leve de la deficiencia de lipasa acida lisosomal que se presenta con hepatomegalia y esteatosis hepática en la niñez o juventud, dependiendo de la actividad de la lipasa acida lisosomal. Estas enfermedad se caracteriza por acumulación hepática de esterres de colesterol y triglicéridos, elevación de aminotransferasas y dislipidemia con enfermedad aterosclerótica acelerada. Existe una forma infantil fulminante conocida como enfermedad de Wolman.

Existen numerosos errores innatos del metabolismo que resultan en desordenes del almacenamiento de glucógeno, incluyendo la deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (GSD 1), deficiencia de la enzima desramificante de glucógeno (GSD III), deficiencia de fosforilasa hepática (GSD IV), y deficiencia de fosforilasa quinasa hepática (GSD IXa1). Diagnósticos encontrados en neonatos, infantes o niños jóvenes. Además de la hepatomegalia, los pacientes con alteraciones en el almacenamiento de glucógeno se presentan con cetosis e hipoglucemia durante el ayuno.(7)

La acumulación de glucógeno dentro del hepatocito también se puede observar en pacientes con diabetes mellitus con pobre control. Las aminotransferasas séricas pueden variar entre 50-1600, generalmente sin esteatosis en la biopsia hepática. Mejorar el control glucémico resulta en mejoría de los síntomas, aminotransferasas, y reversión de la hepatomegalia.

La enfermedad de Gaucher es un desorden que afecta el reciclaje de glucolípidos celulares, resultando en su acumulación en los lisosomas de los macrófagos del hígado (células de Kupfer), bazo, y médula ósea. La hepatomegalia es universal, con un típico

incremento del tamaño del hígado de dos a tres veces lo normal. Con aumento del bazo aún mayor que el del hígado. La hepatoesplenomegalia puede ser asintomática o puede relacionarse con saciedad temprana, dolor abdominal, anemia, y trombocitopenia.

La enfermedad hepática en la deficiencia de alfa 1 antitripsina es causado por una polimerización patológica de la misma resultando en acumulación intrahepática de antitripsina. Aquellos pacientes con formas hepáticas de deficiencia de alfa 1 antitripsina pueden desarrollar hepatomegalia con aumento de las aminotransferasas, ascitis y cirrosis. (8)

La hemocromatosis hereditaria es un desorden autosómico recesivo en el cual una mutación en el gen HFE causa una absorción intestinal de hierro aumentada. Los depósitos progresivos de hierro en el hígado se asocian a hepatomegalia, aumento de las enzimas hepáticas, y eventualmente fibrosis y cirrosis hepática. Además los pacientes con hemocromatosis pueden desarrollar fatiga extrema, hiperpigmentación de la piel, diabetes mellitus, artralgias, y anormalidades electrocardiográficas.

Enfermedad granulomatosa. En el hígado pueden existir granulomas en diversas condiciones, como son infecciones, malignidad, condiciones autoinmunes, y lesión hepática inducida por fármacos. En hasta un tercio de los pacientes la causa de los granulomas hepáticos es desconocida. Se puede presentar junto con fiebre, sudor nocturno, pérdida de peso, malestar general, y hepatomegalia. Las causas más comunes de granulomas hepáticos son sarcoidosis, infecciones por mycobacterias, cirrosis biliar primaria, medicamentosas. (9)

En caso de infiltración hepática por tumores sólidos, puede existir hepatomegalia. Entre los tumores primarios que pueden causar hepatomegalia se encuentran: los linfomas intra y extrahepáticos, las leucemias linfoides y mieloides, el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma y el hemangioendotelioma. Aquellos pacientes con una carga alta de metástasis hepática pueden presentar hepatomegalia. Entre los síntomas presentes en caso de carcinoma hepatocelular podemos encontrar aquellos relacionados con enfermedad hepática crónica. Algunos pacientes pueden presentar dolor abdominal superior de leve a moderado, pérdida de peso, saciedad temprana. Los pacientes con colangiocarcinoma pueden presentar ictericia, prurito, dolor abdominal, pérdida de peso, o fiebre. En el caso de los linfomas, suelen presentarse con hepatoesplenomegalia en estadios avanzados. Incluso otro tipo de neoplasias como lo es la neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides, la cual es una neoplasia hematológica poco frecuente, clínicamente agresiva, que se manifiesta más frecuentemente como lesiones cutáneas con o sin implicación de la médula ósea y diseminación leucemoide. (10)

Entre los tumores benignos que pueden causar hepatomegalia incluyen los hemangiomas, adenomas, y hiperplasia nodular focal. Estos tumores pueden presentarse como lesiones discretas en imagenología hepática.

La obstrucción del drenaje venoso del hígado produce congestión venosa. Esto puede observarse en el síndrome de Budd-Chiari, en la falla cardíaca derecha, síndrome de obstrucción sinusoidal, y peliosis hepática. Todos estas entidades clínicas llevan a la congestión pasiva del hígado, resultando en hepatomegalia con un borde hepático firme, liso y blando a la palpación.

Pacientes con congestión pasiva del hígado por falla cardíaca derecha pueden presentar dolor en cuadrante superior derecho, ictericia, anorexia. También pueden presentar

síntomas como son disnea, fatiga, letargia, síncope, y angina. En casos asociados a regurgitación tricúspide grave, el hígado suele palparse pulsátil. Sin embargo, al progresar la patología hasta la cirrosis cardiaca desaparecerá la pulsatilidad del hígado relacionada a regurgitación tricuspídea. Estos pacientes suelen cursar con elevación leve de bilirrubinas y transaminasas.

El síndrome de obstrucción sinusoidal es causado por obliteración fibrosa no trombótica de las vénulas hepáticas. El síndrome típicamente ocurre en el contexto del trasplante de células hematopoyéticas. Sin embargo, puede ser inducido por la ingestión de alcaloides, usualmente de fuentes herbales (tés, suplementos alimenticios, etc.), altas dosis de radioterapia al hígado (usualmente mayores de 30 Gy) sin quimioterapia citorreductiva; por radioembolización de tumores hepáticos, y en trasplante hepático. Al incrementarse la presión sinusoidal se desarrollan la dilatación sinusoidal, la congestión central, y la hepatomegalia. La congestión de larga evolución puede causar fibrosis centrilobular y finalmente cirrosis. Los datos que podemos encontrar en estos pacientes son la ganancia súbita de peso, palpación blanda del borde hepático, edema periférico, aumento de las aminotransferasas, hiperbilirrubinemia, confusión, hemorragia, insuficiencia renal, falla cardiorrespiratoria.

La peliosis hepática es una condición poco común caracterizado por la aparición de cavidades llenas de sangre no delineadas por las células sinusoidales. Puede asociarse al uso de esteroides anabólicos y los estados de inmunocompromiso. Puede presentarse con fiebre, hepatomegalia, hipertensión portal y ascitis.

La mayoría de los pacientes con cirrosis biliar primaria avanzada presentan hepatomegalia (70 por ciento). También se presenta en 55% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria, y es la entidad clínica más frecuente notada al momento del diagnóstico. Un estudio encontró que al momento del trasplante hepático, los pacientes con cirrosis por enfermedad hepática colestásica tenían hígados más grandes que los pacientes con enfermedad hepatocelular, sin importar la gravedad de la cirrosis. (11). No es clara la razón por la que los hígados de pacientes con enfermedad hepática colestásica son mayores que la de los pacientes con etiologías virales y alcohólicas. Los pacientes con cirrosis biliar primaria pueden presentarse con fatiga, prurito, artritis, hiperpigmentación de la piel, aunque muchos pacientes pueden estar asintomáticos. Al igual los pacientes con colangitis esclerosante primaria pueden presentarse con prurito y fatiga, pero ellos también pueden encontrarse asintomáticos.

Los quistes hepáticos pueden llevar a la hepatomegalia. Las lesiones quísticas del hígado se pueden observar en pacientes con enfermedad de Caroli o con enfermedad hepática poliquística.

La enfermedad de Caroli es una enfermedad congénita caracterizada por una dilatación multifocal y segmentaria intrahepática de los ductos biliares intrahepáticos grandes. Asociado a enfermedad poliquística renal de severidad variable. Los pacientes con enfermedad de Caroli pueden desarrollar dolor abdominal, prurito, colangitis bacteriana, ascitis y hemorragia variceal.

La poliquistosis hepática ocurre predominantemente en pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante, con una carga de quistes hepáticos mayor conforme aumenta la enfermedad renal. Las pacientes femeninas tienden a desarrollar quistes a una edad menor, con la aparición de quistes masivos con mayor frecuencia en pacientes femeninos. Los pacientes con enfermedad renal poliquística no diagnosticada pueden

confundirse con hepatoesplenomegalia al examen físico debido al tamaño incrementado de los quistes renales.

Menos frecuentemente se puede encontrar una enfermedad poliquística hepática autosómica dominante no asociada a la enfermedad renal poliquística. La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos, pero con la progresión de la hepatomegalia y un mayor número de quistes, los pacientes se pueden presentar con dolor progresivo, distensión abdominal, náusea, y saciedad temprana. El tratamiento ofrecido a los pacientes con síntomas debilitantes son la resección, fenestración de los quistes hepáticos, trasplante hepático, o combinación del trasplante hepático y renal.

La fibrosis hepática congénita es otra entidad causal de hepatomegalia, esta se presenta desde el nacimiento, siendo la lesión básica de esta fibrosis corresponde a una malformación de la placa ductal de los conductos biliares intralobares, resultado de una interacción inductiva epitelio mesenquimatoso anómala. Los conductos biliares inmaduros son blanco de una colangiopatía destructiva progresiva, de duración y velocidad variables en cada paciente, apareciendo en última instancia hepatomegalia de diversos tamaños (12).

Los pacientes con hepatomegalia se encuentran a menudo asintomáticos. Sin embargo, pueden presentar dolor en cuadrante superior derecho o síntomas relacionados a la causa de la hepatomegalia, por lo cual los signos, síntomas y resultados de laboratorio variarán según la causa etiológica de la misma. (13)

El bazo es un órgano hematopoyético, el cual en varios momentos durante la gestación y/o la vida extrauterina es capaz de dar sostén a las series hematopoyéticas eritroides, mieloides, megacariocíticas, linfoides y monocito-macrófago. En algunas enfermedades este puede convertirse en un sitio de hematopoyesis extramedular, como es el caso en las beta talasemias mayores y la mielofibrosis primaria, entre otras, albergando así en su interior células precursoras de la estirpe eritroide, mieloide o megacariocítica.

La pulpa blanca del bazo es un componente mayor del sistema linfático del cuerpo humano (hasta 25%). Como los linfonodos, tiene un centro germinal donde predominan los Linfocitos Pre-B, junto con células plasmáticas. Los linfocitos T son la población mayoritaria alrededor de las vainas periarteriolares. Cuando los antígenos se encuentran presentes en la circulación, el bazo juega un rol clave en proporcionar el ambiente adecuado para montar una respuesta inmunológica. Por ello, en caso de ausencia de bazo, la producción de anticuerpos se ve significativamente disminuida. (14)

El componente mayor del bazo, es una masa de células rojas conocido como la pulpa roja. Consiste en eritrocitos rodeando cordones endoteliales de Billroth e interdigitando sinusoides esplénicos, los cuales se encuentran alineados con macrófagos. Debido al arreglo anatómico de los vasos sanguíneos, los eritrocitos están relativamente concentrados en las arterias esplénicas terminales, mientras que el plasma con material potencialmente antigénico es enviado a la pulpa blanca. La alta concentración de eritrocitos en estas arteriolas y sinusoides explica porque los grados relativamente leves de hipoxia pueden causar transformación de las células falciformes a la variedad irreversiblemente endurecida y promover infartos esplénicos (autoesplenectomía).

En los sinusoides esplénicos, que cursan a través de la pulpa roja y blanca, los macrófagos se alinean en los espacios vasculares. Estos macrófagos son una parte importante del sistema inmune al presentar antígenos a los linfocitos en la pulpa blanca,

así como en la destrucción de las células hematopoyéticas o las bacterias recubiertas de anticuerpos. Cuando los eritrocitos pasan a través de estos sinusoides, los macrófagos en la periferia son capaces de remover los eritrocitos senescentes, destruir aquellos con anomalías en la membrana, y remover las inclusiones eritrocitarias (como los remanentes nucleares). A consecuencia, cuando el bazo se encuentra ausente, muchos de estos eritrocitos anormales pueden circular, así como aquellos con remanentes nucleares. (15)

El bazo actúa como un reservorio para plaquetas; un tercio de la masa plaquetaria circulante se encuentra temporalmente secuestrada dentro de un bazo de tamaño normal, y hasta 90% se pueden encontrar en un bazo marcadamente crecido. Cuando éste se remueve, la reserva esplénica se pierde, por ello un hallazgo común en los niños esplenectomizados es una cuenta plaquetaria que excede 1,000,000, sin riesgo de eventos de trombosis.

Como se puede observar de todas estas funciones dentro del bazo, la etiología de la esplenomegalia puede relacionarse a el aumento de un proceso esplénico normal (hemólisis, por ejemplo) o puede deberse a un proceso infiltrativo, infeccioso, o vascular. Similarmente, la remoción del bazo puede aminorar la enfermedad por más de un mecanismo. Por ejemplo, la trombocitopenia de un paciente con púrpura trombocitopénica inmune puede aligerarse posterior al procedimiento quirúrgico, por la pérdida de un número considerable de linfocitos productores de anticuerpos antiplaquetarios, así como el retiro de macrófagos esplénicos capaces de destruir las plaquetas recubiertas de anticuerpos.

Las medidas ultrasonográficas del bazo varían con la edad, los límites superiores del bazo descrito son 6cm para los 3 meses, 7 cm para los 12 meses, 9.5cm para los 6 años, 11.5cm para los 12 años, 12 cm para adolescentes femeninos de 15 años en adelante, 13 cm para adolescentes masculinos mayores de 15 años.

Las causas de esplenomegalia que se pueden elucidar por estudios de imagen incluyen: hipertensión portal (por cirrosis o trombosis de la vena porta), quistes aislados, hemangiomas, linfangiomas, hamartomas. Anormalidades focales múltiples pueden resultar como consecuencia de trauma esplénico (hematoma subcapsular, ruptura esplénica), abscesos, granulomas, enfermedades linfoproliferativas, histiocitosis de células de langerhans, enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick, o sarcoidosis.

Dentro del espectro de la exploración física es patológico palpar un borde esplénico por debajo de 2 cm del borde subcostal derecho. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado amplia variabilidad interobservador en la habilidad para detectar la presencia de esplenomegalia, independientemente de la experiencia clínica del observador. (13)

El bazo es palpable en casi un tercio de los neonatos sanos, 10 por ciento de los niños sanos, y en más del 2 por ciento de los adolescentes y adultos jóvenes. Esto se evidenció en un estudio de 2,200 estudiantes del primer año de universidad, de los cuales el 3 por ciento (63 estudiantes) tenían un borde esplénico palpable, detectado por 1 de 3 examinadores. Únicamente se encontró una patología de base en 6 estudiantes, de los cuales 4 padecían mononucleosis infecciosa. Tres años después, 19 sujetos (30 por ciento de la población que originalmente se encontró con esplenomegalia) continuaban con borde esplénico palpable. (13)

La palpación adecuada del bazo requiere tanto de relajación de la musculatura abdominal del paciente, como de la mano del examinador. La efectividad de la palpación del bazo puede optimizarse de la siguiente manera:

- Con el paciente en posición supina permitir al paciente sentir la mano del examinador en el abdomen y acostumbrarse a su presencia antes de presionar en búsqueda del borde esplénico. No incrementar la presión súbitamente durante la exploración, ya que un bazo aumentado de tamaño puede ser bastante sensible (especialmente si el crecimiento ha sido rápido) y el paciente puede resistirse a continuar cooperando con la exploración, especialmente los pacientes pediátricos.
- Asegurarse que el paciente se encuentra relajado, con los brazos a los lados del abdomen. Si los brazos se levantan, esto puede endurecer la musculatura abdominal y dificultar la exploración del abdomen.
- La relajación del paciente se puede mejorar si el cuello y las piernas se encuentran ligeramente flexionadas. Mientras que la relajación del examinador puede mejorar al encontrarse comodamente sentado en una silla a lado de la cama del paciente o de la mesa de exploración dentro del consultorio, con el examinador a la derecha del paciente, la mano derecha realizando la palpación y con la mano izquierda dando soporte al borde inferior izquierdo de la caja torácica de manera dorsal. (17)

Un borde esplénico mínimamente crecido puede ser sensible a los movimientos respiratorios, por lo que podría únicamente palparse al final de la inspiración. Con un toque ligero, con la piel deprimida por debajo del borde subcostal izquierdo, se puede sentir un bazo mínimamente crecido como un borde redondeado con la consistencia de un hígado normal, que se resvala debajo de los dedos del examinador al final de la inspiración y de regreso con la espiración. Un bazo normal es suave y poco sensible.

Con mayores grados de crecimiento, el bazo gira a una posición más anterior y hacia la derecha y puede extenderse inferiormente hacia la pelvis. En esta circunstancia, el polo inferior del bazo puede no palparse debido a que se encuentra muy por debajo del reborde costal. En estos casos la esplenomegalia puede apreciarse al palpar márgenes sucesivamente menores en el flanco izquierdo del abdomen o al palpar el borde medio del bazo.

En casos más extremos, el bazo engrandecido se extiende más allá de la línea media y puede palparse en el cuadrante superior derecho. La presencia de hiperlagesia exquisita del borde esplénico puede sugerir la presencia de un infarto o periesplenitis en el contexto de un bazo con crecimiento masivo.

Otros hallazgos en la exploración física pueden ser guías útiles para la evaluación diagnóstica, como son:

- Linfadenopatías, que pueden ser un signo sugerente de un proceso infeccioso de fondo (como en el caso de infección por virus de Epstein Barr o virus de inmunodeficiencia humana) o bien un signo de un proceso neoplásico maligno dependiendo de las características propias de las linfadenopatías per se.
- Ictericia, que puede indicar un proceso hemolítico o hepático de fondo.
- Exantema o artralgias, que pueden sugerir un proceso autoinmune sistémico, como es el caso de lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide.
- Petequias y equimosis, que pueden presentarse en pacientes con trombocitopenia secundaria a secuestro esplénico, así como en casos de neoplasias malignas, especialmente en las hematológicas.

El estudio imagenológico del bazo con ultrasonido abdominal, radiografías, tomografía computada, resonancia magnética, estudio nuclear del coloide hepatoesplénico, o tomografía por emisión de positrones pueden ser un adjunto importante de la exploración física para definir cambios patológicos tanto esplénicos como hepáticos. Sin embargo, se deben tomar en cuenta de algunos artefactos que pueden encontrarse con estas tecnologías para así evitar la interpretación errónea de las mismas. Los estudios de imagen pueden revelar la presencia de bazos accesorios (encontrados en el 30% de las autopsias), más frecuente en el sexo femenino; así como la existencia de poliesplenía asociada a defectos congénitos cardiacos, atresia biliar o situs inversus. Un bazo vagabundo secundario a la falta de ligamentos de fijación puede encontrarse en cualquier lugar dentro del abdomen. (18)

Algunas causas de esplenomegalia que se pueden detectar mediante estudios de imagen son por ejemplo, la hipertensión portal (debido a cirrosis o trombosis de la vena portal), quistes aislados, hemangiomas, linfangiomas, o hamartomas. Las anomalías focales del bazo pueden ser secundarias a traumatismos (como es el caso de hematomas subcapsulares o ruptura esplénica), abscesos, granulomas, enfermedad linfoproliferativa, histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, o sarcoidosis.

Para definir la longitud esplénica normal por ultrasonido (desde la base hasta la punta) se realizó un estudio con 230 niños a los que se les realizó un ultrasonido abdominal por razones no relacionadas al bazo. Los límites superiores del bazo considerado como normal se definieron de la forma siguiente:

- Edad de 3 meses: 6 cm
- Edad de 12 meses: 7 cm
- Edad de 6 años: 9.5cm
- Edad de 12 años: 11.5cm
- Edad mayor de 15 años: 12 cm para niñas y 13cm para niños

Cabe mencionar que dentro de este estudio todos los pacientes que tuvieron la presencia de un borde esplénico palpable por exploración física tenían mediciones del borde esplénico mayores a las medidas estándar.

La evaluación de laboratorio de los niños con esplenomegalia en estudio incluyen biometría hemática completa que incluya conteo plaquetario y diferencial leucocitario, revisión por microscopía óptica del frotis sanguíneo, estudio de función hepática, y examen general de orina. (19)

La biometría hemática completa que incluya conteo plaquetario y diferencial leucocitario, de la mano con revisión cuidadosa del frotis sanguíneo, son de importancia crucial para la determinación etiológica-causal de esplenomegalia. El frotis sanguíneo por sí mismo puede dar suficientes datos que sugieran un diagnóstico inmediato. Los ejemplos más claros son:

- La presencia de blastos leucemoides que contengan bastones de Auer, inmediatamente indica la presencia de leucemia mieloide aguda.
- La presencia de células rojas hipocrómicas y microcíticas, junto con células en tiro al blanco, en un paciente sin deficiencia exógena de hierro sugiere un diagnóstico de talasemia.
- En algunos casos de lupus eritematoso sistémico se pueden visualizar las células de lupus eritematoso circulante

Las citopenias, como son neutropenia, anemia y/o trombocitopenia, pueden presentarse en el contexto de esplenomegalia, ya que estas tres líneas celulares pueden quedar atrapadas dentro de los sinusoides esplénicos, dándose así el nombre inespecífico de hiperesplenismo. Sin embargo las citopenias son poco específicas para realizar el diagnóstico de hiperesplenismo desde el inicio, pues se pueden encontrar en muchos otros padecimientos, incluyendo algunas infecciones, procesos neoplásicos o hemolíticos.

El diagnóstico de malaria (paludismo) se debe considerar en el caso de cualquier niño que se encuentre con una combinación variable de esplenomegalia, trombocitopenia, fiebre y viaje reciente a un área endémica.

El bazo se puede encontrar crecido en los desordenes congénitos de la serie roja asociado a disminución de la vida media del eritrocito y aumento del secuestro esplénico. Los datos compatibles con estos desordenes son la presencia de:

- Esferocitos
- Eliptocitos
- Xerocitos
- Células falciformes
- Estomatocitos
- Grados severos de hipocromia asociado a aumento en el número de células en diana en un síndrome talasémico

La presencia de neutrofilia, con aumento del valor total de neutrófilos mayor del establecido para la edad, con o sin bandemia y/o formas metamielocíticas ("curva hacia la izquierda") sugiere la presencia de un proceso infeccioso. En ocasiones los organismos infecciosos se pueden observar en el frotis sanguíneo, ya sea libre en el plasma como puede ser en algunos casos de septicemia, así como dentro de neutrófilos/monocitos o eritrocitos (bartonelosis, babesiosis), y malaria. (20)

Los pacientes con septicemia pueden presentar otras alteraciones en el frotis sanguíneo incluyendo cambios en los eritrocitos secundarios a microangiopatía y degranulación tóxica, vacuolas, y cuerpos de Dohle en los neutrófilos. Algunos microorganismos se relacionan con cambios específicos, como es el caso de la aglutinación de los glóbulos rojos secundario a la presencia de aglutininas frías dentro del espectro de *Mycoplasma pneumoniae* o mononucleosis infecciosa, así como los linfocitos atípicos observados en las etapas posteriores de la enfermedad. La combinación de sepsis, anemia grave con hemoglobinemia, hemoglobinuria, y la presencia de microesferocitosis sugiere una infección por un organismo Clostridial productor de fosfolipasa.

La presencia de formas juveniles leucocitarias (células con menor maduración que metamielocitos) y glóbulos rojos nucleados en el frotis periférico, acompañado de glóbulos rojos en forma de lágrima (en la forma de una imagen leucoeritroblástica) sugiere la presencia de invasión extendida de la médula ósea. Esta imagen puede observarse en el caso de invasión de la médula ósea de origen neoplásico, infecciones tales como tuberculosis, enfermedades hematológicas como las talasemias, osteopetrosis, eritroblastosis fetal, y en algunos desordenes mieloproliferativos como son la mielofibrosis, la policitemia vera, y el síndrome de Down con enfermedad mieloproliferativa transitoria.

La existencia de un aumento en el número de células anormales en el frotis periférico sugiere la presencia de un proceso hematológico maligno, como lo es un linfoma folicular, leucemia de células peludas, leucemia linfocítica aguda, o leucemia mieloide. (21)

Si después del abordaje establecido hasta ahora no se encuentra un diagnóstico definitivo, se deberá valorar la realización de una tomografía axial computada de torax y abdomen en búsqueda de la presencia de malignidad ya sea diseminada o intraabdominal, como es el caso del linfoma, neuroblastoma, enfermedad hepática avanzada o hipertensión portal.

En última instancia se recomienda la realización de una biopsia dependiendo de la sospecha clínica. Así si se sospecha de un proceso infeccioso, estará indicado la realización de una biopsia de linfonodo o bien de médula ósea, o bien en el caso de sospechar una enfermedad hepática se deberá realizar el procedimiento en dicho órgano. Sin un órgano o tejido específico para biopsiar, el abordaje razonable sería la realización de un aspirado de médula ósea, con biopsia y cultivo, algunas enfermedades pueden diagnosticarse de esta manera como aquellas relacionadas con el atesoramiento de lípidos, enfermedades diseminadas por bacterias o enfermedad granulomatosa, el síndrome hemofagocítico, y tumores ocultos.(22)

Tabla 1. Causas de Esplenomegalia más frecuentes en niños

Congestivas
Cirrosis
Falla Cardíaca
Trombosis de las venas hepáticas, portales o esplénicas
Malignas
Linfoma (generalmente variantes indolentes)
Leucemias agudas y crónicas
Policitemia Vera
Mieloma múltiple y sus variantes
Trombocitemia esencial
Mielofibrosis primaria
Tumores esplénicos primarios
Tumores sólidos metastásicos
Inflamatorias
Sarcoidosis
Enfermedad del suero
Lupus eritematoso sistémico
Artritis reumatoide (Síndrome de Felty)
Inflamatorias (no malignas)
Enfermedad de Gaucher

Congestivas
Enfermedad de Niemann-Pick
Amiloidosis
Glucogenosis
Histiocitosis de células de langerhans
Enfermedad de Rosai-Dorfman ^o
Hematológicas (hiperesplenismo)
Anemias hemolíticas agudas y crónicas (todas las etiologías)
Anemia de células falciformes
Uso de medicamentos estimuladores de la formación de colonias hematopoyéticas

Tabla 2. Causas de hepatomegalia más frecuentes en niños

Hepatitis	
Infeciosa	Hepatitis viral aguda y crónica Absceso hepático bacteriano Infecciones por parásitos Hepatitis granulomatosa
Isquemia	Hepatitis isquémica (hígado de choque)
Toxinas	Hepatitis alcohólica
Esteatosis	Esteatosis hepática alcohólica Esteatosis hepática no alcohólica
Medicamentos	Daño hepático inducido por medicamentos
Inmunológico	Hepatitis autoinmune
Depósitos de cobre	Enfermedad de Wilson
Enfermedades por depósito	
Glucógeno	Glucogenosis Diabetes mellitus
Lípidos	Enfermedad de Gaucher (glucocerebrocitos) Esteatohepatitis no alcohólica
Proteínas	Deficiencia de alfa-1-anti-tripsina
Hierro	Hemocromatosis

Causas de drenaje venoso anómalo	
Cardiaco	Falla cardiaca derecha Pericarditis constrictiva
Obstrucción de la vena hepática o cava inferior	Trombosis de la vena hepática Obstrucción del flujo de cava inferior
Intrahepática	Síndrome de obstrucción sinoisoidal peliosis hepatis
Desordenes infiltrativos que afectan el hígado	
Tumores benignos primarios de hígado	Hemangiomas
	Adenomas
	Hiperplasia nodular focal
Tumores malignos primarios de hígado	Carcinoma hepatocelular
	Colangiocarcinoma
	Carcinoma fibrolamelar
	Hemangioendotelioma
Metastasis/tumores diseminados	Mieloma
	Linfoma
	Leucemia
	Tumores sólidos metastásicos
Obstrucción biliar/Enfermedad colestásica	
Cirrosis biliar primaria	
Colangitis esclerosante primaria	
Atresia de vías biliares	
Otros	
Variaciones anatómicas	Lóbulo de Riedel
Enfermedad hepática quística	Enfermedad hepática poliquística
	Enfermedad de Carroll

Antecedentes

La epidemiología de nuestro medio esta en constante cambio, actualmente los diagnósticos predominantes no son los mismos que hace 20 años; en tiempos anteriores los diagnósticos infectológicos se encontraban entre los más frecuentes, sin embargo con forme han pasado los años y la sociedad ha cambiado, también lo han hecho los padecimientos, por ello hoy en día es más común observar un paciente con un diagnóstico neoplásico o inmunológico que uno infeccioso, esto es más notorio en el contexto de los países desarrollados (23, 24), sin embargo, México es un país en transición y como tal ha tomado más tiempo en darse a notar este cambio, el cual ya es fácilmente observable en la actualidad, lo observamos día con día en cada uno de nuestros pacientes que acude a consulta en un día cualquiera, lo observamos día con día en nuestros pacientes ya hospitalizados, por ello es de vital importancia actualizar el abordaje diagnóstico que utilizamos para nuestros pacientes, dándole la importancia debido a los nuevos padecimientos y dejando atrás los que en nuestra actualidad ya no son frecuentes como lo fueron en el pasado. (25)

En el año 1995 se publicó un artículo que dio un cambio significativo en el abordaje diagnóstico que se le daba los pacientes pediátricos con presencia de hepatoesplenomegalia, este los dividía en 4 sub tipos, hepatoesplenomegalia sin fiebre y sin anemia, hepatoesplenomegalia con fiebre y sin anemia, hepatoesplenomegalia con fiebre y anemia y hepatoesplenomegalia sin fiebre y con anemia, con el objetivo de disminuir la tasa de biopsias hepáticas innecesarias; tanto esta división como el abordaje propuesto en aquel año se basó en la epidemiología prevalente que existía durante los años 70, 80 y la primera mitad de los 90, una epidemiología que se ha modificado ampliamente en los últimos años con la implementación de medidas amplias de prevención, como lo fue el esquema nacional de vacunación o la potabilización del agua, así como la mejora en los métodos diagnósticos, lo cual marcó un cambio notable en las enfermedades presentes en nuestra población. Esto solo nos puede llevar a concluir que es necesario investigar la epidemiología actual y así poder determinar que enfermedades tienen mayor impacto en nuestro medio actual.(16)

Justificación

La epidemiología de nuestro medio se encuentra en constante cambio, las patologías prevalentes en el pasado no son las mismas en nuestro tiempo, por ello los conocimientos acerca de las enfermedades deben actualizarse constantemente. (26) Es esta la premisa que inspira a la realización de una base de datos que de luz al conocimiento de las patologías más frecuentes dentro del contexto de la hepatoesplenomegalia.

Planteamiento del problema

La hepatoesplenomegalia como entidad nosológica, al igual que el resto de los padecimientos, ha sido parte del cambio epidemiológico frecuentemente comentado, por ello plantea una nueva problemática el tratar de definir cuales son las causas actuales de un padecimiento conocido desde la antigüedad, el cual ha cambiado junto con la población a la que ha afectado, siendo las causas de este padecimiento diferentes para cada generación, es por eso necesario investigar con cada generación los cambios etiológicos que podrán posteriormente ayudar a mejorar la manera en que se diagnostican estos padecimientos, en particular el de la hepatoesplenomegalia.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la etiología más frecuente de la hepatoesplenomegalia en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

Objetivos

- Principal
 - Describir la etiología más frecuente de hepatoesplenomegalia en pacientes dentro del hospital infantil de México Federico Gómez durante los últimos 10 años
- Secundarios:
 - Describir la ruta diagnóstica empleada en el estudio de los pacientes con hepatoesplenomegalia de origen desconocido dentro de los últimos 10 años.
 - Describir con base en los resultados obtenidos si el orden de las pruebas diagnósticas continúa siendo vigente en la actualidad respecto a hace 10 años.

Hipótesis

El diseño del estudio no requiere hipótesis ya que es un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

Métodos

Estudio observacional descriptivo y retrospectivo.

Revisión de expedientes de 2004 al 2015 de pacientes que ingresaron con hepatoesplenomegalia a nuestra institución, para la realización de una base de datos que nos permita conocer los cambios específicos en la epidemiología de la hepatoesplenomegalia en nuestro medio y tiempo.

Comparar los resultados obtenidos con aquellos usados para la creación de la ruta diagnóstica de hepatoesplenomegalia

Generar conclusiones y recomendaciones con la información obtenida, que nos permita proponer cambios y actualizaciones a la ruta crítica actualmente usada para el diagnóstico de hepatoesplenomegalia en el paciente pediátrico.

Criterios de inclusión

- Pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez de 0 a 18 años de edad al momento de su ingreso dentro de los años 2004 al 2016 con diagnóstico de “hepatoesplenomegalia de origen a determinar”

Criterios de exclusión

- Pacientes mayores de 18 años al momento de su ingreso con hepatoesplenomegalia en estudio
- Pacientes con diagnóstico de ingreso de “Síndrome mieloproliferativo”

Consideraciones éticas

De acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, el empleo retrospectivo de expedientes clínicos de sujetos atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, el presente se clasifica en categoría I y se considera una investigación sin riesgo (sección “de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” página 424, título segundo, capítulo I, Artículo 17) por lo que no se requiere solicitar carta de consentimiento informado ni revisión del proyecto por el Comité de Ética y de Bioseguridad.

Plan de análisis estadístico

Se realizaron pruebas de normalidad de los datos obtenidos y de acuerdo a la distribución de los mismos se emplearon pruebas paramétricas y no paramétricas, los resultados se muestran en tablas de salida y se empleó el paquete estadístico SPSS versión 21 para el análisis de los datos.

VARIABLES.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador
Edad	Número de días transcurridos desde el nacimiento hasta la atención hospitalaria	Se obtendrá del expediente clínico	Cuantitativa continua	Meses
Sexo	Características sexuales fenotípicas otorgadas desde el nacimiento	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino
Lugar de origen	Localidad geográfica donde ocurrió el nacimiento del individuo	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal politómica	Distrito Federal Estado de México Oaxaca Guerrero Puebla Otros
Diagnóstico final	Etiología dada por uno o varios estudios como la causa del padecimiento	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal politómica	Anatómico Metabólico Infeccioso Hematológico Neoplásico Reumatológico

Palidez	Apariencia blanquecina o tendencia blanquecina de los tegumentos de un individuo	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Alteración en las pruebas de función hepática	Valores fuera del rango normal para la edad de enzimas hepáticas presentes en el torrente sanguíneo	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Anemia	Valores de hemoglobina sanguínea menores a los determinados para la edad	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Serología virales	Prueba que identifica la infección o no infección de un individuo contra un agente viral	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal politómica	Virus de Epstein barr Leishmania Tuberculosis VIH Otros
Ictericia	Tinte amarillento de los tegumentos	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Fiebre	Elevación de la temperatura mayor a 38.3 °C en una sola toma o mayor de 38 °C durante más de 1 hora	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
TORCH	Prueba estandarizada con medición específica de anticuerpos contra ciertas infecciones tanto bacterianas, parasitarias, fúngicas o virales	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal politómica	Toxoplasmosis Rubeola Herpes virus Citomegalovirus Otros

Tamiz metabólico	Prueba con alta sensibilidad que determina el diagnóstico de una enfermedad metabólica	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Alterado No alterado
Resultado de biopsia	Prueba con alta especificidad para un diagnóstico dado	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Alterado No alterado
Adenomegalias	Aumento del volumen de un único linfonodo o de un grupo de linfonodos fuera del rango normal para la edad	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Aspirado de médula ósea	Prueba clave para el diagnóstico de un proceso mieloproliferativo	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Alterado No alterado
Perfil reumatológico	Serie de pruebas clave para el diagnóstico de una enfermedad del tipo autoinmune o reumatológica	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Alterado No alterado
Alteración por pruebas de imagen	Alteraciones por tomografía axial computada o ultrasonografía diferentes a los hallazgos directamente relacionados con hepatoesplenomegalia	Se obtendrá del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente

Resultados

Se encontraron un total de 81 pacientes con el diagnóstico de ingreso de “Hepatoesplenomegalia en estudio” en el Hospital Infantil de México Federico Gómez; encontrando los datos presentados a continuación. Excluyéndose del estudio 6 pacientes por falta de información disponible en el expediente clínico.

En cuanto a la edad de los pacientes, se encontró una edad media de 53.36 meses +/- 50.75. De estos pacientes el 55.6% fue del sexo masculino. El sitio más frecuente de lugar de origen fue el Estado de México con 45.7% de los pacientes, Distrito Federal con

19.8%, Oaxaca, Guerrero y Puebla contaron con 6.2% de la población y el resto de los estados de la república mexicana con una población menor.

La sintomatología encontrada con mayor frecuencia presentada por los pacientes con hepatoesplenomegalia se muestra en la siguiente tabla (Tabla 3), siendo la presencia de fiebre mayor de 38.3 °C el síntoma más frecuentemente asociado.

Tabla 3. Síntomas más frecuentemente asociados a hepatoesplenomegalia	
Fiebre	47 (58%)
Palidez	20 (24.7%)
Ictericia	17 (21%)
Adenomegalias	14 (17.3%)

Dentro de los estudios de laboratorio realizados se encontraron los siguientes datos (Tabla 4), sin contar el número de pacientes a los cuales no se les realizó cada estudio específico. Otros menos representativos por su baja frecuencia no se mencionan como los tiempos de coagulación. Posteriormente se muestra la información obtenida acerca de los estudios de gabinete realizados. (Tabla 5)

Tabla 4. Estudios de laboratorio	
Estudio cualitativo	Positivo / Alterado
Complemento	4 (5%)
Anticuerpos antinucleares	13 (16%)
Inmunoglobulinas	17 (21%)
Tiempos de coagulación	11 (14%)
Serologías infecciosas	38 (47%)
Aspirado de médula ósea	13 (16%)
Biopsia de tejido	48 (59%)
Tamiz metabólico	9 (11%)
Coombs	5 (6%)
Hemoglobina < 10mg/dl	39 (48%)
Alanino aminotransferasa (ALT)	45 (55.5%)
Aspartato aminotransferasa (AST)	42 (51.8%)
Deshidrogenasa láctica (DHL)	24 (29.6%)
Bilirrubina total	28 (68.2%)
Bilirrubina directa	25 (30.8%)
Bilirrubina indirecta	23 (28.4%)

Tabla 5. Estudios de gabinete	
Alteración por ultrasonograma	20 (25%)
Alteración por tomografía	19 (23%)

El total de pacientes incluidos en el estudio se dividieron en 6 grupos de acuerdo a su etiología en: metabólico en 22.2%, anatómico en 21%, infeccioso en 18.5%, reumatológico en 17.3%, neoplásico en 10%, Hematológico en 8.6%, y finalmente por inmunodeficiencia en 2.5% de los pacientes (Gráfica 1).

Se realizó una evaluación de los resultados obtenidos según diagnóstico etiológico, encontrando para cada uno de los 7 grupos diagnósticos diferentes resultados en porcentaje en cuanto a cada prueba diagnóstica diferente y al diagnóstico específico o etiológico para cada grupo, los cuales son expuestos a continuación.

En el grupo de pacientes con diagnóstico de tipo anatómico se encontraron 17 pacientes siendo de estos el 47% del sexo masculino. El 37.5% fue originario del Estado de México, 18.8% del Distrito Federal y 12.5% del estado de Guerrero, siendo el resto en menor proporción del resto de los estados de la república. La edad promedio de presentación fue 44 meses +/- 43 meses. De los síntomas presentes el más frecuente con un 41% fue la presencia de ictericia, en cuanto a los estudios de laboratorio más significativos se encontró con anemia el 47%, con elevación de ALT 52%, elevación de AST 58.8%, elevación de bilirrubinas el 47%. Alteración en biopsia de tejido en 82.4%. En cuanto a estudios de gabinete se encontró alteración por ultrasonido en 76% de los casos y por tomografía en el 23%. El diagnóstico etiológico más frecuente fue el de fibrosis hepática congénita en 35.3% de los casos, seguido de atresia de vías biliares y degeneración cavernomatosa de la porta, ambos en 17.6% de los casos.

En el grupo de pacientes con diagnóstico de tipo infeccioso se encontraron un total de 15 pacientes, siendo 73% del sexo masculino, en cuanto al lugar de origen 20% fueron residentes del Distrito Federal, 40% del Estado de México, 20% de pacientes del estado de Oaxaca (20%). La edad de presentación media fue de 45 meses +/- 43 meses. De los pacientes estudiados el 93.3% se presentaron con temperatura mayor a 38.3 °C (fiebre), sólo el 13 % presentó ictericia, 53.3% se presentaron con anemia, 33% con elevación de ALT, 46.6% con elevación de AST, 40% con elevación de bilirrubinas, 33% con elevación de DHL. Se solicitó para los 15 pacientes serologías infecciosas encontrándose los siguientes resultados (tabla 8) siendo el patógeno más frecuente el virus de Epstein-Barr, cabe mencionar que en cuanto a la población total de 81 pacientes estudiados también se observó este fenómeno, encontrándose dicho patógeno viral en 22 casos (27%), siendo el segundo en frecuencia la tuberculosis con 13%. Mientras que otros como la hepatitis B, el virus de inmunodeficiencia humana, el virus herpes simple, el virus rubeola, o los parásitos de plasmodium, leishmania y toxoplasma se encontraron en una muy baja frecuencia (únicamente en 1 caso reportado para cada patógeno)

Dentro del grupo de pacientes con diagnóstico de tipo metabólico se encontraron 18 pacientes, siendo 61.1% del sexo masculino, con una edad media de 35.7 meses +/- 29 meses, originarios del Estado de México en 50%, del Distrito Federal en 27.8%, de Puebla 11%; el 40% se presentó con fiebre y el 11% con ictericia; 22% se presentaron con anemia, 38.8% con elevación de ALT, 50% con elevación de AST, el 22.2% con elevación de las bilirrubinas, el 44% presentó alteración por tamiz metabólico tomando en cuenta que a 56% no se les solicitó dicho estudio, el 61% cursó con alteraciones en biopsia de

tejido y el 33% en aspirado de médula ósea. Los diagnósticos etiológicos específicos más frecuentes fueron: enfermedad de Gaucher, enfermedad de Nieman Pick y la mucopolisacaridosis, todos en un 27.8% cada uno.

Dentro del grupo de pacientes con diagnóstico neoplásico se encontraron un total de 8 pacientes, siendo 50% del sexo masculino, con una edad media de 47 meses +/- 31, el 62.5 fueron originarios del Estado de México, siendo el resto de otros estados de la república no representativos. El 62.5% presentaron temperatura mayor a 38.3°C, el 50 % se presentó con adenomegalias (50%), el 75% presentó anemia, mientras que el 25% presento elevación de ALT y sólo el 12.5% presentó elevación de AST; el 25 % cursó con elevación de bilirrubinas y otro 25% con elevación de DHL. Al 100% de los pacientes se les realizó biopsia de tejido y el 100% resulto alterada, en 75% de los pacientes se encontró alteración por tomografía. El diagnóstico etiológico específico más frecuente para este grupo fue el de histiocitosis de células de langerhans en 37.5% de los casos, seguido del neuroblastoma y el Linfoma de Hodgkin ambos con una frecuencia del 25%.

En cuanto al grupo de pacientes con diagnóstico de tipo reumatológico se encontró un total de 14 pacientes, de los cuales el 64% fue del sexo femenino, la edad media fue de 94 meses +/- 62 meses, el 57.1% fue originario del Estado de México y el 21.4 del Distrito Federal, el resto de los estados se presentaron en menor proporción. El 85.7% se presentó con fiebre, el 37.5% con adenomegalias, el 21.4% con palidez y sólo el 14.3% con ictericia. El 50% cursó con anemia, otro 50% curso con elevación de ALT, 57% con elevación de AST, el 35.7% con elevación de DHL; el 71.4% presentó alteración a nivel de los anticuerpos antinucleares, el 78.6% a nivel de inmunoglobulinas, el 28.6% a nivel del complemento y el 21.4% cursó con Coombs positivo. Se encontró en el 78.6% de los casos alteración en biopsia de tejido. El diagnóstico etiológico más frecuente fue el de lupus eritematoso sistémico en 35.7%, siendo una proporción menor de casos para el resto de diagnósticos.

Por último en el grupo de pacientes con diagnóstico hematológico se encontraron un total de 7 pacientes de los cuales el 57.1% eran del sexo masculino, siendo el 28.6% originarios del Distrito Federal, y el resto en menor proporción del resto de los estados de la república. La edad media de presentación fue de 66 meses +/-42 meses. El 85.7 % cursó con palidez, eL 43% con fiebre, otro 43% cursó con ictericia. El 85% se observó con anemia, 71% con aumento de las bilirrubinas, otro 71% con aumento de DHL, sólo el 14% presentó coombs positivo, el 43% cursó con alteración por aspirado de médula ósea. El diagnóstico etiológico más frecuente fue la esferocitosis hereditaria en un 43%, seguida de la beta talasemia en 28.6%.

En el grupo de pacientes con diagnóstico por inmunodeficiencia únicamente se encontraron 2 pacientes, uno con diagnóstico de agamaglobulinemia de Bruton y otro con síndrome de Wiskott Aldrich.

Asimismo, con base en el abordaje propuesto en 1995 por Trejo y Pérez JA, *et al*, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, previamente mencionado.(16) Se clasificaron los datos de los 81 pacientes en 4 subcategorías de acuerdo a la presencia de fiebre (definida como temperatura mayor de 38.3 °C) y/o anemia (definida como niveles de hemoglobina menores a 10). Siendo estas subcategorias las siguientes: 1.Hepatoesplenomegalia con presencia de fiebre y anemia, con un total de 23 pacientes (28.4%). 2. Hepatoesplenomeglia con presencia de fiebre y sin anemia: quedando en este subgrupo 22 pacientes (27%). 3. Hepatoesplenomegalia sin fiebre y sin anemia con 14 pacientes (17.2%); 4. Hepatoesplenomeglia con presencia de anemia y sin fiebre: con 15

pacientes (18.5%). Se excluyeron un total de 7 pacientes (8.6%) por no contar con información suficiente en el expediente clínico para ser clasificados.

Finalmente se prosiguió a cuantificar al número de pacientes de acuerdo al diagnóstico final que presentaron en cada uno de los 4 subgrupos (Tabla 6), sin embargo, se observó que no existe correlación entre el grupo diagnóstico y la presencia de cada subgrupo establecido.

Tabla 6. Clasificación por grupo diagnóstico en cada subgrupo de acuerdo a la presencia fiebre y/o anemia

	Anatómico	Infeccioso	Metabólico	Neoplásico	Reumatológico	Hematológico
Con fiebre y con anemia	1	8	2	3	6	2
Con fiebre y sin anemia	4	6	5	1	5	1
Sin fiebre y con anemia	6	0	1	3	0	4
Sin fiebre y sin anemia	3	1	8	0	2	0

Discusión

La hepatoesplenomegalia es una entidad frecuente en el Hospital Infantil de México Federico Gómez por ser un lugar nacional de referencia, lo cual representa un reto diagnóstico debido a la diversidad de patologías que se van a manifestar con hepatoesplenomegalia. Se requiere un equipo multidisciplinario para su diagnóstico y posibilidad de tratamiento etiológico específico, sin embargo, el mismo padecimiento se puede presentar de diversas maneras para un mismo precedente etiológico, por lo que requiere un abordaje claro, ordenado y metódico.

La hepatoesplenomegalia como entidad clínica, se ha dividido en sus dos componentes, siendo estudiado en la mayoría de las series internacionales por separado, existiendo abordaje claros para la hepatomegalia y la esplenomegalia en estudio, más no para la presentación conjunta.

En el año de 1995 se propuso por primera vez un algoritmo para el abordaje de hepatoesplenomegalia en estudio por Trejo y Pérez JA, *et al*, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, dividiéndolo en 4 categorías de acuerdo a la presencia y/o ausencia de dos signos: Fiebre (definida como la temperatura mayor de 38.3°C) y anemia (definido como hemoglobina basal menor a la esperada para la edad). Este abordaje previamente mencionado se realizó con base en los estudios hechos entre los años 1980 a 1990 sobre la frecuencia de cada uno de los diagnósticos posibles de hepatoesplenomegalia desde la década de 1970, siendo el grupo diagnóstico más frecuente de la época el de tipo infeccioso con un 33.3%. (16)

En la revisión de expedientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez de los años 2004 al 2016 se evidencia que la epidemiología de las enfermedades presentadas por la población que acude a nuestra institución se ha modificado, aunque prevalecen las causas infecciosas con un porcentaje del 18.4% la diferencia entre este grupo y los otros

grupos diagnósticos encontrados resulta mínima, observando un aumento en la frecuencia del diagnóstico de las enfermedades metabólicas con un 22.2%, anatómicas 21%, reumatológicas 17.3%, neoplásicas 10% y hematológicas 8.6%; probablemente debido a la mejora en los métodos diagnósticos en los últimos años; mientras que los procesos infecciosos han disminuido como causa de hepato-esplenomegalia, probablemente por la mejora en los programas nacionales de vacunación y en la promoción de la higiene. (27)

Cabe mencionar la exclusión de los pacientes con diagnóstico inicial de “síndrome mieloproliferativo”, siendo la principal causa diagnóstica de este padecimiento la leucemia linfoblástica aguda, padecimiento de muy alta prevalencia que requiere de una ruta diagnóstica acelerada y diferente a la de los pacientes que se presentan únicamente con hepato-esplenomegalia sin causa aparente, por lo que debe de mantenerse al síndrome mieloproliferativo por fuera del estudio de la hepatoesplenomegalia; lo cual explica la ausencia de pacientes en nuestra casuística con el diagnóstico de leucemia linfoblástica o mieloblástica aguda, que de haberse incluido existe una posibilidad de que estos dos diagnósticos se encontraran en una frecuencia superior que el resto de los padecimientos encontrados.

La frecuencia de los padecimientos descritos en la presente revisión indica un cambio epidemiológico de muy alta importancia, especialmente al comparar la frecuencia de las enfermedades encontradas anteriormente con su frecuencia actual; es claro que siguen existiendo casos de enfermedades infecciosas asociadas a hepatoesplenomegalia, especialmente las de origen viral, tomando importancia como patógeno más frecuente el virus de Epstein Barr que por el tipo de evolución natural de la enfermedad que presenta muchos de estos casos remiten durante su atención en hospitales de segundo nivel de atención, por lo que es probable que su presentación sea mayor en el contexto de estas instituciones, sin embargo, éstas no tienen el impacto epidemiológico que era referido en los años previos a nuestra institución (16,28), especialmente en lo que se refiere a las enfermedades tropicales, puesto que los pacientes con estos padecimientos logran ser atendidos con prontitud en sus lugares de origen y en instituciones de primer contacto del resto de la República Mexicana, especialmente posterior a la extensión de los programas de salud a través de nuestro país, sin necesidad de ser referidos, por lo que se debe de considerar que a futuro sean cada vez menos los casos de etiología infecciosa que encontremos en nuestra institución a pesar de ser un centro nacional de referencia y por lo tanto el resto de posibilidades diagnósticas deban ser consideradas y priorizadas. (29,30)

En cuanto a los estudios de laboratorio solicitados los que con más frecuencia y en todos los grupos se encontraron alterados fueron aquellos relacionados con la biometría hemática (anemia) y los relacionados con las pruebas de funcionamiento hepático, otros estudios frecuentemente alterados fueron la deshidrogenasa láctica; otros como la prueba de Coombs y el perfil reumatológico sólo fueron representativos para el grupo hematológico y reumatológico, por lo que se sugiere solitario únicamente si se sospecha durante el abordaje en alguno de estos padecimientos, mientras que otras pruebas menos representativas como los tiempos de coagulación no mostraron ser necesarios en el abordaje inicial de la hepatoesplenomegalia, por lo que no se recomienda su toma rutinaria. En cuanto a los estudios de gabinete se encontró una alta frecuencia de alteraciones por ultrasonografía en todos los grupos diagnósticos, por lo que resulta útil en el abordaje inicial, a diferencia de la tomografía axial computada que presenta alteración más frecuentemente en los grupos de diagnóstico anatómico y neoplásico, por lo que recomendamos solicitarlo en caso de la sospecha de alguno de estos diagnósticos. Por

último se encontró una alta frecuencia de alteración por biopsia de tejido, sin embargo, por la complejidad y eventos adversos asociados a este procedimiento, debe de solicitarse únicamente en última instancia.

Nuestros resultados son similares a lo encontrado en la literatura actual (31) observando un aumento de la frecuencia de enfermedades no infecciosas y disminución de las infecciosas, sin embargo, al comparar nuestros datos con aquellos realizados en estudios previos al año 2010 encontramos diferencia en cuanto a la etiología más frecuente de hepatoesplenomegalia, siendo para estos estudios más frecuente la etiología infecciosa, compatible con la observación de que la epidemiología de las enfermedades que presenta nuestra población se ha modificado. (32,33)

Finalmente es importante destacar que la frecuencia de la etiología de la hepatoesplenomegalia está cambiando, lo cual es un reflejo del cambio epidemiológico que se está viviendo en nuestra entidad federativa (30), esto debe dar paso a una modificación en un futuro a los algoritmos diagnósticos tomando en cuenta los antecedentes de cada paciente y no apegarse estrictamente a guías que consuman recursos monetarios, tiempo excesivo de estudio y el abuso que existe en la toma de exámenes que solo pueden retrasar el diagnóstico. Debemos, en un futuro cercano, tratar de encontrar la estrategia adecuada para el estudio de la hepato-esplenomegalia de manera eficiente con el menor tiempo y recursos necesarios.

Conclusiones

1.-En la presente revisión la etiología más frecuente de la hepato-esplenomegalia fueron: Enfermedades metabólicas, seguido por causas anatómicas, infecciosas, reumatológicas y por último neoplasias y trastornos hematológicos.

2.-La infección por virus por Epstein-Barr estuvo presente incluso en pacientes de otros grupos diagnósticos diferentes al infeccioso. Por lo que se considera la infección por este virus la entidad clínica más frecuente, sin ser necesariamente el diagnóstico final ya que puede coexistir con otras entidades diagnósticas.

3.-La presencia o ausencia de los dos signos clínicos utilizados actualmente para clasificar a la hepato-esplenomegalia con fiebre (con o sin anemia) o con anemia (con o sin fiebre), no se correlacionó en forma exclusiva en ninguno de los grupos etiológicos estudiados.

4.-La ruta diagnóstica utilizada actualmente podría no ser vigente, ya que da prioridad a cuadros infeccioso por encima del resto de los diagnósticos posibles (16), lo cual no fue encontrado en nuestra población.

5.-Es necesario proponer en un futuro la creación de un nuevo abordaje que considere esencial la historia clínica y exploración física completa para el estudio de los pacientes, pues hemos observado se ha perdido esta muy importante base para la toma de decisiones al momento de la elección de los estudios de laboratorio y gabinete solicitados para el estudio de hepatoesplenomegalia de origen a determinar.

Cronograma de actividades

Actividad	Fecha
Búsqueda de información	Julio 2015
Definir pregunta de investigación	Septiembre 2015
Portafolio	Octubre 2015
Desarrollo de proyecto	Octubre 2015
Revisión de expedientes	Diciembre 2015
Capturar datos	Febrero 2016
Análisis estadístico de variables cualitativas y cuantitativas	Abril 2016
Interpretación de resultados	Mayo 2016
Conclusiones	Junio 2016

Bibliografía.

1. Accuracy and reliability of palpation and percussion for detecting hepatomegaly: a rural hospital-based study. Joshi R, Singh A, Jajoo N, Pai M, Kalantri. Indian J Gastroenterol. 2004 Sep;23(5):171-4.
2. Autochthonous hepatitis E in developed countries and HEV/HIV coinfection. Dalton HR, Hunter JG, Bendall R. Semin Liver Dis. 2013 Feb;33(1):50-61. Epub 2013 Apr 5
3. Accuracy and significance of computed tomographic scan assessment of hepatic volume in patients undergoing liver transplantation. Schiano TD, Bodian C, Schwartz ME, Glajchen N, Min. Transplantation. 2000 Feb;69(4):545-50.
4. Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. Torbenson M, Chen YY, Brunt E, Cummings OW, Gottfried M, Jakate S, Liu YC, Yeh MM, Ferrell L Am J Surg Pathol. 2006 Apr;30(4):508-13.
5. A re-evaluation of the scratch test for locating the liver edge. Gupta K, Dhawan A, Abel C, Talley N, Attia J BMC Gastroenterol. 2013;13:35. Epub 2013 Feb 25.
6. Case 3: Hepatosplenomegaly in a 2-year-old Boy. Rajeev Ramachandran Pediatrics in Review 2015;36;265 DOI: 10.1542/pir.36-6-265
7. Factors affecting liver size: a sonographic survey of 2080 subjects. Kratzer W, Fritz V, Mason RA, Haenle MM, Kaechele V, Roemerstein Study Group J Ultrasound Med. 2003;22(11):1155.
8. Hepatic granulomas: histological and molecular pathological approach to differential diagnosis--a study of 442 cases. Drebber U, Kasper HU, Ratering J, Wedemeyer I, Schirmacher P, Dienes HP, Odenthal M Liver Int. 2008;28(6):828.
9. Management of portal hypertension in children with portal vein thrombosis. Giouleme O, Theocharidou E, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013 Oct;57(4):419-25.
10. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. Pagano L, et al, GIMEMA-ALWP (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto, Acute Leukemia Working Party) Haematologica. 2013 Feb; 98(2):239-46

11. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. Bernstein DL, Hůlkova H, Bialer MG, Desnick RJ *J Hepatol.* 2013;58(6):1230.
12. HARRIS D, Paul et al. Fibrosis Hepática congénita: un espectro clínico variable: Casos clínicos. *Rev. méd. Chile.* 2004, vol.132, n.6 pp. 733-741
13. Hematological evaluation of splenomegaly. Ali N, Anwar M, Ayyub M, Nadeem M, Ejaz A, Qureshi AH, Qamar MA, *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004;14(7):404.
14. Thrombocytopenia in malaria. Patel U, Gandhi G, Friedman S, Niranjana S. *J Natl Med Assoc.* 2004;96(9):1212.
15. Infectious Mononucleosis Hepatitis in Young Adults: Two Case Reports. Min-Jung Kang, et al. DOI: 10.3904/kjim.2009.24.4.381
16. Construcción y validación de una guía clínica para el diagnóstico etiológico de hepatoesplenomegalia en niños. Trejo y Pérez JA, et al. *Bol Med Hosp Infant Mex* Volumen 52-Número 3, Marzo 1995. México DF p. 160-167.
17. Gaucher's Disease in Lithuania: Its Diagnosis and Treatment. Gražina Kleintien, *Medicina (Kaunas)* 2011; 47 (7): 405-11
18. Síndrome hemofagocítico: expresión de diversas entidades nosológicas. J.L. Dapena Díaz, et al. *An Pediatr (Barc).* 2009;71(2):110–116
19. Health implications of chronic hepatosplenomegaly in Kenyan school-aged children chronically exposed to malarial infections and *Schistosoma mansoni*. Shona Wilson, et al. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 104 (2010) 110–116
20. Manifestations of paediatric *Leishmania infantum* infections in Malta. David Pace, et al. *Travel Medicine and Infectious Disease* (2011) 9, 37e46
21. Coinheritance of Gaucher disease and α -thalassemia resulting in confusion between two inherited hematologic diseases. Ebrahim Miri-Moghaddam, et al. 1079-9796. 2010 Published by Elsevier Inc. doi:10.1016/j.bcmed.2010.08.007
22. Lactante con hepatoesplenomegalia masiva. Guillermo Ramón-García, Bertha Soria-Garibay. *Bol Med Hosp Infant Mex*, Vol. 65, julio-agosto 2008; 297-305.
23. Bonita R., Beaglehole R., y Kjellström T. *Epidemiología básica Segunda edición.* Washington, D.C: OPS, 2008. 279 pp.
24. *World Health Report 2006: Working together for health.* Ginebra, World Health Organization, 2006.
25. Feachem RGA, Kjellstrom T, Murray CJL, Over M, Phillips MA. *The health of adults in the developing world.* Oxford, Oxford University Press, 1992.
26. Sibai AM. Mortality certification and cause of death reporting in developing countries. *Bull World Health Organ* 2005;83:83.
27. Jong-wook L. Global health improvement and WHO: shaping the future. *Lancet* 2003;362:2083–8.
28. Frenk, J., Lozano, R., González-Block, M.A., et al. (1994). *Economía y salud: propuestas para el avance del sistema de salud en México.* Informe final. México, D.F.: Fundación Mexicana para la Salud.
29. Pérez-Cuevas, R. y cols. Scaling Up Cancer Care for Children Without Medical Insurance in Developing Countries: The Case of Mexico. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;1-8.
30. Lozano, Rafael et al. La carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y desafíos para el sistema de salud en México. *Salud pública Méx.* 2013, vol.55, n.6 pp.580-594.
31. Sjouke B1, van der Stappen JW, et al. Hypercholesterolaemia and hepatosplenomegaly: two manifestations of cholesteryl ester storage disease. *Neth J Med.* 2015 Mar;73(3):129-32.

32. Loredó AA, Mata QL, Carvajal RL. Hepatoesplenomegalia de etiología desconocida: abordaje clínico para su diagnóstico en 57 casos. Bol Med Hosp Infant Mex 1989; 46: 41-6.
33. Bricks LF, Coccozza AM. Experience in the evaluation of children with hepatosplenomegaly at a teaching ambulatory, Sao Paulo, Brazil. Rev Inst Med Trop S. Paulo 1998; 40: 269-75.

Limitaciones del estudio

Por tratarse de un estudio retrospectivo en el que la búsqueda de la información se realiza en base a lo plasmado en el expediente clínico de cada uno de los sujetos incluidos en el estudio, es posible no contar con toda la información posible o necesaria, por lo que este dato debe de estar presente durante el análisis de los resultados.

Anexos

Gráfica 1. Número de pacientes por grupo diagnóstico

