



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRIA**

**TITULO:
HISTIOCITOSIS: ESPECTRO CLÍNICO Y FACTORES
ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS ATENDIDOS EN HOSPITAL DEL NIÑO “DR.
RODOLFO NIETO PADRÓN” 2013 A FEB 2018**

**ALUMNO:
DRA. WENDY GONZALEZ VAZQUEZ**

**DIRECTOR (ES):
DRA. PERLA CITLALLI SIMON GONZALEZ
DR. JOSE LUIS MORENO DOMINGUEZ
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Villahermosa, Tabasco. Julio de 2018



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
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA**

**TÍTULO:
HISTIOCITOSIS: ESPECTRO CLÍNICO Y FACTORES
ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS ATENDIDOS EN HOSPITAL DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN” 2013 A FEB 2018**

**ALUMNO:
DRA. WENDY GONZALEZ VAZQUEZ**

**DIRECTOR (ES):
DRA. PERLA CITLALLI SIMON GONZALEZ
DR. JOSE LUIS MORENO DOMINGUEZ
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: DRA. WENDY GONZALEZ VAZQUEZZ

FECHA: JULIO DE 2018

Villahermosa, Tabasco. Julio de 2018

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a Dios, por haberme acompañado y guiado a lo largo de este camino, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad.

A mi madre Amalia por su apoyo incondicional, por su amor y por las horas de cuidado y dedicación para conmigo y Gabi.

A mi padre Leonardo, porque siempre me ha apoyado y por su amor.

A mi hijo Gabriel, por sacrificar el tiempo juntos; eres el motor de mi vida y lo que me motiva a ser mejor cada día y no rendirme. Te amo.

A Moisés por ser parte de este camino, que aunque con tropiezos, lo volvería a hacer si es de tu mano. Gracias por tu amor, paciencia y apoyo. Te amo.

A mi familia GONZALEZ y Vázquez por todo el amor que siempre me han brindado.

A mi Tía Yuri, por tu amor infinito, tus risas, tus consejos, tu apoyo incondicional, se que estarías muy feliz. Te amo

A mis maestros por la dedicación, paciencia, tiempo y conocimientos brindados hacia a nosotros. Especial agradecimiento al Dr. Santamaria y Dr. Romero por todo el apoyo brindado y por permitirme la oportunidad, de poder culminar este proyecto. Muchas gracias de corazón.

A mis compañeros Nery, Mary, Silvia, Brenda, Iraís, Ingrid, José, Ricardo, Ricky, Ezequiel, Francisco, Oscar, David, Arturo y Lucas. Gracia por todo los momentos de alegría, tristeza, impotencia, nervios, enojo ha sido un placer compartirlos con ustedes, que Dios los bendiga; gracias por su apoyo y por su amistad, sin su ayuda no hubiese sido posible concluir este proyecto.

INDICE

I	RESUMEN	5
II	ANTECEDENTES	6
III	MARCO TEORICO	8
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
V	JUSTIFICACION	23
VI	OBJETIVOS	24
	a. Objetivo general	24
	b. Objetivos específicos	24
VII	HIPOTESIS	25
VIII	METODOLOGIA	25
	a. Diseño del estudio.	25
	b. Unidad de observación.	26
	c. Universo de Trabajo.	26
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	26
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	27
	f. Estrategia de trabajo clínico	29
	g. Criterios de inclusión.	30
	h. Criterios de exclusión	30
	i. Criterios de eliminación	30
	j. Métodos de recolección y base de datos	30
	k. Análisis estadístico	30
	l. Consideraciones éticas	31
IX	RESULTADOS	32
X	DISCUSIÓN	39
XI	CONCLUSIONES	42
XII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43
XIII	ORGANIZACIÓN	46
XIV	EXTENSION	46
XV	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	47
	ANEXOS	47

I. RESUMEN

Introducción: La histiocitosis constituye una entidad poco frecuente, con diferentes tipos de presentación clínica y patológica, que varían desde poco detectable hasta compromiso de múltiples órganos y sistemas. Es consecuencia de la proliferación, acúmulo e infiltración en diferentes órganos, de células que forman parte del sistema fagocítico mononuclear.

Objetivo: Determinar cuál es el espectro clínico y cuáles son los factores asociados a mortalidad en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón del año 2013 al año 2018.

Materiales y Métodos: El estudio realizado fue observacional, analítico, retrospectivo, de corte transversal. Se registraron 15 pacientes con Histiocitosis, con expedientes clínicos completos, diagnóstico y seguimiento adecuado, en el período comprendido entre enero de 2013 y febrero de 2018. Los datos se recolectaron a través de una ficha y el análisis se realizó con los programas EXCEL y SPSS.

Resultados: El promedio de edad fue de 2.8 años. El principal síntoma fue el dolor óseo, reportado en un 45%, el signo de mayor presentación es la fiebre con 73%. La relación Hombre-mujer fue de 1.1:1 y predominio del sexo femenino. Las tres manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: Hueso 66.6% y linfadenopatías 60% y anemia el 73%. El 64 % presento desnutrición al debut de la enfermedad. La mortalidad general fue 6.6%. Los factores de riesgo asociados con la mortalidad fueron: sexo masculino, desnutrición al diagnóstico, debut de Histiocitosis en menor de 1 año, afección hepática y hematológica con bicitopenia que incluya anemia y afección de la médula ósea.

Conclusiones: En este estudio los factores asociados a mortalidad, fue un paciente menor de un año, con infiltración a órganos de riesgo, como medula ósea, hígado, bazo, con bicitopenia. Con mala respuesta a tratamiento. El principal síntoma fue el dolor óseo, reportado en un 45%, el signo de mayor presentación es la fiebre con 73%. Se hace notar que fue más frecuente el sexo femenino. Hubo desnutrición en el 63% de los pacientes, afección a medula osea en 66%, anemia en el 73%, entre otros.

Palabras clave: histiocitosis, anemia, plaquetopenia, fiebre, aspirado de medula ósea.

II. ANTECEDENTES.

La histiocitosis forma parte de un grupo de enfermedades que se caracterizan por proliferación, acumulación e infiltración localizada (piel o lesión aislada en hueso) o generalizada (cualquier órgano o sistema) de células del sistema mononuclear fagocítico (SMF) (monocitos, macrófagos, células dendríticas). Puede presentarse en edades que abarcan desde el período neonatal hasta la edad adulta, en una relación hombre: mujer de 1.5:1.⁽¹⁾

Presenta una incidencia en la edad pediátrica de 0 a 15 años se encuentra en 0,54 / 100 000 y de 1,64 / 100 000 en niños entre 0 y 2 años de edad.

La etiología de la mayoría de la histiocitosis no es conocida. Factores implicados son las infecciones, disfunción o trastorno de los linfocitos y citoquinas. Los mecanismos neoplásicos tienen un factor genético y molecular. El herpes virus tipo 6 se ha hallado en las lesiones de la HCL.⁽²⁾

El espectro clínico puede variar desde una forma localizada, con compromiso de un solo órgano, hasta una diseminada que puede afectar diferentes sistemas de órganos en mayor y menor medida. Entre los sistemas con más frecuencia involucrados se incluyen hueso, piel, ganglios linfáticos, médula ósea, timo, el hígado, el bazo, tubo digestivo, sistema endócrino y el SNC.⁽²⁾

En este estudio, se ha tratado de identificar el espectro clínico y los factores de riesgo asociados a la mortalidad de los pacientes con histiocitosis, diagnosticados en el Hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, en el período comprendido desde enero de 2013 a febrero de 2018 con el objeto de establecer criterios de riesgo de

esta patología, desde el momento de su diagnóstico, y con ello orientar la selección de los tratamientos, con el fin de realizar un diagnóstico precoz y ofrecer tratamiento oportuno y eficaz a cada paciente.

III.- MARCO TEORICO

La histiocitosis es un grupo heterogéneo de enfermedades de causa desconocida que se caracterizan por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico (monocitos, macrófagos, células dendríticas) en diferentes órganos y sistemas. Dicha proliferación puede ser localizada (lesión afectando únicamente piel o una lesión aislada en hueso) o bien generalizada, afectando varios órganos o sistemas.

La incidencia mundial de la histiocitosis es 4-5 por millón de habitantes. Sin embargo, como muchas lesiones óseas y de piel no pueden ser diagnosticadas como Histiocitosis, esta tasa pudiera ser una subestimación de la enfermedad.⁽³⁾ En Estados Unidos se reporta una incidencia de 0,05 a 0,5 casos por 100 000 niños al año , en Francia de 0,45 casos por 100 000 niños y en población latina, en donde existen pocos casos reportados, se reporta una incidencia de 0,45 casos por 100 000 al año.⁽⁴⁾

Fisiopatología:

El sistema mononuclear fagocítico (SMF) incluye todas las células derivadas de los precursores monocíticos de la médula ósea (monoblasto y promonocito), los monocitos de la sangre periférica y los macrófagos o histiocitos de los distintos órganos y tejidos. El término de histiocito se refiere a una célula del sistema inmune que incluye a dos tipos de células desde el punto de vista funcional: 1. Los

macrófagos: principales células procesadoras de antígenos. 2. Las células dendríticas o dendrocitos: presentadoras de antígenos a los linfocitos T.⁽⁴⁾

El histiocito forma parte del sistema inmunitario y se encuentra en muchas partes del cuerpo, especialmente en la médula ósea, sangre, piel, hígado, pulmones, ganglios linfáticos y bazo.

El histiocito maduro tiene su función de acuerdo con el sitio donde se localiza. Ejemplos de histiocitos son las células de Kupffer del hígado, las células de Langerhans en la piel, los osteoclastos del tejido óseo, la microglía del SNC, los macrófagos alveolares, neumocitos y restantes macrófagos distribuidos por la médula ósea, el bazo o las serosas pleural y peritoneal.⁽⁵⁾

Etiología:

Las causas de la mayoría de la histiocitosis no son conocidas. Factores implicados son las infecciones, disfunción o trastorno de los linfocitos y citoquinas. Los mecanismos neoplásicos tienen un factor genético y molecular. El herpes virus tipo 6 se ha hallado en las lesiones de la HCL.⁽⁵⁾ Las citoquinas juegan un papel fundamental en la fisiología y biología de las células dendríticas y macrófagos. Las lesiones de la HCL contienen varias citoquinas. Las grandes cantidades de citoquinas son producidas por CD1a+ y por CD3+, incluyendo IL-2, IL-4, IL-5 y TNF-alfa, que se genera exclusivamente por las células de T. IL-1a se deriva de las células de Langerhans.⁽⁶⁾

La etiopatogenia de la histiocitosis se debe fundamentalmente a la “disregulación de citoquinas”, lo cual es responsable de la proliferación y falta de maduración de

las células de Langerhans; posiblemente se trate de un defecto inmunológico, ya sea congénito o adquirido.

En la actualidad, la mayor parte de los investigadores cree que se produce una alteración en la regulación del sistema inmunológico en estos pacientes. La presencia de agregados de otras células inmunológicamente activas en las lesiones, las anomalías encontradas en el timo, la disminución en el número de los linfocitos T supresores CD8+ y el aumento en la síntesis de varias citocinas sugieren una respuesta fisiológica exagerada de las células de Langerhans a un antígeno no identificado o, por el contrario, una apropiada respuesta a señales anormales procedentes de otras células del sistema inmunológico⁽⁶⁻⁷⁾. El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos parece tener una función preponderante en el reclutamiento, la activación, la proliferación y la supervivencia de las células de Langerhans, por lo que puede constituir un marcador biológico de la masa tumoral.

⁽⁷⁾Aunque actualmente se cuenta con numerosos datos sobre los mediadores celulares involucrados, no se ha podido demostrar la existencia de ningún defecto primario en el sistema inmunológico responsable del desencadenamiento de la histiocitosis . Se ha comprobado con técnicas de citometría de flujo la monoclonalidad en las células de Langerhans del infiltrado, sugiriéndose una etiología neoplásica . Sin embargo, existen proliferaciones clonales que son benignas. Se puede añadir que las figuras mitóticas son muy escasas⁽⁸⁾.

Algunos autores sugieren que la HCL pueda tratarse de un proceso neoplásico con una gran variabilidad en cuanto a su comportamiento biológico, y a su intensidad clínica.⁽⁷⁻⁸⁾

Se han identificado como antecedentes epidemiológicos de interés la exposición de los padres a diversos solventes, la historia familiar de tumores benignos, infecciones urinarias durante el embarazo, transfusiones sanguíneas posnatales, infecciones perinatales e historia familiar positiva de enfermedades tiroideas, desconociéndose en el momento actual el significado de estos hallazgos⁽⁸⁻⁹⁾.

La presentación clínica de estos pacientes va a depender de la localización de las lesiones y de la extensión.

Lesiones en Huesos en un 78% de pacientes con Histiocitosis y, a menudo, incluye el cráneo (49%), el fémur (17%), órbita (11%), y/o las costillas (8%). Esta afectación puede inducir fracturas. .⁽⁹⁾

Las lesiones cutáneas se presentan en el 50% de los pacientes. El rash micropapular es una presentación común, y las lesiones superficiales pueden ser la única evidencia de la enfermedad o pueden ser parte de un compromiso sistémico. Las lesiones más típicas son las pápulas difusas y exfoliativas, similares a dermatitis seborreica, especialmente localizadas en piel cabelluda, pliegues y región perineal.⁽⁹⁻¹⁰⁾

El compromiso mandibular puede ser a nivel maxilar, provocando lesión lítica o infiltración de las encías, y generando ulceración de mucosas, sangrado e hiperplasia gingival; se puede producir caída espontánea de los dientes.⁽¹⁰⁾

Ganglios linfáticos: puede haber adenopatías, generalmente en situaciones diseminadas. La localización más frecuente es a nivel cervical, generando

conglomerados que fácilmente se confunden con un linfoma. En algunos casos, masas mediastinales, por adenopatías hiliares o por infiltración del timo. .⁽¹⁰⁾

El compromiso pulmonar ocurre en el 20-40% de los pacientes, produciendo síntomas respiratorios, tos, taquipnea, disnea y neumotórax. Las lesiones iniciales son granulomas peribronquiales que dan lugar a un patrón intersticial, que puede regresar o progresar hacia destrucción alveolar, formación de microquistes, bulas y neumotórax espontáneo. En niños pequeños la afectación pulmonar es frecuente en formas diseminadas. El diagnóstico definitivo se realiza por la presencia de células CD1a positivas en el líquido del lavado bronquial. Las pruebas de función pulmonar pueden revelar la enfermedad pulmonar restrictiva.⁽¹⁰⁻¹¹⁾

La hepatomegalia es muy frecuente en casos diseminados. Se pueden presentar cuadros de colestasis prolongada por fibrosis obstructiva del conducto biliar, y finalmente, progresa a colangitis esclerosante, con cirrosis biliar y falla hepática.

La esplenomegalia es rara. Se observa en el 5% de casos de enfermedad multisistémica, debe ser mayor de 2 cm y comprobada por ecografía.⁽¹¹⁾

Compromiso ocular y periorbitario. La manifestación de la enfermedad incluye a menudo el edema periorbitario. Los estudios imagenológicos pueden revelar lesiones osteolíticas destructivas. El compromiso orbitario puede causar proptosis. Se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial en paciente con tumores retrooculares a nivel pediátrico.⁽¹²⁾

Se puede presentar otitis media aguda u otitis crónica, con otorrea persistente, y puede ser difícil de distinguir de la causa infecciosa. Se informan secuelas a largo plazo, entre ellas, sordera.

Compromiso del SNC: la alteración más característica es la diabetes insípida por afectación hipotálamo-hipofisiaria (HI), que se manifiesta en un 24% -40%. Puede aparecer de manera temprana como tardía, sobre todo en formas multisistémicas o recidivantes, generando poliuria y polidipsia.⁽¹¹⁻¹²⁾

Y también, lesión tumoral con efecto de masa, por compromiso a nivel del eje HI.

Compromiso hormonal: hipersecreción de TSH y ACTH, que genera alteración de apetito, patrón del sueño, regulación de la temperatura, retraso del crecimiento, alteraciones puberales, amenorrea.

Asimismo, alteración del parénquima cerebral con desmielinización y gliosis en IRM.⁽¹²⁾

La primera clasificación de las histiocitosis fue publicada en 1987. Gracias a los avances científicos subsiguientes, en 1997, basado en la identificación microscópica e inmunohistoquímica de la celularidad implicada, se publicó la clasificación actual de las histiocitosis (cuadro 1).⁽¹³⁾

En las histiocitosis de células de Langerhans hay subtipos clínicos que incluyen: la enfermedad de Letterer-Siwe, la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, el Granuloma Eosinófilico, y la enfermedad de Hashimoto-Pritzker.

Cuadro 1. Clasificación de las histiocitosis.

HISTIOCITOSIS	
ENFERMEDADES DE COMPORTAMIENTO VARIADO	ENFERMEDADES MALIGNAS
<ul style="list-style-type: none"> • Células dendríticas <ul style="list-style-type: none"> - Histiocitosis de células de Langerhans - Enfermedades dendríticas secundarias - Xantogranuloma juvenil - Histiocitomas solitarios • Macrófagos <ul style="list-style-type: none"> - Síndromes hemofagocíticos Linfohistiocitosis hemofagocítica primaria (familiar y esporádica) <ul style="list-style-type: none"> - Síndromes hemofagocíticos secundarios - Asociados a infecciones - Asociados a malignidad - Otros - Rosai-Dorfman (histiocitosis de senos paranasales con linfadenopatía masiva) - Histiocitoma solitario de fenotipo macrófago. 	<ul style="list-style-type: none"> • Relacionadas a macrófagos <ul style="list-style-type: none"> - Leucemias <ul style="list-style-type: none"> - Leucemia monocítica M5A y B - Leucemia aguda - Leucemia mielomonocítica crónica - Tumor extramedular monocítico o sarcoma • Sarcomas relacionados a células dendríticas (localizados o diseminados) <ul style="list-style-type: none"> - Fenotipo específico; células dendríticas foliculares, células dendríticas interdigitantes. • Sarcoma histiocítico relacionado a macrófagos (localizados o diseminados)

Enfermedad de Hand-Schüller-Christian Se le atribuye su nombre a los doctores Alfred Hand, Christian y Schüller, quienes describieron en 1893, 1905, y 1920, respectivamente, una misma entidad que el Dr. Alfred Hand reunió como un mismo padecimiento. Se trataba de pacientes pediátricos que presentaban afección visual, exoftalmos, poliuria y polidipsia, lo cual posteriormente se englobaría como un solo padecimiento que afectaba a niños mayores de 2 años, caracterizado por exoftalmos, lesiones líticas en cráneo, y diabetes insípida. Un tercio de los pacientes presenta una dermatosis similar a la dermatitis seborreica, con las mismas áreas de distribución descritas con anterioridad, así como presencia de pápulas y nódulos en dichas regiones.^{(8-9-10).}

Enfermedad de Letterer-Siwe Fue descrita inicialmente por Erich Letterer en un paciente de 6 meses de edad que presentó una afección aguda y fulminante al sistema retículo-endotelial. En 1933, Sture Siwe describió una afección similar en un paciente de un año y medio de edad. Se englobó en este síndrome la presencia de esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatías, tumores en huesos, tendencia a la hemorragia, anemia y depósitos de macrófagos anormales en múltiples tejidos.

(8-9-10)

La edad promedio de presentación es de 2 años. Los pacientes presentan una dermatosis generalmente aguda y diseminada, la cual se caracteriza por lesiones que simulan dermatitis seborreica distribuidas en piel cabelluda, cuello, tronco y área del pañal. Se ha descrito la presencia de pápulas, pústulas, vesículas, petequias y púrpura, también como signos sistémicos que incluyen fiebre, anemia, linfadenopatías, lesiones osteolíticas y hepatoesplenomegalia. (8-9-10)

Granuloma eosinofílico: En 1930, el Dr. Mignon describió una lesión granulomatosa en hueso en un paciente de 12 años. En 1940, Lichtenstein y Jaffe recopilaron múltiples casos similares, reportados en la literatura mundial, de los cuales algunos se asociaban a la enfermedad de Hand-Schüller-Christian. Se describió este padecimiento como la presencia de un tumor con contenido de células fagocíticas y colecciones de eosinófilos.

Se presenta en pacientes menores de 20 años de edad, por lo general del sexo masculino, mismos que refieren edema y dolor en sitios de lesiones óseas que frecuentemente son en diáfisis de huesos largos, en huesos planos, o en ambos.

Se considera un subtipo benigno, ya que presentan remisión completa en 95% de los casos. No se encuentran lesiones cutáneas por lo general.^{(8-9-10)]}.

La histiocitosis puede afectar a uno o varios órganos y a una o varias localizaciones, lo cual es muy importante para el pronóstico y el tratamiento. Los órganos afectados con más frecuencia son los huesos, la piel, los ganglios linfáticos, la médula ósea, el hígado, el bazo y el SNC.

Cuadro 2. Clasificación de la histiocitosis de acuerdo a la extensión de la

1. Formas localizadas

- a. Afectación cutánea exclusiva
- b. Lesiones óseas monostóticas, asociadas o no a diabetes insípida, afectación ganglionar regional, o a lesiones cutáneas.
- c. Lesiones óseas pollostóticas (varios huesos o más de una o dos lesiones en el mismo hueso), asociadas o no a diabetes insípida, afectación ganglionar regional o a lesiones cutáneas.

2. Formas diseminadas

- a. Afectación visceral en pulmón, hígado o sistema hematopoyético, pero SIN disfunción orgánica. Puede estar asociada a lesiones óseas, diabetes insípida, afectación ganglionar regional o a lesiones cutáneas.
- b. Afectación visceral de pulmón, hígado o sistema hematopoyético, CON signos de disfunción orgánica. Puede estar asociada a lesiones óseas, diabetes insípida, afectación ganglionar regional o a lesiones cutáneas.

El cuadro clínico generalmente es muy orientativo, sin embargo, el diagnóstico debe corroborarse por el estudio histopatológico de las lesiones, tanto cutáneas como sistémicas, si las hubiere. El estudio histológico debe incluir la inmunohistoquímica, que permite catalogar la etiología celular de las lesiones ⁽¹³⁻¹⁴⁾

- Biopsia del tejido comprometido. ■ Inmunomarcación.

Desde el año 1987 la sociedad del histiocito definió criterios histológicos para el diagnóstico de HC, los cuales se agrupan de la siguiente manera:

a. Diagnóstico presuntivo: La morfología en el microscopio de luz, más 2 o más tinciones suplementarias positivas para: 1. ATP-asa 2. S-100 3. alfa-D-manosidasa 4. Lectina

b. Diagnóstico definitivo: Morfología en el microscopio de luz, más gránulos de Birbeck en la célula lesional con microscopía electrónica y/o tinción positiva para CD1a en las células lesionales.

Cuando el diagnóstico ha sido establecido, debe realizarse una evaluación completa de la historia y examen físico de los pacientes, realizándose exámenes adicionales entre los cuales se incluyen: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, estudios de coagulación, examen general de orina, usg abdominal, radiografías. Anexo 2.

Por la variedad morfológica de las lesiones, se incluyen muchos diagnósticos diferenciales; es útil agruparlos según el sitio de presentación¹ : la afección del cuero cabelludo incluye dermatitis seborreica, tiña capitis y foliculitis decalvans; el compromiso de los pliegues cutáneos incluye dermatitis del pañal, intertrigo candidiásico, enfermedad de Darier e hidradenitis supurativa; y, finalmente, las lesiones en el tronco incluyen histiocitosis de células no Langerhans, urticaria pigmentosa, liquen nitidus, miliaria y escabiosis.⁽¹²⁾

Diagnóstico diferencial: LLA, LM,. Anemias crónicas o refractarias que no responden al tratamiento, Dermatitis atópica, Craneofaringioma, Diabetes insípida, Linfadenopatía, Desórdenes linfoproliferativos, Mastoiditis, Linfoma no Hodgkin, Osteomielitis, Otitis media.

Tratamiento: Se han definido estadios en los cuales es necesario ubicar al paciente para determinar el tratamiento idóneo⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

- Enfermedad localizada
- Enfermedad de bajo riesgo
- Enfermedad multisistémica con evidencia de disfunción orgánica o de alto riesgo
- Los casos refractarios a tratamiento y/o avanzados .

Enfermedad localizada: Se manejan en general de forma conservadora, sin tratamiento agresivo. Por ejemplo: en las formas cutáneas, pueden usarse corticoides, mostaza nitrogenada tópica u otros agentes quimioterapéuticos tópicos.

Las formas de bajo riesgo, o de órganos de bajo riesgo: pueden precisar tratamiento sistémico con corticoides, quimioterapia o radioterapia, circunstancia que depende de la localización y el número de lesiones. Por ejemplo con una lesión ósea única puede tratarse con cirugía con curetaje pero si la localización es en un área de difícil acceso o que comprometa estructuras cercanas, como puede ocurrir con una lesión vertebral o en la base del cráneo, puede que sea necesario el uso de quimioterapia o radioterapia. ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

Forma de alto riesgo: Estas requieren quimioterapia con prednisona, vinblastina y mercaptopurina, en algunos casos puede ser necesaria la cirugía y la radioterapia. Anexo 3,4.

Factores pronósticos.

. Los principales criterios, utilizados con esa finalidad, se basan en la disfunción de órganos de alto riesgo, éstos son⁽¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁾:

1. La disfunción de órganos de riesgo se basan en la utilización de los criterios de Lahey, los cuales son: a. Disfunción pulmonar: Taquipnea, disnea, tos, cianosis, neumotórax o derrame pleural atribuido a HCL.

b. Disfunción hepática: hipoproteinemia (<5.5 g/dL proteínas totales y < 2.5 g/dL albumina o ambos), edema, ascitis, e hiperbilirrubinemia (> 1.5mg/dL total y no atribuido a hemólisis)

c. Afección hematopoyética con o sin compromiso de la médula ósea: cuando la hemoglobina es menor de 10 g/dL, leucocitos menores de 4000 mm³, neutrófilos menores de 1500/mm³ o plaquetas menores de 100,000 mm³. El compromiso de la médula ósea es definido como la demostración de células CD1a en el aspirado de médula ósea. ⁽¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁾

2. La edad del paciente en el momento del diagnóstico: se describe que los pacientes menores de un año de edad, con múltiples órganos afectados tienen un pronóstico de progresión a muerte en los primeros dos años tras el diagnóstico, el cual es significativamente superior a otras edades.

3. El número de órganos afectados: se ha visto que el compromiso de un solo órgano tiene una supervivencia a los 3 años del 100% a diferencia de aquellos con compromiso multisistémico que a los 3 años evidencian un máximo de supervivencia del 70%.⁽¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁾

4. La rapidez de respuesta al tratamiento. Se ha descrito que una respuesta al tratamiento en 6 semanas, es un buen factor pronóstico de supervivencia.⁽¹⁶⁻¹⁷⁾

Pronóstico y mortalidad

La gravedad dependerá del comienzo y de la afectación visceral: las formas de mayor benignidad ocurren en niños mayores y limitadas al hueso.

Al hablar de curación, se acepta pasados cinco años sin recidivas.⁽¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁾

Factores a tener en cuenta en el pronóstico y en la estadificación al incluir una terapia: ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾

- Falta de respuesta precoz al tratamiento, o enfermedad activa tras seis semanas de tratamiento.
- Edad al diagnóstico inferior de dos años. Mortalidad 55-60%.
- Número de órganos involucrados:

Algunos pacientes a pesar del tratamiento pueden presentar secuelas y complicaciones a largo plazo, que incluyen:

- Pulmonares: fibrosis progresiva, quiste pulmonar, neumotórax crónico, infecciones de vías respiratorias bajas.
- Neuroendocrinas: diabetes insípida, hipotiroidismo, panhipopituitarismo.

- Neuropsíquicas: ataxia, cambios conductuales, invalidez, sordera.
- Viscerales: neuropatía crónica, hepatopatía crónica hasta cirrosis, colangitis esclerosante.
- Ortopédicas: desviaciones vertebrales, acortamiento de extremidades, asimetría de maxilares, pérdida de piezas dentarias.⁽⁷⁻¹⁷⁾

PRINCIPALES SECUELAS A LARGO PLAZO

Secuelas a largo plazo	
Sistema nervioso central	Cambios neurodegenerativos: ataxia, disartria, alteraciones intelectuales, alteraciones en marcha. Alteración eje hipotálamo/hipofisario: hormona del crecimiento (retraso en crecimiento, pubertad precoz o retrasada), tiroides y deficiencia de vasopresina (diabetes insípida).
Sistema óseo	Fracturas y colapsos vertebrales Deformidades ortopédicas: escoliosis, asimetría facial, asimetría de extremidades Pérdidas piezas dentales Pérdida audición Alteraciones visuales por protosis
Hígado	Colangitis esclerosante Falla hepática
Pulmón	Pneumotorax Fibrosis pulmonar Hipertensión pulmonar
Malignidades secundarias	Malignidades hematológicas Tumores sólidos

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La histiocitosis es una entidad poco frecuente, que se caracteriza por la proliferación clonal células del sistema mononuclear fagocítico con amplia variabilidad clínica. En algunos casos, la enfermedad tiene afectación multisistémica con compromiso de vida y, en otros casos, de compromiso exclusivamente a un solo órgano o sistema.

Las distintas formas de presentación producen distinto enfoque terapéutico y pronóstico, desde formas benignas, autolimitadas, con resolución espontánea hasta otras de curso tórpido o maligno. Ocasionando retrasos en el diagnóstico y tratamiento del paciente, lo cual puede llevar a un desenlace fatal.

Se pretende conocer los principales signos y síntomas que presentan los pacientes al ingreso hospitalario, de tal manera que oriente a la sospecha de esta patología dentro de los diagnósticos diferenciales.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

“Cuál son las características clínicas y los factores asociados a mortalidad en pacientes pediátricos con diagnóstico de histiocitosis atendidos en el Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón 2013-2018.

V. JUSTIFICACION.

Desde sus orígenes hasta nuestra época, la Histiocitos se ha considerado una patología compleja, que consta de un grupo variado de enfermedades que se caracterizan por la proliferación, acumulación, e infiltración localizada o generalizada de células del sistema mononuclear fagocítico, a cualquier órgano o sistema.

En el hospital de alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo nieto Padrón se han identificado aproximadamente 20 casos de histiocitosis en los últimos 5 años. Se comenta que a nivel mundial se reporta una incidencia en la edad pediátrica de 0 a 15 años se encuentra en 0,54 / 100 000 y de 1,64 / 100 000 en niños entre 0 y 2 años de edad.

Siendo la histiocitosis una enfermedad subestimada, por sus pocos reportes y sus manifestaciones localizadas a piel inicialmente, manejadas sin preocupación futura.

El estudio dará a conocer las características de la enfermedad, de tal manera que sea sospechada dentro de los diagnósticos diferenciales brindados por los médicos pediatras.

Sabemos que, para diagnosticar una enfermedad, se requiere de persistencia, y de una sospecha clínica, a fin de poder indicar los estudios complementarios necesarios, de modo que se haga diagnóstico y tratamiento oportuno y especializado, evitando así progresión y muerte, lo que lleva a prolongar la vida y a mejorar su calidad en los pacientes pediátricos.

VI . OBJETIVOS

a) Objetivo general:

“Determinar el espectro clínico y los factores asociados a mortalidad en pacientes pediátricos con diagnóstico de histiocitosis, atendidos en hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón del año 2013 al año 2018.”

b) Objetivos específicos:

1. Identificar los factores asociados a pacientes con histiocitosis.
2. Conocer el principal síntoma y signo al ingreso en pacientes pediátricos atendidos en hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón del año 2013 al año 2018 con diagnóstico de histiocitosis.
3. Conocer el tratamiento empleado más frecuente en pacientes con histiocitosis atendidos en hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón del año 2013 al año 2018.

VII. HIPOTESIS

Ho1.- Los factores asociados como edad, sexo, fiebre, hepatoesplenomegalia, e ictericia, así como alteraciones hematológicas no se relacionan con histiocitosis.

Hi1.- Los factores asociados como edad, sexo, fiebre, hepatoesplenomegalia, e ictericia, así como alteraciones hematológicas se relacionan con histiocitosis.

VIII. METODOLOGIA

a) Diseño del Estudio:

- Por el tiempo de seguimiento, el presente estudio fue de tipo TRANSVERSAL, pues se realizó la medición de las variables involucradas una sola vez para cada paciente.
- En cuanto a la aplicación de una maniobra, se consideró que el estudio fue tipo OBSERVACIONAL, pues solo se observó la expresión de las variables en el estudio de cada paciente.
- En cuanto al procesamiento de los datos, se consideró que este estudio fue COMPARATIVO Y ANALÍTICO pues se comparó el desenlace de la enfermedad del paciente con la forma de presentación de la enfermedad del paciente en el momento de hacer el diagnóstico por medio de un análisis multivariable.

- En cuanto a la generación de información se consideró que el estudio fue RETROSPECTIVO, se obtuvo la información ya generada en los expedientes clínicos de cada paciente.

c. Unidad de observación.

Pacientes con diagnóstico de Histiocitosis

d. Universo de trabajo:

Pacientes de ambos géneros, con diagnóstico comprobado de Histiocitosis en total 20 niños desde el año 2013 al 2018.

- e. Cálculo del Tamaño de la Muestra y sistema de muestreo:** Se incluyó al universo anterior correspondiente a 5 años de 20 pacientes con una confiabilidad del 95% y una posibilidad de error del 5%, con una heterogeneidad del 50% se encontró una muestra de 19 pacientes.

Se utilizó la siguiente fórmula para el cálculo de la muestra conociendo el tamaño de la población

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

En donde, N = tamaño de la población Z = nivel de confianza, P = probabilidad de éxito, o proporción esperada Q = probabilidad de fracaso D = precisión (Error máximo admisible en términos de proporción).

f. **Definición de variables y operacionalización de las variables**

Tipo de Variables: Variables Independientes:

- Edad del paciente al momento del diagnóstico(años)
- sexo del paciente (masculino y femenino)
- Estado nutricional al momento del diagnóstico (desnutrición leve, moderada, severa)
- Antecedentes familiares
- Uso de inmunosupresores por causas diferentes a histiocitosis
- Comorbilidades inmunosupresoras.

Variables Dependientes: histiocitosis

- Lesiones cutáneas (si/ no)
- Afección ósea (si/no)
- Afección ganglionar (si/no)
- Afección endocrinológica (si/no)
- Afección hepática (si/no)
- Afección pulmonar (si/no)
- Afección hematológica (si/no)
- Afección de sistema nervioso central (si/no)

Operacionalización de las variables:

Variable	Factores asociados en pacientes con histiocitosis
Definición conceptual	Características clínicas que se manifiestan cuando un órgano blanco o metastásico ha sido infiltrado por histiocitos
Definición operacional	No aplica.
Indicador	Características clínicas del o los órganos afectados como hígado, bazo, médula ósea etc.
Escala de medición	Cualitativa
Fuente	Expediente clínico y reporta de histopatología de la médula ósea.

Variable	Signo y síntoma de ingreso de los pacientes con histiocitosis
Definición conceptual	Manifestación clínica presente por la invasión de los histiocitos en diferentes órganos y se refieren como molestia al ingreso al hospital
Definición operacional	No aplica.
Indicador	Características clínicas del o los órganos afectados como hígado, bazo, médula ósea etc.
Escala de medición	Cualitativa
Fuente	Expediente clínico y reporta de histopatología de la médula ósea.

Variable	Tratamiento empleado en pacientes con histiocitosis
Definición conceptual	Medicamentos utilizados en disminuir o paliar la sintomatología que presentan los pacientes con histiocitosis y sus complicaciones.
Definición operacional	No aplica.
Indicador	Uso o no de medicamentos tales como vimblastina, etoposido, prednisona, citarabina entre otros.
Escala de medición	Cualitativa
Fuente	Expediente clínico y reporta de histopatología de la médula ósea.

g. Estrategia de trabajo clínico:

- Se solicitó al departamento de Estadísticas del Hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón los números de expedientes de pacientes con diagnóstico de histiocitosis del año 2013 al 2018.
- Se procedió a solicitar al departamento de Archivo del Hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, los expedientes clínicos de los pacientes.
- Se procedió entonces a la revisión de los expedientes clínicos.
- Se procedió a revisar las características clínicas, radiológicas y de laboratorio, al momento de hacer el diagnóstico o durante el rastreo inicial.
- Los datos obtenidos se plasmaron en una Hoja de Recolección de Datos.

h. Criterios de Inclusión:

- Pacientes menores de 14 años.
- Ambos géneros.
- Diagnóstico comprobado de Histiocitosis por inmunohistoquímica, con CD1a positivo en tejidos del paciente o por aspirado de medula ósea.

i. Criterios de Exclusión:

- Expediente clínico incompleto .
- Paciente con falta de seguimiento por más de un año sin definir desenlace de su enfermedad.

j. Criterios de eliminación

Pacientes con expedientes clínicos incompletos.

k. Métodos de recolección y base de datos.

- Se revisaron expedientes clínicos de pacientes del hospital Dr. Rodolfo Nieto Padrón, con diagnóstico de histiocitosis del año 2013 al 2018.
- Se procedió a revisar las características clínicas, radiológicas y de laboratorio, al momento de hacer el diagnóstico o durante el rastreo inicial.
- Los datos obtenidos se plasmaron en una Hoja de Recolección de Datos.

k. Análisis estadístico

se vació los cuestionarios en una base de datos resumen de historia clínica realizados para tal fin y recabar la información de los pacientes con histiocitosis, el cuestionario conto de ficha de identificación,

antecedentes personales relacionados a problemas oncológicos, características clínicas de la infiltración histiocitaria, medicamentos utilizados y análisis de laboratorio empleados. Posteriormente se utilizó el sistema SPSS que contiene las gráficas y la estadística descriptiva con las pruebas de hipótesis.

I. consideraciones éticas.

El presente estudio pretende definir las principales características clínicas y factores de riesgo asociados con mortalidad de la Histiocitos en nuestro medio, a fin de proveer de una nueva herramienta destinada a un mejor diagnóstico de esta enfermedad y con ello un mejor tratamiento.

La investigación se desarrolló respetando los aspectos éticos y legales establecidos, por la comunidad científica y la sociedad. La información se obtuvo de los expedientes clínicos, sin afectar la integridad de cada paciente. La realización del presente estudio se llevó a cabo con datos obtenidos del expediente clínico; con fines académicos y por ningún motivo se manejarán nombres o casos particulares en todo momento la información será confidencial.

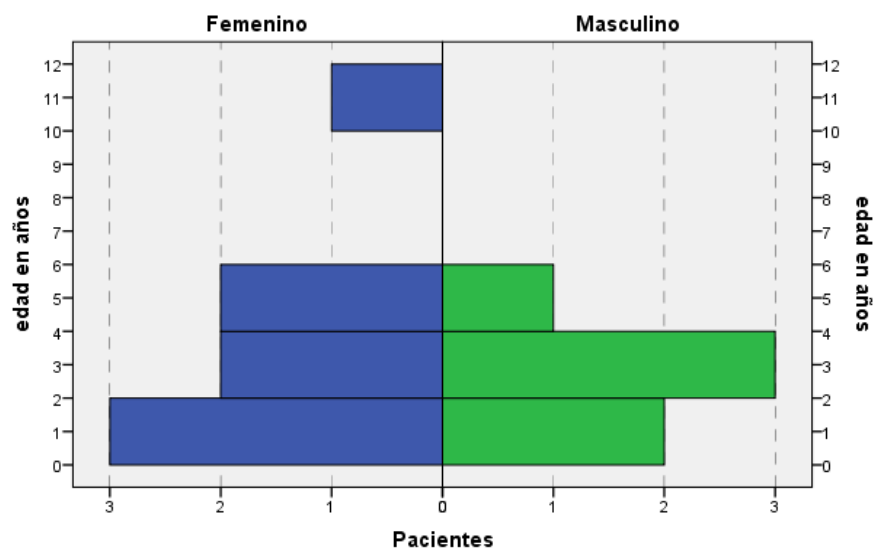
En el presente trabajo se respetan las normas éticas y de seguridad del paciente como se encuentra dispuesto en La ley general de salud 2013. Las normas de bioética internacional de investigación y la declaración de Helsinki 2013.

IX. RESULTADOS

En total el número de pacientes fue de 15, en todos ellos se tuvo acceso completo a los expedientes clínicos.

La distribución por sexos fue la siguiente: el 53% de la población (8 pacientes) del sexo femenino y el 46% (7 pacientes), de sexo masculino, con un rango de edad, al momento del diagnóstico, desde 3 meses hasta los 10 años. Con una media de 2.8 años. Figura 1.

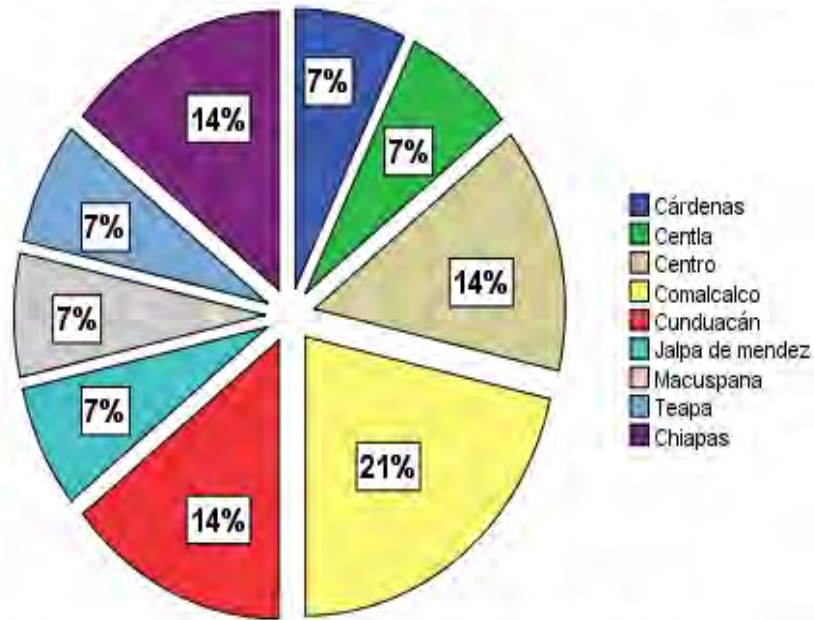
Figura 1. relación de edad y sexo de pacientes con histiocitosis menores de 15 años



Fuente 15 pacientes del servicio de Oncología HRAEN RNP 2013-2018

En cuanto al lugar de origen el 86% fueron originarios de Tabasco, siendo Comalcalco el que presenta mayor número de pacientes con 21%. Los pacientes foráneos, fueron de 14%, originarios del estado de Chiapas. Figura 2.

Figura 2. Lugar de origen de los pacientes con histiocitosis



Fuente 15 pacintes del servicio de Oncología HRAEN RNP 2013-2018

El 64 % de los pacientes, al debut de la enfermedad, mostraban algún grado de desnutrición. Distribuidas en 43% desnutrición y 21% desnutrición moderada. Fugura 3.

Figura 3. Estado de la nutrición de los pacientes con histiocitosis



Fuente 15 pacintes del servicio de Oncología HRAEN RNP 2013-2018

El tiempo promedio de evolución de la fiebre hasta el diagnóstico fue de 29 días siendo el principal signo con 73%. El principal síntoma es dolor óseo en el 45% de los pacientes. La anemia estuvo presente en un 73% de los pacientes, siendo la principal alteración hematológica.

Las características clínicas encontradas en el grupo de pacientes estudiados se resumen en la tabla A.

La mortalidad general encontrada fue de 6%.

Manifestaciones clínicas de Histiocitosis	Pacientes	Porcentaje %
Afección cutánea	1	6.6%
Afección ósea	10	66.6%
Afección pulmonar	0	0%
Afección hepática	7	46%
Afección esplénica	3	20%
Afección endócrina	3	20%
Afección del Sistema nervioso central	2	13%
Afección hematopoyética: Anemia	11	73%
Afección hematopoyética: Leucopenia	0	0%
Afección hematopoyética: Plaquetopenia	3	20%
Afección hematopoyética: Compromiso de médula ósea	7	46%
Afección ganglionar	9	60%

Tabla A. características clínicas de pacientes con Histiocitosis.

* La suma de los porcentajes sobrepasa el 100% debido a que cada paciente puede tener más de una manifestación clínica

Las características clínicas por sexo. El sexo masculino presenta menor caso casos de desnutrición, el sexo femenino presenta mayor afección ósea y daño hepático.

Tabla 1

Tabla 1. Manifestaciones clínicas por sexo de pacientes con histiocitosis			
sexo			Recuento
Femenino	Estado Nutricional	normal	2
		desnutrición leve	4
		desnutrición moderada	2
	Lesiones osteolíticas	sin lesiones	3
		lesiones craneales, huesos largos	5
	E Ganglionar Cervical	sin enfermedad ganglionar	3
		enfermedad ganglionar cervical	5
	enfermedad hepática	sin daño	3
		daño hepático	5
Masculino	Estado Nutricional	normal	3
		desnutrición leve	2
		desnutrición moderada	1
	Lesiones osteolíticas	sin lesiones	2
		lesiones craneales, huesos largos	4
	E Ganglionar Cervical	sin enfermedad ganglionar	2
		enfermedad ganglionar cervical	4
	Enfermedad hepática	sin daño	4
		daño hepático	2

Tabla 2. Asociación entre infiltración de medula ósea y manifestaciones clínicas.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de estado Nutricional ²² es la misma entre las categorías de INFILTAMMO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.606 ¹	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de enfermedad cutánea es la misma entre las categorías de INFILTAMMO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.797 ¹	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de Lesiones osteolíticas es la misma entre las categorías de INFILTAMMO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.298 ¹	Retener la hipótesis nula.
4	La distribución de E Ganglionar Cerví es la misma entre las categorías de INFILTAMMO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.298 ¹	Retener la hipótesis nula.
5	La distribución de diabetes insípida es la misma entre las categorías de INFILTAMMO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	1.000 ¹	Retener la hipótesis nula.
6	La distribución de enfermedad hepática es la misma entre las categorías de INFILTAMMO.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.699 ¹	Retener la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de .05.

¹Se muestra la significación exacta para esta prueba.

La infiltración a medula ósea no se relaciona al grado de desnutrición, adenopatías, a lesiones cutánea, enfermedad hepática ni diabetes insípida.

Tabla 2.

Las características hematológicas de los pacientes fueron muy variadas; reportando con plaquetas con media de 328, 786; con una mínima de 4000, y máxima de 747.

Las cifras de leucocitos con media de 13,906, con minima de 5,600 y máxima de 3000.

El 73% de los pacientes presentó anemia, con una media de 7.9gr/dl; una minima de 2,3gr/dl y máximo de 12,3 gr/dl. Tabla 4.

Tabla 4. Estadísticos de las pruebas de laboratorio en pacientes con histiocitosis				
	plaquetas	leucocitos	hemoglobina	DHL
Pacientes	14	14	14	13
Media	328,786	13,906	7.9	384
Desviación estándar	243,885	6,794	2.7	176
Mínimo	4,000	5,600	2.3	110
Máximo	747,000	30,000	12.3	720

X. DISCUSION.

La histiocitosis hace parte de un grupo de enfermedades con proliferación intensa de células que hacen parte del sistema fagocítico mononuclear (células dendríticas, monocitos, macrófagos) las cuales son originadas en la médula ósea.⁽²⁾

La literatura refiere que los órganos más frecuentemente comprometidos son el esqueleto (80%), la piel (33%) y la hipófisis (25%). Otros órganos involucrados son el hígado, el bazo, la médula ósea y los pulmones (15%), los ganglios linfáticos (5%-10%) y el sistema nervioso central (2%-4%).⁽⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁾ En este estudio se encontró disminución en la afección ósea 66.6%, también fue menor en piel 6.6%; y en médula ósea fue mayor 46%; así como en ganglios linfáticos 60% y en SNC 13%.

Los síntomas van desde dolor óseo en el 80 a 90 % de los casos, inflamación de tejidos blandos, sensibilidad, fracturas patológicas, cefaleas (por compromiso de cráneo), ⁽⁸⁾ disminución de la audición, procesos infecciosos como otitis o mastoiditis, pérdidas dentales por compromiso de mandíbula y maxilar, hasta manifestaciones generales como fiebre, anorexia, pérdida de peso, irritabilidad, astenia y manifestaciones hemorrágicas.⁽⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁾ En este estudio, el principal síntoma fue el dolor óseo, reportado en un 45%, el signo de mayor presentación es la fiebre con 73%. El 73% de los pacientes cursaron con algún grado de anemia desde leve a severa.

En un estudio realizado por Gómez AM y Cols en Argentina. Se encontró una relación de género de 1,5:1 a favor de los hombres; con edades de presentación

entre 11 meses y 10 años, promedio de 33 meses. ⁽²⁾ Según los datos de este estudio, se presentó mayor prevalencia en el sexo femenino, con un 53%; la mediana de la edad de los pacientes al momento del diagnóstico era de 2.8 años, con un rango de edad que se extiende desde los 3 meses de vida hasta los 10 años.

Una asociación importante y que define un pronóstico favorable o no, y así mismo la respuesta de quimioterapia, es el compromiso de órgano de riesgo: hígado, bazo, sistema nervioso central y sistema hematopoyético⁽¹³⁻¹⁴⁾. Entre las características clínicas se encontró compromiso de órgano de riesgo en el 40 % de los casos, con compromiso multisistémico y componente multifocal en cada uno de ellos; diez con compromiso en tejido óseo, tres con compromiso en sitio específico (orbita y mandíbula, mediastino). Variando con los resultados de Gómez AM y Cols, donde se reporta con compromiso de órganos de riesgo en 50%, 3 con compromiso óseo y 3 con afección a sitios específicos.⁽²⁾

Es de señalar además que, en los pacientes de este estudio, se encontró una alta frecuencia de linfadenopatías, llegando a presentarse en el 60% de los pacientes. Un hallazgo superior al 48.5% publicado por Campos en 2007.⁽¹⁹⁾

Las causas de la mayoría de la histiocitosis no son conocidas. Factores implicados son las infecciones, disfunción o trastorno de los linfocitos y citoquinas. Los mecanismos neoplásicos tienen un factor genético y molecular.⁽³⁾ Se ha investigado el papel de adenovirus, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes tipo VI y parvovirus, ya sea como agente directo o como resultado de la respuesta

inmunológica frente la infección, sin resultados concluyentes. En este estudio se presentó infección concomitante con citomegalovirus en un 6.6%, parvovirus positivo en 6.6% y virus Epstein bar en 6%.

La mortalidad general encontrada entre los pacientes de este estudio es de 6.6%, diferencia respecto al 14% publicado por Campos en 2007 ⁽¹⁹⁾.

Se hizo el análisis de las características clínicas encontradas en los pacientes al momento del debut de la enfermedad, con la finalidad de identificar en ellas los factores de riesgo de mortalidad de los pacientes, los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Basados en el género, se detectó que hay mayor mortalidad entre los pacientes masculinos que en los femeninos, concordante con la literatura. ⁽⁵⁾.

Un factor encontrado en este estudio es la desnutrición al momento del diagnóstico, la cual tras el análisis mostró ser un factor de riesgo de mortalidad para el paciente. Otros factores de riesgo encontrados son referentes a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, al momento del diagnóstico, estas son: la enfermedad hepática, la afección hematológica en forma de bicitopenia que incluya anemia y la afección de médula ósea. Esta se presentó en los pacientes con una frecuencia de 73%, pero aumenta el riesgo de mortalidad cuando se encuentra presente al momento del diagnóstico, coincidiendo con la literatura que la incluye entre los órganos de riesgo, aceptados por la sociedad del Histiocito, en 2009. ⁽⁵⁾.

Otro factor de riesgo de mortalidad en nuestros pacientes es la infiltración de la médula ósea, coincidiendo con lo propuesto por la Sociedad del Histiocito en 2009.⁽⁵⁾ Es una manifestación poco frecuente, con reportes del 4.6% en la literatura;⁽¹⁸⁾ sin embargo en el estudio se demostró infiltración de medula ósea en el 46% de los pacientes.

La importancia de este estudio es que determina la población con HCL que posee mayor riesgo de mortalidad, respecto a variables encontradas al momento del diagnóstico, sin embargo, dada la variedad de la patología y los pocos pacientes es necesario continuar realizando más estudios, con el fin de mejorar la evaluación, manejo y pronóstico de los niños afectados.

XI. CONCLUSIONES

En este estudio los factores asociados a mortalidad, fue un paciente menor de un año, con infiltración a órganos de riesgo, como medula ósea, hígado, bazo, con bicitopenia. Con mala respuesta a tratamiento.

El principal síntoma fue el dolor óseo, reportado en un 45%, el signo de mayor presentación es la fiebre con 73%. Se hace notar que fue más frecuente el sexo femenino. Hubo desnutrición en el 63% de los pacientes, afección a medula ósea en 66%, anemia en el 73%, entre otros.

El tratamiento más empleado fue citarabina, etopósido, vimblastina y prednisona.

XII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.

1. Casanovas A, Elena G, Rosso D. Histiocitosis de células de Langerhans. HEMATOLOGÍA. 2014; 18 (1): 60-66.
2. Gómez AM, Lotero V, Martínez P, Medina D, Ramírez O. Histiocitosis de células de Langerhans en niños. Descripción de 10 casos. Rev CES Med 2013; 27(2):177-184
3. Sánchez L, Toledo C, Ortega J. Manual práctico de hematología y oncología pediátricas. Madrid: Arboleda - Majadahonda; 2010. P. 125-35.
4. Gándara JM, Barcenas W; Histiocitosis; CCAP; Volumen 11 Número 4.35-45
5. Página web de la Sociedad Internacional del Histiocito. Disponible en: <<http://www.histiocytesociety.org>>.
6. Villaseñor EM, Durán C et al; Histiocitosis de células de Langerhans: nuevos conceptos moleculares y clínicos; Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica; Volumen 16 / Número 1. 2018.
7. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogomaestroGPC>.
8. Martínez BJ, Pardo G, Torrente M, Español, et al. Histiocitosis de células de Langerhans: diferentes manifestaciones de una misma base histopatogénica, Anales Esp Pediatría. 2002;57(5):484-7
9. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V Langerhans cell histiocytosis: guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. Euro Histo Network. Pediatr Blood Cancer. 2013 Feb;60(2):175-84.

10. Valdivielso M; Histiocitosis de células de Langerhans;actas Dermosifiliogr. España 2005;96(5):275-84
11. Gómez V, Restrepo R , Buchely N. Histiocitosis, una visión práctica para el dermatólogo. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2016; 24: 3, 186-203
12. Luonga T, Scrignia A, Paglia M , Garavaglia M. Histiocitosis de células de Langerhans con compromiso vertebral y de partes blandas. Caso clínico. Arch Argent Pediatr 2016;114(4):256-259
13. Abla O, Egeler RM, Weitzman S. Langherhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. Cancer Treat Rev 2010;36(4):354-9
14. Ariza S, Cardona A, Rueda X. Histiocitosis de células de Langerhans: diez años de experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. Rev Asoc Col Dermatol. 2008; 16:178-184.
15. Svarch E, Arteaga R, Pavón M. LAS HISTIOCITOSIS. Rev Cubana Hematol Inmunol. 2001;17(3):151-63
16. Monsereenusorn C, Rodríguez C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. Hematol Oncol Clin. 2015; 29: 853-73
17. Gómez AM, Lotero V, Martínez P, Medina D, Ramírez O. Histiocitosis de células de Langerhans en niños. Descripción de 10 casos. Rev CES Med 2013; 27(2):177-184.
18. Madero L, Saques E.Histiocitosis o enfermedades histiocitarias. Pediatr Integral 2016; XX (6): 412–417.
19. Campos M, Borato M, Oliveira B, Dias D, Resende CM. Histiocitosis de células de Langerhans: una experiencia de 16 años. J Pediatr (Rio J). [Internet] 2007 [Citado 20 ene 2014]; 83(1):79-86.

20. Di Nunzio L, Gómez L, Rodríguez Gregori, A, et al. Histiocitosis de células de Langerhans con compromiso esternal aislado. Caso clínico. Arch Argent Pediatr 2017;115(6):e416-e419.

XIII. ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS.

a) Responsable del estudio:

Dra. Wendy González Vázquez

b) Asesores de la tesis:

Dra. Perla Citlalli Simón González.

Dr. José Luis Moreno Domínguez.

Dr. Eduardo Borbolla Sala.

RECURSOS MATERIALES

▪ Físicos:

I. Expedientes clínicos

II. Encuestas

III. Computadora

▪ Financieros:

Impresiones.

XIV. EXTENSION.

Se autoriza a la biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o digitales.

XV CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Histiocitosis: espectro clínico y factores pronósticos asociados a mortalidad en pacientes pediátricos atendidos en hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón del año 2013 a febrero 2017.												
ACTIVIDADES	10/9/17	10/10/17	10/12/17	10/1/18	10/2/18	10/3/18	10/4/18	10/5/18	10/6/18	14/7/18	10/8/18	10/9/18
DISEÑO DEL PROTOCOLO												
ACEPTACION DEL PROTOCOLO												
CAPTACION DE DATOS												
ANALISIS DE DATOS												
DISCUSION												
CONCLUSIONES												
PROYECTO DE TESIS												
ACEPTACION DE TESIS												
EDICION DE TESIS												

ANEXOS.

Anexo 1. Cuestionario de datos recabados de pacientes con diagnóstico de histiocitosis. Incluyo los siguientes ítems:

Expediente:

Sexo:

edad (años):

Fecha de nacimiento:

fecha de ingreso:

Lugar de origen;

estado nutricional:

Enfermedad cutánea: S-N

Afección hepática: S-N

afección ósea: S-N

Afección esplénica: S-N

afección de piel S-N

Afección ganglionar: S-N

afección endocrina S-N

Afección a SNC S-N

Afección hematológica: S-N

hemoglobina ___ MG/DL

Plaquetas _____ MM3

Leucocitos MM3

Albumina: MG/DL

DHL: ___ u/L

Días de fiebre: _____

Tratamiento previo:

Inmunohistoquímica: S-N

TRATAMIENTO: ESPECIFICAR CUAL

OTROS:

Anexo 2

Cuadro 3 Estudios de laboratorios e imagen

Estudios basales recomendados	
Biometría hemática completa (BHC)	Hemoglobina Cuenta de leucocitos y diferencial Cuenta de plaquetas
Química sanguínea	Urea Creatinina Nitrógeno ureico (BUN)
Pruebas de función hepática	Proteínas totales Albumina Bilirrubinas Transaminasas (ALT y TGO) Fosfatasa alcalina Gamaglutiltransferasa
Estudios de coagulación	Tiempo de protrombina Tiempo de tromboplastina parcial/tiempo de tromboplastina parcial activado Fibrinógeno
Muestra de primera orina mañana	Gravedad específica Osmolalidad
Ultrasonido abdominal	Tamaño y estructura del hígado y bazo
Radiografías	Torax Serie ósea metastásica

Anexo 3. Protocolo A para histiocitosis recurrente/reactivación

Protocolo A para HCL recurrente/reactivación

PROTOCOLO A (TERAPIA DE SALVAMENTO PARA HCL RECURRENTE/REACTIVACIÓN)	
INDUCCIÓN-	MANTENIMIENTO
Ara-C (100 mg/m ² / día (en infusión de 6h). Días 1-5	Ciclo a =ARA C – VCR-PSL a) Ara-C (150 mg/m ² / día (en infusión de 2h) en día 1
Vincristina (VCR) (0.05mg/kg/ día IV) en día 1	a) Vincristina (0.05 mg/kg/día IV) en día 1
Prednisolona (PSL) (2 mg/kg/día oral) Día 1-5	a) Prednisolona (2 mg/kg/día oral) en día 1-4
Cada 2 semanas por 3 ciclos	Ciclo b = MTX y PSL b) Metotrexato (1 mg/kg/día IV) en día 1 b) Prednisolona (2 mg/kg/día oral) Días 1-3
	Alternar cada 2 semanas (a,b,a,b) por 6 meses

Anexo 4 PROTOCOLO B RECURRENTE/REACTIVACIÓN

PROTOCOLO B (TERAPIA DE SALVAMENTO PARA HCL RECURRENTE/REACTIVACIÓN)	
INDUCCIÓN-	MANTENIMIENTO
Doxorubicina (DXR) (35 mg/m ² / día IV) en día 1	Ciclo a =DXR, VCR y PSL Doxorubicina (35 mg/m ² / día IV) en día 1
Ciclofosfamida (CSF) (10 mg/kg/ día IV) días 1-5	Vincristina (0.05 mg/kg/día IV) en día 1
Vincristina (VCR) (0.05 mg/kg/día IV) en día 1	Prednisolona (2 mg/kg/día oral) Días 1-5
Prednisolona (PSL) (2 mg/kg/día oral) días 1-5	Ciclo b =MTX y PSL Metotrexato (3 mg/kg/ día en infusión de 1-h) en día 1
Cada 2 semanas por 3 ciclos	Prednisolona (2 mg/kg/día oral) días 1-3
	Ciclo c=CSF, VCR y PSL Ciclofosfamida (10 mg/kg/ día IV) en día 1
	Vincristina (0.05 mg/kg/día IV) en día 1
	Prednisolona (2 mg/kg/día oral) días 1-5
	Alternar cada 2 semanas (a,b,c,b,a,b,c,b) por 6 meses