



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**“SUPERVIVENCIA GLOBAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DIAGNÓSTICO DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA
TRATADOS EN EL HOSPITAL GENERAL CMN “LA RAZA”**

TESIS

Para obtener el título
ESPECIALIZACIÓN MÉDICA DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

Marlen Janeth Canamejoy Arciniegas

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Octavio Martínez Villegas

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2019



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.

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dr. Octavio Martínez Villegas

Médico Adscrito Al Servicio De Hematología Pediátrica

UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

EMAIL: tallo28@gmail.com

TEL CEL: 5513433730

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dra. Marlen Janeth Canamejoy Arciniegas

RESIDENTE DE 3ER AÑO DE PEDIATRÍA

UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

EMAIL: marlen-caicedo10@hotmail.com

TEL CEL: 5586115503

INDICE	
RESUMEN	4
Marco Teórico.	5
Justificación.....	21
Planteamiento del problema.....	22
Objetivos.	23
Material y métodos.	23
Tipo de Estudio	23
Población de Estudio:	24
Descripción General del Estudio	24
Análisis de Estadístico	24
Criterios de selección:.....	24
Tipo de Muestreo	25
Tamaño de la muestra	25
Variables de estudio:.....	25
Aspectos Éticos.....	29
Recursos, Financiamiento y Factibilidad.	30
Aspectos de Bioseguridad.....	30
Resultados	31
Discusión.....	33
Conclusión.....	36
Cronograma de actividades.....	37
Bibliografía	38

Anexos

Resumen

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome hiperinflamatorio secundario a la activación excesiva de macrófagos y linfocitos T ocasionando liberación en gran cantidad de citocinas generando un defecto en la citotoxicidad que pone en riesgo la vida. Se estima una incidencia aproximada de 1 caso por cada 3000 niños admitidos a un hospital de tercer nivel. La presentación habitual es de una enfermedad febril acompañada de afección de órganos y sistemas, por lo que en las fases iniciales de la enfermedad puede simular infecciones, fiebre de origen desconocido, hepatitis, encefalitis o cualquier otra enfermedad inflamatoria. El tratamiento debe iniciar inmediatamente ya que puede evolucionar a la muerte; durante el curso del tratamiento se debe hacer la búsqueda de patologías subyacentes y/o los factores desencadenantes. El objetivo primordial es suprimir la hiperactividad del sistema inmune y disminuir la hipercitocinemia los cuales son responsables del daño a órganos y sistemas.

Objetivo:

Conocer la supervivencia global de los pacientes pediátricos con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica tratados en el Hospital General CMN "La Raza".

Material y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal y retrolectivo, se recolectarán los datos clínicos y de laboratorio de pacientes pediátricos con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica en un periodo comprendido de 5 años. Los datos obtenidos se analizarán para con el programa estadístico SPSS V.20. Para la estadística descriptiva se utilizarán medidas de tendencia central. Para la comparación entre grupos se utilizará para variables paramétricas T-student, para las no paramétricas U de Mann Whitney, para tres o más grupos Anova y Kruskal Wallis. Para comparar grupos de variables categóricas Chi-cuadrada. Curva de supervivencia por Kaplan-Meier.

De acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud la estratificación del presente protocolo de investigación se considera: sin riesgo.

Recursos, financiamiento y factibilidad

El presente estudio de investigación es factible debido a que el servicio de Hematología Pediátrica cuenta con recursos humanos altamente calificados para el diagnóstico y tratamiento de pacientes en la edad pediátrica con patología de los leucocitos, por otra parte debido al tipo y diseño de estudio que se plantea no requiere financiamiento federal ni externo.

Experiencia de grupo.

El servicio de hematología pediátrica del CMN "La Raza" es un grupo consolidado, altamente capacitado y con las competencias necesarias para tratar enfermedades hematológicas malignas y no malignas en la edad pediátrica con más de 30 años de experiencia.

PALABRAS CLAVE: linfocitosis hemofagocítica, síndrome hemofagocítico, síndrome de activación de macrófago, hemofagocitosis reactiva, hemofagocitosis secundaria, hemofagocitosis, mortalidad.

Marco Teórico.

Introducción.

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome hiperinflamatorio secundario a la activación excesiva de macrófagos y linfocitos T ocasionando un defecto en la citotoxicidad que pone en riesgo la vida [2]. Se describió por primera vez en 1939 por Scott y Robb-Smith, en ese tiempo se conocía con el nombre de reticulosis histiocítica medular y se pensaba que era una forma de enfermedad de Hodgkin atípica [2, 3]; el cuadro clínico que presentaban estos pacientes consistía en fiebre, linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia de forma inicial, posteriormente durante el curso de la enfermedad desarrollaban ictericia, púrpura, anemia y leucopenia. Los estudios postmortem revelaron histiocitos fagocitando

eritrocitos [2]. En el año de 1952 se describieron dos hermanos con reticulosis histiocítica medular con un curso agresivo y mortal [4], esta fue la primera descripción de LHH familiar.

Clasificación.

La LHH se clasifica en dos tipos: primaria y secundaria, cada una con sus respectivos subtipos. La LHH primaria se conoce también con el nombre de LHH familiar (LHH-F), tiene un patrón de herencia autosómico recesivo con penetrancia incompleta. Se han identificado diversas mutaciones que ocasionan esta patología (Tabla 1); algunas inmunodeficiencias congénitas están estrechamente ligadas a la LHH: Chediak-Higashi, Griscelli, síndrome proliferativo ligado a X tipo 1 y 2, Hermansky-Pudlak tipo II y Wiskott Aldrich [5, 6].

Tabla 1. Subtipos de LHH y mutaciones relacionadas.

Tipo	Gen	Proteína	Función afectada
1	localizado en 9q21.3-22	Desconocida	Desconocida
2	<i>PFR1</i>	Perforina	Liberada por linfocitos citotóxicos, esencial para regulación de la respuesta inmune formando poros en las células blanco provocando apoptosis
3	<i>UNC13D</i>	Munc 13-4	Iniciador de gránulos citolíticos, defecto en la degranulación
4	<i>STX11</i>	Sintaxina 11	Fusión de membrana, transportador intracelular

5	<i>STXBP2</i>	Sintaxina de unión a proteína 2, o Munc 18-2	Fusión de membrana, transporte intracelular, liberación de gránulos citotóxicos
---	---------------	----------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------

La LHH-F se presenta principalmente durante el primer año de vida, la incidencia en este grupo de edad es de 1.1 por 100,000 con una edad media de presentación de 5.1 meses [7], cabe destacar que el hecho de que no se presente dentro del primera año de vida no descarta el diagnóstico de LHH-F. Existen reportes de LHH-F de inicio tardío, en estos se han reportado defectos en los genes *PFR1*, *UNC13D* y *STX11* hasta en un 80% de pacientes con descendencia Turca [8] y en un 30% en lo de origen Alemán [9]; estudios realizados en Norte América de pacientes con LHH-F la mutación más frecuente es la *PRF1* seguida de *UNC13D* y *STXBP2* [10, 11].

El receptor tipo Toll (TLR) el cual se activa durante la respuesta inmune, puede ser otra causa de LHH; estos son receptores que se localizan en la superficie de las células NK que son activados por componentes de bacterias, hongos, virus o micobacterias, en pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil que desarrollan síndrome de Activación de Macrófago (MAS), las señalizaciones de los genes para el TLR y la IL-1 se encuentran incrementadas [12, 13].

La LHH secundaria (LHH-S) o adquirida, se asocia con infecciones, cáncer, enfermedades reumatológicas u otras causas subyacentes (Cuadro 1); el virus de

Epstein Barr (VEB) [10], en Japón el 40% de los pacientes con LHH-S se asocia con infección por VEB [11].

Cuadro 1. Principales causas de LHH secundaria [3, 14].

- **Infección.** Virus Epstein Bar, VIH, Citomegalovirus, Adenovirus, Influenza tipo A, Virus Sincitial Respiratorio, Rotavirus, Adenovirus, Parvovirus B19, Sarampión, Paperas, Rubeola, Virus de la hepatitis A, B y C; Mycobacterium tuberculosis, Rickettsia, Leishmania, Histoplasma, Candida spp, Cryptococcus spp, Pneumocystis spp, Histoplasma spp, Aspergillus spp, Fusarium spp, Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Toxoplasma spp, Babesia spp, Strongyloides spp, Leishmania spp.
- **Cáncer.** Linfoma no Hodgkin (células T), Leucemia, síndrome mielodisplásico, histiocitosis de células de Langerhans, sarcoma histiocítico, Próstata, Pulmón, Hígado.
- **Enfermedades reumatológicas.** Artritis idiopática juvenil sistémica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, Enfermedad de Kawasaki, espondilo artropatías cero-negativas.
- **Inmunosupresión.** Post trasplante de riñón, hígado y progenitores hematopoyéticos.
- **Otras.** Nutrición parenteral prolongada que incluya lípidos solubles, enfermedades mitocondriales de la cadena respiratoria.

Cabe resaltar que algunas mutaciones en los genes involucrados en la LHH-F se han encontrado en casos de LHH-S [15-17], lo que sugiere cierta predisposición genética para desarrollar LHH como mencioné previamente.

Epidemiología.

La LHH-F se manifiesta en los primeros meses de vida, generalmente antes de los tres meses y no existe diferencia respecto al género [18]. Se estima una incidencia aproximada de 1 caso por cada 3000 niños admitidos a un hospital de tercer nivel [10], sin embargo existen series más grandes como la realizada en un hospital de Texas en la que reporta una incidencia de 1 en 100,000 niños [19]. La incidencia también varía de acuerdo a la región geográfica, por ejemplo, en un estudio retrospectivo realizado en Suiza se reportaron 1.2 casos por cada 1,000,000 de niños menores de 15 años al año [18], mientras que en Japón fue de 0.342 en 1,000,000 [20]. En Turquía la incidencia fue de 5 a 7 en 10,000 posiblemente por incremento en la consanguinidad y mayor frecuencia en los defectos de las perforinas [21]. Se ha descrito además un patrón estacional, siendo el verano la estación con mayor ocurrencia. En México no existen reportes epidemiológicos sobre esta patología.

Fisiopatología.

Los macrófagos son células presentadoras de antígeno (CPA) derivadas de los monocitos las cuales presentan antígenos extraños a los linfocitos, cuando se activan secretan grandes cantidades de citocinas que causan daño tisular grave que al final pueden ser los responsables de que los órganos y sistemas fallen. Las

células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés) son un subtipo de linfocitos que constituyen alrededor del 10 a 15% del total; su función es eliminar células dañadas, estresadas o células infectadas identificadas a través del complejo mayor de histocompatibilidad I (CMH). Los linfocitos T citotóxicos (LTC) son linfocitos T activados cuya principal función es lisar células autólogas como macrófagos llenos de antígenos extraños, identificados a través del CMH de clase I.

En un paciente inmunocompetente las células NK y los LTC, eliminan las células infectadas y presentadoras de antígeno (CPA) a través de una vía dependiente de perforinas y granzimas [22]. Cuando las NK reconocen a las CPA se activan formando una sinapsis inmunológica (SI) entre las dos células; la perforina y granzimas son transportadas a través de esta sinapsis hacia la CPA [23], además es la responsable de liberar las citocinas inflamatorias y quimiocinas que facilitan la respuesta inmune; este proceso da como resultado la apoptosis de las CPA o células infectadas. Las células muertas liberan una cascada enzimática dependiente de caspasas que destruyen la SI, de esta forma se inhibe la respuesta inmune.

En un estado patológico como en la LHH la inhibición del sistema inmune se pierde ocasionando que las células NK y LTC no eliminen los macrófagos activados, esto da como resultado la permanencia de los macrófagos activados [24], dando origen a un estado de hiperinflamación y destrucción celular debido a la presencia de elevadas cantidades de interferón gama ($IF-\gamma$) y otras citocinas. Otras anomalías de los linfocitos que se pueden encontrar en los pacientes con LHH es el incremento de linfocitos CD8 con disminución de la relación CD4/CD8, estas

dos características en algunas series son factor de buen pronóstico, mientras que la disminución en el número de linfocitos CD3 son factor de mal pronóstico [25].

Los macrófagos además de presentar antígenos en la LHH pueden fagocitar células del hospedero que incluyen eritrocitos, leucocitos y/o plaquetas; esto puede servir como marcador de una activación excesiva de los macrófagos además de soporte en el diagnóstico de LHH, hay que destacar que la presencia hemofagocitosis no es patognomónica o se requiere para establecer el diagnóstico de LHH.

Las células NK y LTC fallan para eliminar a los macrófagos activados, esto provoca una excesiva liberación de citocinas fenómeno llamado “tormenta de citocinas” siendo la principal causa de las manifestaciones clínicas y de laboratorio (Tabla 2), con la consecuente lesión tisular causando falla de los órganos y sistemas; esta es la responsable de provocar la alta mortalidad en los pacientes con LHH [24, 26-29].

Tabla 2. Citocinas involucradas en manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio [30, 31].

Manifestación clínica/laboratorio	Citocinas involucradas	Presentación [30]
Citopenias	IFN- γ , FNT- α , hemofagocitosis	67%
Fiebre	FNT- α , IL-1, IL-2	91%
Hipertrigliceridemia	Inhibición de la lipoproteína-lipasa por FNT- α	83%
Hipofibrinogenemia	Incremento del activador del plasminógeno tisular	74%
Hiperferritinemia [32]	IL-1 β , secreción por macrófagos activados	90%
Coagulopatía	Activación de plasminógeno por IL-1 β	ND
CID	IFN- γ , FNT- α	ND
Colestasis/Hipoalbuminemia	IFN- γ	ND
Hepatopatía	Inducción de apoptosis y daño tisular mediado por	ND

	FEC-GM, IFN- γ	
Nefropatía	IL-6	ND
<i>ND = dato no disponible</i>		

Cuadro clínico.

La presentación habitual es de una enfermedad febril acompañada de afección de órganos y sistemas, por lo que en las fases iniciales de la enfermedad puede simular infecciones, fiebre de origen desconocido, hepatitis, encefalitis, etc. En una serie de 369 pacientes con diagnóstico de LHH las principales manifestaciones clínicas fueron las siguientes [33]: fiebre (95%), esplenomegalia (89%), bicitopenia (92%), hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia (90%), hemofagocitosis (82%), ferritina >500 mcg/L (94%), actividad baja o ausente de las células NK (71%), incremento de CD25 soluble (97%).

Aproximadamente en un 30% de los casos se observan alteraciones neurológicas las cuales son muy variables e incluyen: convulsiones, cambios del estado mental y ataxia [24, 34], estas manifestaciones se presentan principalmente al inicio de todos los demás signos y síntomas de la enfermedad [35, 36].

El compromiso respiratorio se reporta en un 42% de los casos de acuerdo a algunas series [32], desarrollan síndrome de distrés respiratorio.

La insuficiencia renal se presenta en 16% de los casos, puede manifestarse como hiponatremia causado por una secreción inadecuada de la hormona antidiurética; algunos pacientes pueden llegar a requerir terapia sustitutiva de la función renal [32].

Las manifestaciones dermatológicas son muy variadas: eritrodermia, edema, petequias, púrpura y rash generalizado, este último se presenta en el 25% de los pacientes [32].

La hemorragia es común en los pacientes con LHH, se debe principalmente a la alteración en las proteínas de coagulación por insuficiencia hepática, a trombocitopenia por la falla medular o a trombocitopatías.

Alteraciones de los estudios de laboratorio y gabinete.

Las citopenias es una de los principales cambios que se encuentran en la citometría hemática, especialmente anemia y trombocitopenia en más del 80% de los casos [19].

El incremento de la ferritina sérica (FS) es común especialmente en niños y tiene una alta sensibilidad y especificidad. En el estudio HLH-94 la cifra media de FS fue de 2950 ng/mL [37]. Si bien el incremento de la FS se observa en estados inflamatorios o en síndromes de sobre carga de hierro, las cifras mayores a 10,000 ng/mL tienen una sensibilidad de 90% y una especificidad de 96% para establecer el diagnóstico de LHH [38]; cuando la cifra es mayor a 2,000 ng/mL la sensibilidad es de 70% con una especificidad de 68% [39]. A pesar de que una cifra muy elevada de FS ayuda al diagnóstico de LHH, cifras menores a 500 ng/mL no excluyen el diagnóstico.

Al inicio de la enfermedad, muchos pacientes presentan hepatitis con incremento de las pruebas de función hepática que incluyen: enzimas hepáticas (TGO, TGP,

GGT) hasta en 90% [19], deshidrogenasa láctica (DHL) en 85% y bilirrubinas (BT, BI, BD) en el 80% de los casos [10].

La hipertrigliceridemia se puede presentar hasta en 68% de los casos, puede existir desde el inicio o durante el curso de la enfermedad [40].

Las alteraciones en las pruebas de coagulación son comunes y pueden ser secundarias a disminución de síntesis de proteínas de la coagulación por el hígado y/o por coagulación intravascular diseminada frecuente en los pacientes con LHH [41].

Abordaje inicial.

La estampa característica de los pacientes con LHH es la de un paciente gravemente enfermo con lesión de varios órganos y sistemas, citopenias, anormalidades en las pruebas de función hepática y alteraciones neurológicas; tiene antecedente de hospitalización prolongada con deterioro paulatino sin un diagnóstico claro hasta que se piensa en la posibilidad de LHH.

Se deben interrogar antecedentes de consanguinidad, familiares con enfermedades similares, infecciones previas, fiebre recurrente y estados de inmunocompromiso previo.

La exploración física debe orientarse a identificar rash, hemorragia, linfadenopatías, hepato-esplenomegalia y alteraciones neurológicas; además buscar compromiso a nivel cardiorrespiratorio.

Los estudios iniciales deben incluir: citometría hemática completa, pruebas de coagulación, dímero-D, ferritina sérica, pruebas de función hepática, DHL,

triglicéridos séricos, cultivos, panel viral, aspirado de médula ósea, electrocardiografía, radiografía de tórax, punción lumbar, tomografía computada, resonancia magnética, ultrasonido abdominal, perfil inmunológico completo que incluya el receptor soluble de IL-2 alfa, de ser posible pruebas genéticas para identificar mutaciones de los genes que producen LHH.

Diagnóstico.

Los criterios diagnósticos de acuerdo al estudio HLH-04 [33] son los siguientes:

1. Criterio molecular. Condición de homocigoto o heterocigoto para alguna mutación asociada a LHH: *PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, Rab27A, SH2D1A, BIRC4, LYST, ITK, SLC7A7, XMEN, HPS, WAS.*
2. Criterios clínicos:
 - a. Fiebre.
 - b. Esplenomegalia.
 - c. Citopenias con afectación de al menos dos líneas celulares:
 - i. Hemoglobina <9 g/dL o <10 g/dL en menores de 4 semanas.
 - ii. Plaquetas $<100 \times 10^3$ /mcL.
 - iii. Neutrófilos $<1 \times 10^3$ /mcL.
 - d. Hipertrigliceridemia ≥ 265 mg/dL y/o hipofibrinogenemia ≤ 150 mg/dL.
 - e. Hemofagocitosis en médula ósea o hígado o ganglio linfático sin evidencia de malignidad.
 - f. Disminución o ausencia de la actividad de las células NK.
 - g. Ferritina sérica ≥ 500 mcg/L.
 - h. Nivel de CD25 soluble ≥ 2400 U/mL.

Para establecer el diagnóstico de acuerdo a la última revisión de la Sociedad del Histiocito en el 2007 [33] debe cumplir con al menos un criterio molecular y/o al menos 5 de los 8 criterios clínicos mencionados previamente.

Tratamiento.

El tratamiento debe iniciar inmediatamente, durante el curso del tratamiento se debe hacer la búsqueda de patologías subyacentes y/o los factores desencadenantes. Para ambos tipos (primario y secundario) el objetivo primordial es suprimir la hiperactividad del sistema inmune y disminuir la hipercitocinemia; el tratamiento antimicrobiano contra un agente infeccioso a excepción de la LHH asociada a Leishmaniasis, no logrará eliminar es estado hiperinflamatorio en el que se encuentra el paciente, sin embargo disminuirá en gran medida la carga antigénica (Cuadro 2). Los corticoesteroides son los medicamentos antiinflamatorios más importantes, debido a que la dexametasona tiene mejor penetración sobre el SNC es el de elección. En algunos casos no tan severos, responden de forma adecuada a la terapia únicamente con corticoesteroides y drogas inmunomoduladoras como CSA o inmunoglobulinas [22].

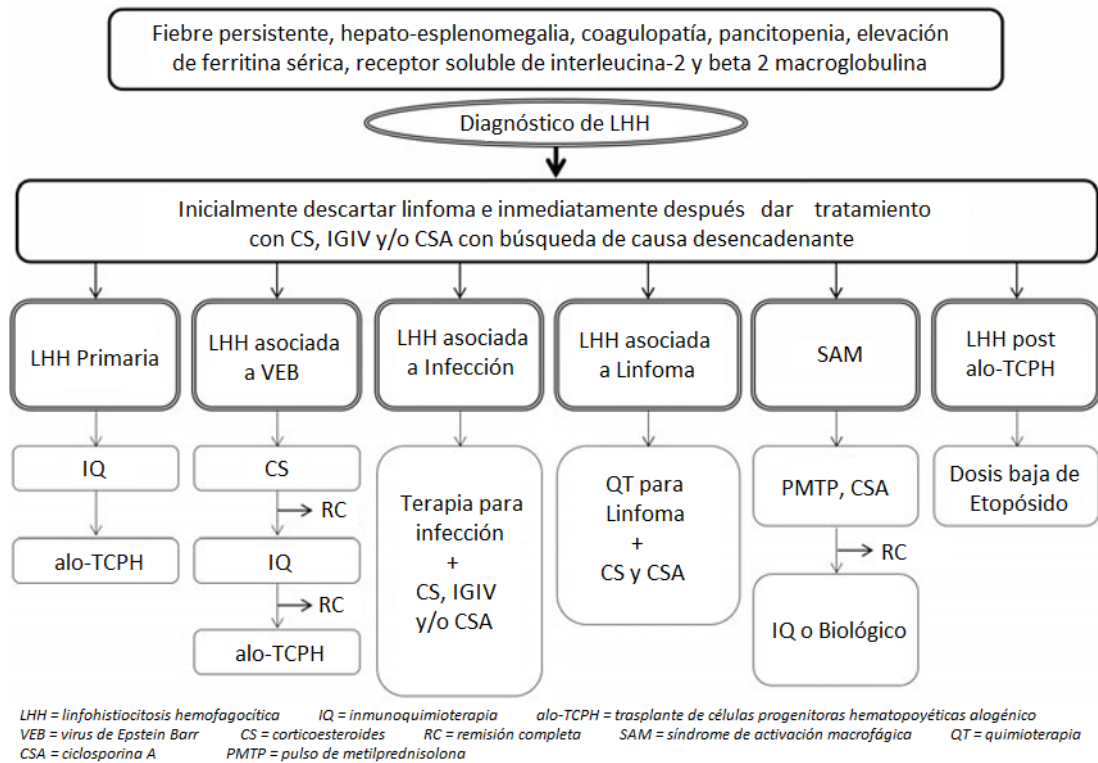
Cuadro 2. Principios del tratamiento en la LHH [22].		
Objetivo	Mecanismo fisiopatológico	Medicamento
Supresión de la hiperinflamación	Inmunosupresión, inmunomodulación	Corticosteroides, inmunoglobulinas IV, CSA, agentes anticitocinas
Eliminación de las células inmunes activadas y CPA	Células infectadas, LTC, histiocitos	Corticoesteroides, etopósido, GAL, Alemtuzumab, Rituximab
Eliminación del desencadenante	Infección	Terapia anti infecciosa

Terapia de soporte	Neutropenia, coagulopatía	Antimicóticos, antibióticos, plasma, concentrado eritrocitario, concentrado plaquetario
Reemplazo del sistema inmunológico deficiente	Sistema inmunológico deficiente	Trasplante de células troncales hematopoyéticas
<i>GAL = globulina antilinfocito CS = ciclosporina A CPA = células presentadora de antígeno</i> <i>LTC = linfocitos T citotóxicos</i>		

Eliminar los linfocitos activados y las células presentadoras de antígeno infectadas es otro de los objetivos del tratamiento, para este propósito el etopósido es un excelente medicamento. En los estudios HLH-94 y HLH-04 (Anexo 1) propuestos por la Sociedad del Histiocito se utiliza la combinación de dexametasona, ciclosporina A y etopósido (inmunoquimioterapia), seguido de TCPH en los casos familiares o refractarios al tratamiento [37, 42]. En los casos de LHH asociada a infección altas dosis de Inmunoglobulinas intravenosas se utilizan como tratamiento inicial (Figura 1). Para la eliminación de citocinas y mejorar la coagulopatía se pueden emplear exanguinotransfusión o plasmaféresis. Es importante incorporar al tratamiento de soporte profilaxis para infecciones, tratar la coagulopatía e instaurar medidas para limitar el daño hepático y renal [1].

El indicador más importante para evaluar la respuesta al tratamiento es la fiebre, si persiste por más de 48 h posterior al iniciar el tratamiento es necesario cambiar el esquema de tratamiento [1].

Figura 1. Flujograma de tratamiento para la LHH [1].



La afección a sistema nervioso central (SNC) debe evaluarse al diagnóstico y a las dos semanas; si al diagnóstico o posterior a dos semanas se encuentra líquido cefalorraquídeo anormal o con progresión de síntomas neurológicos, se debe administrar cuatro dosis semanales de metotrexato + dexametasona intratecal [43].

La terapia de soporte consiste en administración de cotrimoxazol, antifúngicos orales, IGIV dosis 500 mg/kg cada 4 semanas, antivirales en caso de infección, antibióticos de amplio espectro en caso de documentar cultivo positivo, protector de la mucosa gástrica [43].

Los pacientes sin historia familiar de LHH y sin evidencia de alguna mutación asociada o enfermedad subyacente, se recomienda iniciar terapia de mantenimiento

si la enfermedad muestra datos de actividad posterior a la terapia inicial; en caso de incrementar la actividad de la enfermedad el tratamiento debe intensificarse hasta llevarlo a TCPH. LHH-F se caracteriza por reactivaciones generalmente desencadenadas por infecciones o vacunas, en tal caso se recomienda reiniciar el tratamiento con inmunoquimioterapia y continuar con terapia de mantenimiento; en caso de reactivación a nivel de SNC se recomienda administración de metotrexato intratecal + dexametasona [43].

Tratamiento de rescate.

Alrededor de un 25% de los niños con LHH no se logra controlar la enfermedad y no es posible llevarlos a TCPH; para este grupo de pacientes pueden considerarse las siguientes alternativas terapéuticas:

- Remover citocinas con plasmaféresis [44].
- Trombopoyetina recombinante [45].
- Anticuerpos monoclonales como ilentuzumab, infliximab y daclizumab [44].
- Inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) como Etarnecept [46].

Es importante señalar que se debe tener en mente que la respuesta a la terapia de salvamento es muy variable y debe ser prescrita en base a las condiciones de cada paciente.

Suspensión de la Terapia.

La terapia se debe suspender en aquel paciente que tenga resolución completa de la enfermedad. Es seguimiento estrecho es obligado en estos pacientes, se debe vigilar presencia de fiebre, hepato-esplenomegalia, anormalidades neurológicas,

anemia, neutropenia, trombocitopenia, ferritina sérica, transaminasas y CD25 soluble [43].

Trasplante de células troncales hematopoyéticas.

El único tratamiento curativo disponible a la fecha es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en donde se reporta una supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 51% en los casos de HLH-F y 62% para todos los casos. El único factor independiente asociado con incremento en la supervivencia es que la enfermedad se encuentre inactiva posterior a dos meses de haber recibido inmunoterapia. La mayor cantidad de muertes ocurren en el primer año postrasplante, y la probabilidad de recaída es baja al llegar al segundo año [37].

Pronóstico.

Actualmente se reporta una supervivencia global (SG) a tres años es 73.9% (95% IC 62.2–82.5%) tratados con el protocolo HLH-04. La etiología es una variable con gran impacto, reportándose una SG a tres años para la LHH asociada a VEB, LHH-F y LHH por otra etiología fue de 85.3% (95% IC 70.2–93.1%), 66.7% (95% IC 28.2–87.8%), y 56.2% (95% IC 33.9–73.6%) respectivamente ($p=0.0284$).

Para los pacientes que recibieron TCPH se reporta una SG a tres años de 64.7% (95% CI 37.7–82.3%), sin mostrar diferencia estadísticamente significativa entre aquellos que alcanzaron y no la remisión antes del TCPH 83.3% v.s. 54.5% respectivamente ($p=0.279$). Posterior al TCHP la diferencia entre la LHH asociada a VEB, LHH-F y LHH por otra etiología fue significativa (66.7%, 85.7% y 25% respectivamente, $p=0.049$) [47].

Justificación.

La linfohistiocitosis hemofagocítica es una enfermedad grave la cual en la mayoría de los casos se identifica en etapas tardías lo que conlleva a una mala respuesta al tratamiento, por tal motivo es indispensable que el personal médico tenga los conocimientos necesarios para identificar la enfermedad en estadios tempranos brindando así tratamiento oportuno limitando su evolución fatal.

El servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General CMN "La Raza" es un centro de referencia a nivel nacional con una gran afluencia de pacientes con diagnósticos complejos. El diagnóstico de los pacientes con sospecha de linfohistiocitosis hemofagocítica es totalmente clínico apoyado por los resultados de los estudios de laboratorio; algunos pacientes presentan un cuadro clínico florido que no cabe la menor duda del diagnóstico, otros presentan el cuadro clínico es confuso que llega a ser un verdadero reto, y un pequeño número de pacientes hospitalizados por otra patología, desarrollan durante el curso de la enfermedad linfohistiocitosis hemofagocítica.

En los últimos años algunos autores dado el pronóstico malo a corto plazo de la enfermedad si se deja a libre evolución, se han postulado a favor de iniciar tratamiento si existe alta sospecha de la enfermedad a pesar de que no cumpla por completo los cinco criterios diagnósticos.

Para el tratamiento se emplean corticoesteroides, inmunoglobulinas, ciclosporina A y etopósido. Existe un protocolo de tratamiento ya establecido por la Sociedad del Histiocito, sin embargo en algunas ocasiones no se aplica el protocolo como está indicado, siendo entonces muy heterogéneo con resultados muy variables.

Tener el conocimiento sobre la epidemiología, el comportamiento de la enfermedad y la respuesta con los diferentes esquemas de tratamiento empleados en nuestra población proporcionará información valiosa, lo cual nos permitirá crear estrategias para el diagnóstico oportuno y el tratamiento óptimo para cada paciente con el objetivo de incrementar la supervivencia libre de enfermedad.

Planteamiento del problema.

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome de disregulación inmunitaria debido a la liberación excesiva de citocinas por linfocitos T citotóxicos, células NK y macrófagos, resultando en un cuadro clínico muy aparatoso afectando múltiples órganos y sistemas con un curso agudo y con gran morbimortalidad.

El cuadro clínico inicial suele simular alguna infección habitual o fiebre de origen desconocido, hospitalizado por varias semanas tiempo en el cual progresa hacia un cuadro clínico de un paciente gravemente enfermo con rash, persistencia de la fiebre, hemorragia, Linfadenopatía, hepato-esplenomegalia y alteraciones neurológicas.

El desconocimiento de esta patología por el personal de salud es un factor muy importante que tiene impacto sobre el pronóstico del paciente, ya que en etapas tempranas de la enfermedad, esta se puede limitar aplicando ciertos medicamentos evitando así la progresión hacia la falla múltiples órganos y sistemas en el paciente.

En los últimos años la capacitación y actualización del personal de salud ha permitido la identificación oportuna de los casos con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica, limitando así la progresión de la enfermedad y mejorando la supervivencia libre de evento.

Hasta hace algunos años no se empleaba de forma rutinaria el esquema propuesto en el estudio HLH-94 y/o HLH-04, el tratamiento se limitaba a la administración de esteroides e inmunoglobulinas; en años recientes en el CMN “La Raza” se emplea de forma rutinaria el esquema de tratamiento HLH-04, en algunos casos únicamente con la administración de CSA y dexametasona es suficiente para lograr control de la enfermedad, pero en otros es necesario el empleo de etopósido. Como se puede hacer notar el tratamiento puede variar entre un paciente y otro con desenlaces distintos entre ellos. A la fecha no existen reportes sobre la supervivencia global de los pacientes diagnosticados con linfohistiocitosis hemofagocítica en el Hospital

General Centro Médico Nacional “La Raza”, por tal motivo me surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la supervivencia global de los pacientes pediátricos con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica tratados en el Hospital General CMN “La Raza”?

Objetivos.

- General:
 - Conocer la supervivencia global de los pacientes pediátricos con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica tratados en el Hospital General CMN “La Raza”.
- Específicos:
 - Conocer el tratamiento empleado en los pacientes con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica.
 - Identificar los factores desencadenantes para desarrollar linfocitosis hemofagocítica.
 - Analizar las comorbilidades de los pacientes con linfocitosis hemofagocítica.
 - Reportar las causas de muerte de los pacientes con linfocitosis hemofagocítica.

Material y métodos.

Tipo de Estudio: Descriptivo, retrospectivo, longitudinal y retrolectivo.

Lugar de estudio: servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del CMN “La Raza”.

Periodo de Estudio: 01 de Enero del 2014 a 31 de Enero de 2019.

Población de Estudio: pacientes de 0 a 15 años 6 meses de edad registrados con el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica, síndrome hemofagocítico, síndrome de activación de macrófago, hemofagocitosis reactiva, hemofagocitosis secundaria, hemofagocitosis.

Descripción General del Estudio: Se revisarán las fuentes primarias (hojas y libretas de registro, hojas y libretas de ingreso/egreso), para identificar los pacientes que hayan tenido alguno de los siguientes diagnósticos: linfocitosis hemofagocítica, síndrome hemofagocítico, síndrome de activación de macrófago, hemofagocitosis reactiva, hemofagocitosis secundaria, hemofagocitosis; posteriormente se revisará el expediente clínico de los pacientes identificados para obtener los datos y registrarlos en las hojas correspondientes, posteriormente estos datos se vaciarán en una base de datos maestra en el programa Excel® y SPSS® para su análisis. Con los resultados obtenidos se realizará una Tesis de Posgrado (Especialidad en Medicina) y un artículo para su publicación en una revista nacional.

Análisis de Estadístico: software hoja de cálculo Excel, procesador de datos Word, programa estadístico SPSS V.20. Para la estadística descriptiva se utilizarán medidas de tendencia central. Para la comparación entre grupos se utilizará para variables paramétricas T-student, para las no paramétricas U de Mann Whitney, para tres o más grupos Anova y Kruskal Wallis. Para comparar grupos de variables categóricas Chi-cuadrada. Curva de supervivencia por Kaplan-Meier.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Expedientes clínicos de pacientes pediátricos con alguno de los siguientes diagnósticos: linfocitosis hemofagocítica, síndrome hemofagocítico, síndrome de activación de macrófago, hemofagocitosis reactiva, hemofagocitosis secundaria, hemofagocitosis.
- Expedientes clínicos de pacientes pediátricos con edad al diagnóstico de 0 a 15 años 6 meses.

Criterios de exclusión:

- Expedientes clínicos de pacientes pediátricos con edad al diagnóstico mayor a 15 años 6 meses.

Criterios de eliminación:

- Expedientes clínicos de pacientes que hayan abandonado el tratamiento o con mala adherencia al mismo.
- Expedientes clínicos de pacientes que hayan perdido seguimiento en la unidad.
- Expedientes clínicos con información incompleta o con mala rastreabilidad.

Tipo de Muestreo: Consecutivo.

Tamaño de la muestra: no se requiere debido a que el universo lo constituyen todos los pacientes con diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica, síndrome hemofagocítico, síndrome de activación de macrófago, hemofagocitosis reactiva, hemofagocitosis., además no se realizaron inferencias de un universo.

Variables de estudio:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Operacionalización	
			Tipo de variable	Indicador
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde que nació.	Tiempo medido en meses a partir del nacimiento hasta el momento en que capturan los datos para fines del estudio.	-Cuantitativa -Continua	-Años -Meses.
Género	Característica biológica que diferencian al hombre de la mujer.	Identificación del género, consignado en el expediente clínico y mediante examen físico.	-Cualitativa -Dicotómica.	-Hombre -Mujer.
Fiebre	Incremento de la temperatura corporal 38°C sostenida por una hora o registro en dos ocasiones 38°C en un lapso de 24 horas o un	Se verificará del expediente clínico en las hojas de enfermería correspondientes al registro de signos vitales, si la temperatura corporal cumple	-Cualitativa -Dicotómica.	-Presente -Ausente.

	alza térmica única $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$.	con la definición conceptual de fiebre.		
Ictericia	Coloración amarilla de la piel, escleras y mucosas por aumento de la bilirrubina y su acumulación en los tejidos corporales.	Se verificará en el expediente clínico se haya consignado en la exploración física la presencia de ictericia.	-Cualitativa -Dicotómica.	-Presente -Ausente.
Rash	Conjunto de lesiones elementales que aparecen en la piel de un enfermo.	Se verificará en el expediente clínico se haya consignado en la exploración física la presencia de rash.	-Cualitativa -Dicotómica.	-Presente -Ausente.
Trastornos neurológicos	Enfermedades que afectan al sistema nervioso central o periférico.	Se verificará en el expediente clínico se haya consignado algún trastorno neurológico: epilepsia, demencia, enfermedad vascular cerebral, migraña, cefalalgia.	-Cualitativa -Dicotómica.	-Presente -Ausente.
Esplenomegalia	Incremento en el tamaño del bazo por arriba del percentil 95 de acuerdo al género, talla y edad.	Se verificará en el expediente clínico si está consignado en la exploración física esplenomegalia.	-Cualitativa -Dicotómica.	-Presente -Ausente.
Hepatomegalia	Incremento en el tamaño del hígado por arriba del percentil 95 de acuerdo al género, talla y edad.	Se verificará en el expediente clínico si está consignado en la exploración física hepatomegalia	-Cualitativa -Dicotómica.	-Presente -Ausente.
Citopenias	Afección por la que disminución en el número de células sanguíneas por debajo del rango de referencia.	Se verificará en las hojas de resultados de estudios de laboratorio del expediente clínico la disminución de hemoglobina < 9 g/dL o < 10 g/dL en menores de 4 semanas, plaquetas $< 100 \times 10^3/\text{mCL}$ y	-Cuantitativa -Continua.	-Gramos/ decilitro -Miles -Microlitro.

		neutrófilos $<1 \times 10^3/\text{mCL}$.		
Comorbilidad	Situación en la cual el paciente presenta dos o más enfermedades al mismo tiempo.	Se verificará en el expediente clínico los diagnósticos agregados que tengan sustento clínico y de laboratorio.	-Cuantitativa -Continua.	-Una -Dos -Tres -Cuatro -Cinco -Seis.
Hipertrigliceridemia	Exceso de triglicéridos en la sangre periférica.	Se verificará en las hojas de resultados de estudios de laboratorio cifras de triglicéridos ≥ 265 mg/dL.	-Cuantitativa -Continua.	-mg/dL.
Hipofibrinogenemia	Disminución de la cifra de fibrinógeno en la sangre periférica.	Se verificará en las hojas de resultados de estudios de laboratorio cifra de fibrinógeno ≤ 150 mg/dL.	-Cuantitativa -Continua.	-mg/dL.
Hiperferritinemia	Incremento de la cifra sérica de ferritina.	Se verificará en las hojas de resultados de estudios de laboratorio cifras de ferritina ≥ 500 mcg/dL.	-Cuantitativa -Continua.	mcg/L.
Hemofagocitosis	Fagocitosis de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y sus precursores en la médula ósea y otros tejidos realizada por los histiocitos.	Se verificará en el expediente clínico se encuentre consignado el reporte de hemofagocitosis en aspirado de médula ósea, biopsia ósea y/o en biopsia de algún tejido linfohematopoyético.	-Cualitativa -Dicotómica.	-Presente -Ausente.
Pruebas de función hepática	Medición en sangre de la concentración de bilirrubina y de la actividad de ciertas enzimas presentes en el hígado.	Se verificará en las hojas de resultados de estudios de laboratorio cifras de AST, ALT, GGT, Bilirrubinas y fosfatasa alcalina.	-Cualitativa -Nominal.	-mg/dL -UI/L.
Causa desencadenante	Cualquier agente biológico, infeccioso o estado patológico capaz de alterar la homeostasis	Se verificará en el expediente clínico si se encuentra consignada y sustentada alguna infección y/o estado patológico al que se le atribuya el desarrollo de	-Cualitativa -Nominal.	Nombre de la causa desencadenante.

	del sistema inmunológico.	linfocitosis hemofagocítica.		
Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico	Tiempo que transcurre desde la fecha de inicio de los primeros signos y síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad.	Mediante revisión del expediente clínico se verificará el tiempo transcurrido desde la fecha consignada en la que iniciaron los primeros signos y síntomas hasta el diagnóstico consignado por el hematólogo pediatra.	-Cuantitativa -Discreta.	-Días -Meses.
Tratamiento	Conjunto de actuaciones médicas y sanitarias que se realizan con el objetivo de prevenir, aliviar o curar una enfermedad, un trastorno o una lesión	Verificación en las hojas de indicaciones del expediente clínico los medicamentos empleados para tratar la linfocitosis hemofagocítica.	-Cualitativa -Nominal.	-Inmunoglobulinas -Dexametasona -Ciclosporina A -Etoposido.
Respuesta al tratamiento	Mejora en el estado clínico y de laboratorio del paciente posterior a la aplicación del tratamiento.	Se verificará en el expediente clínico que se encuentre consignado ausencia de fiebre, desaparición de megalias, resolución de citopenias, disminución de triglicéridos, incremento de fibrinógeno, disminución de ferritina.	-Cualitativa -Dicotómica.	-Presente -Ausente.
Progresión de la enfermedad	Incremento en las manifestaciones clínicas de la linfocitosis hemofagocítica por falta de respuesta a la terapia.	Manifestación de alteraciones clínicas y de laboratorio características de la enfermedad durante el tratamiento.	-Cualitativa -Dicotómica.	-Sí -No
Periodo libre de la enfermedad	Periodo en que el paciente se encuentra sin datos de actividad de la enfermedad una	Periodo comprendido entre la fecha en la cual se documenta la respuesta al tratamiento y la	-Cuantitativa -Discreta.	Meses.

	vez alcanzada la respuesta favorable al tratamiento.	fecha en que se documenta actividad de la enfermedad en cualquier parte del organismo o la última fecha de la consulta o el momento de muerte por causas no atribuibles a la linfocitosis hemofagocítica.		
Supervivencia global	Periodo comprendido entre el diagnóstico de la enfermedad y el fallecimiento del paciente.	Periodo comprendido entre el diagnóstico y el fallecimiento de paciente debido a la linfocitosis hemofagocítica u otra causa, o la fecha de última actualización del expediente independientemente del tipo de respuesta al tratamiento.	-Cuantitativa -Discreta.	-Meses
Mortalidad	Cuando el paciente fallece por causas inherentes al tratamiento o a la enfermedad, independientemente de la respuesta que obtuvo.	se verificará en el expediente clínico si falleció	-Cualitativa -Dicotómica.	-Falleció -No falleció

Aspectos Éticos.

El estudio será sometido a aprobación por el Comité Local de Investigación en Salud del IMSS. Se respetarán los Principios Éticos pertinentes para el desarrollo y conducción del estudio acorde a los estándares internacionales contenidos para investigación en seres humanos:

- Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la

autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”.

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos que establece el derecho a la protección de la salud, reconocido en el artículo 4, párrafo cuarto. (Comisión, 2012)
- De acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud la estratificación del presente protocolo de investigación se considera: sin riesgo.

Recursos, Financiamiento y Factibilidad.

El presente estudio de investigación es factible debido a que el servicio de Hematología Pediátrica cuenta con recursos humanos altamente calificados para el diagnóstico y tratamiento de pacientes en la edad pediátrica con Leucemia Aguda, por otra parte debido al tipo y diseño de estudio que se plantea no requiere financiamiento externo.

Aspectos de Bioseguridad.

Durante el presente trabajo de investigación no se manipulan muestras biológicas ni tampoco se tiene contacto directo con el paciente debido a que es un estudio retrospectivo observacional obteniéndose los datos en las fuentes primarias de información del servicio.

Resultados

Se registraron 20 casos de síndrome hemofagocítico distribuidos de manera heterogénea a lo largo de estos últimos 5 años. Sin prevalencia de género con 5 casos para cada uno. La distribución de edad con media de 3 años (rango intercuartil: 6 años) con mínimo de 0 años máximo de 15 años respectivamente. El grupo poblacional más afectado es el de menores de 1 a 3 años pues 8 pacientes pertenecían a este grupo, seguido en orden de frecuencia con 5 casos al grupo de 7 a 9 años, 4 casos en edad menor a 1 año, y 3 casos en edades de 13 a 15 años.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron, fiebre y hepatomegalia, mismas que se presentaron en la totalidad de los pacientes, seguidos por esplenomegalia, rash, ictericia y por ultimo trastornos neurológicos con 5 casos clínicos. Los hallazgos de estudio de laboratorio más comunes fueron anemia, trombocitopenia, neutropenia en los 20 casos, con la hipertrigliceridemia en la menor frecuencia con 12 casos, con respecto al aspirado de medula ósea, todos los 20 casos presentaron hemofagocitosis.

La etiología infecciosa se documentó en 15 casos, los asociados a neoplasia en 3 casos, secundarios a enfermedad autoinmune 1 caso y un caso de etiología no especificada, nombrándose como desconocido en el estudio. Los agentes etiológicos infecciosos encontrados fueron en orden decreciente de frecuencia: Epstein Barr con 9 casos, Citomegalovirus y coinfección con Epstein Barr en 2 casos, parvovirus B19 1 caso, virus de inmunodeficiencia humana en 1 caso, parainfluenza e influenza en 1 caso, parainfluenza y coronavirus en 1 caso. Así el virus de Epstein Barr ocupó la mayor prevalencia de los casos de síndrome hemofagocítico asociado a infección.

Por otro lado, los otros 5 casos restantes tuvieron etiología no infecciosa, aquí se encuentran el síndrome hemofagocítico secundario a malignidad en un total de 3 casos correspondientes a leucemia linfoblástica aguda en 2 casos y Histiocitosis de células de Langerhans establecido en 1 caso; un caso se asoció con enfermedad autoinmune, lupus eritematoso sistémico, pero desgraciadamente en un caso no se logró establecer la etiología porque no se encontró consignado en el expediente.

El tiempo transcurrido hasta el diagnóstico tiene una media de 1,6 meses.

Las frecuencias de comorbilidades por género fueron 8 casos de niñas, 7 casos en niños y 5 casos sin comorbilidades registradas, de los cuales 2 son niñas y 3 niños, con frecuencia modal de 2, 3 y 4 comorbilidades. No podemos dejar pasar por alto la presencia de infecciones agregadas condicionado por la desregulación del sistema inmune así como por la depresión medular ocasionada por el tratamiento (quimioterapéuticos), es así como en nuestro estudio se estableció que las comorbilidades más frecuentes fueron infección de vías urinarias, neumonía nosocomial e infección del catéter venoso central.

En un análisis de cada tratamiento empleado, fue bastante concurrido el uso de inmunoglobulina/ dexametasona/ ciclosporina/etopósido ya que se registró en 9 de los casos, seguido por inmunoglobulina/ dexametasona en 5 casos, inmunoglobulina/ etopósido/ ciclosporina en 2 casos, dexametasona/ ciclosporina/etopósido en 2 casos, inmunoglobulina/ dexametasona/ ciclosporina en un caso e inmunoglobulina en un caso, 5 casos sin respuesta al tratamiento y 6 de los casos con progresión de la enfermedad.

La supervivencia global en un rango de 1 a 42 meses fue de 15 casos, mientras que el periodo libre de enfermedad tiene una media de 6 meses.

Con respecto al desenlace, 15 de los pacientes se recuperaron, sin embargo 9 pacientes recurrieron. La mortalidad se registró en 5 pacientes, 3 de ellos del género masculino y 2 mujeres, incluyendo a quienes nunca se recuperaron, con prevalencia en el grupo etario de 13 a 15 años tras presentación de 2 defunciones.

Al observar la distribución de las frecuencias de casos en los pacientes estudiados, de acuerdo a la etiología del síndrome hemofagocítico, la máxima mortalidad se detecta en los casos secundarios a etiología infecciosa, por Epstein Barr con 4 casos y virus de inmunodeficiencia humana con 1 caso. La causa de defunción prevalente fue choque séptico con 4 casos, 2 de ellos en presentación de choque mixto, asociados con choque cardiogénico y choque hipovolémico.

Discusión.

En la literatura se registra la mayor frecuencia en menores de 1 año, con una media de 5,1 meses, lo cual difiere con este estudio, ya que el grupo poblacional más afectado se evidencio entre 1 a 3 años de edad, sin diferencia respecto al género lo que concuerda con la literatura (18).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la fiebre y la hepatomegalia fueron las más frecuentes con presencia en los 20 casos, aunque la hepatomegalia no forme parte de los criterios diagnósticos. Un signo que si forma parte de los criterios diagnósticos en la esplenomegalia, la cual se encontró de forma importante en 17 casos, congruente con lo reportado en la literatura (33). El resto de manifestaciones, rash 15 casos, ictericia 9 casos y por ultimo trastornos neurológicos con 5 casos clínicos, se presentaron al principio de la enfermedad [35, 36], difiere la estadística de manifestaciones dermatológicas ya que en el presente estudio se presentó en mayor medida, contemplada en muestra porcentual de 75%.

Por parte de los estudios de laboratorio, los datos más frecuentemente encontrados fueron la anemia, la trombocitopenia y la neutropenia, ya que se reportaron en la totalidad de los casos. El siguiente hallazgo fue la bilirrubinemia, hiperferritinemia con 16 casos cada uno, hipertransaminasemia con 14 casos, hipofibrinogenemia con 13 casos y finalmente hipertrigliceridemia con 12 casos, los cuales son consistentes con los reporte mundiales (19,10, 40,41)

El diagnóstico del Síndrome hemofagocítico constituye un reto ya que clínicamente puede ser muy similar a un cuadro infeccioso. Además, puede acompañar o estar desencadenado por un proceso infeccioso, ya sea viral, bacteriano, parasitario o fúngico.

Aunque el síndrome hemofagocítico se divide en 2 grandes grupos, es decir, en genético o primario y reactivo o secundario, no se pudo establecer en la fuente de información el estudio genético de los pacientes, pero si el estudio infectológico, determinando así la causa infecciosa primaria en 19 de los casos. El Síndrome hemofagocítico asociado a infección se presentó en 15 de los casos, y de éstos,

todos los casos, fueron representados por infecciones víricas, fundamentalmente virus Epstein Barr con 9 casos tal como se menciona por Ishii E. en epidemiología señalada en Japón (11). Del total, en 4 de los casos se documentó la existencia de una infección vírica asociada (VEB – CMV, Parainfluenza-coronavirus, Parainfluenza- influenza).

El manejo del síndrome hemofagocítico es complejo, en nuestro trabajo se encontró que dentro del tratamiento para el síndrome hemofagocítico, fue bastante concurrido el uso de esteroide, Dexametasona, en 16 de los casos, como medicamento antiinflamatorio importante (22), en 13 de los casos se hizo uso del etopósido para eliminar linfocitos activados, la combinación de medicamentos se observa en 19 casos, tal como se propone en los estudios HLH -94 y HLH -04 (37,42)

Pese a presentar que 6 de los casos no tuvieron respuesta al tratamiento, generando en mayor prevalencia coagulopatías, no se empleó exanguinotransfusión o plasmaféresis en ninguno de los casos como se recomienda en la literatura. (1)

Se tuvo en cuenta la terapia de soporte consistente en tratamiento antibiótico, antivirales en 1 caso, tras obtener cultivos positivos, además de protector de mucosa gástrica (43).

En ninguno de los casos se llevó a TCPH, pese a ausencia de respuesta inicial en 6 casos, 5 de ellos concluyendo en defunción, ni tampoco se establece según la fuente de información, tratamiento de rescate. (43, 44, 45,46).

La suspensión de la terapia se llevó a cabo durante el seguimiento establecido por consulta externa tras mejoría clínica y bioquímica, determinado como resolución completa según la bibliografía. (43)

En este estudio se encuentra que, aunque de manera inicial 14 de los pacientes presentan buena respuesta al tratamiento, hasta 10 de los pacientes reincidieron.

Llama la atención la prevalencia de comorbilidades, presentándose en 15 de los casos, de los cuales confina las defunciones reportadas, las comorbilidades más

señaladas en nuestros pacientes fue en orden de frecuencia, neumonía nosocomial en 6 casos, infección de vías urinarias, infección de catéter central y choque séptico en 5 casos cada uno, mostrando asociaciones en los pacientes.

La mortalidad se establece en 5 de los casos, todos con etiología infecciosa, en 3 de ellos se estableció infección por virus Epstein Barr, subrayando así la importancia de este agente etiológico no sólo por su elevada frecuencia, sino también por el elevado riesgo de mortalidad dentro de los agentes infecciosos, además el grupo poblacional mayormente afectado se estableció en adolescentes, de 13 a 15 años de edad, con una media del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de 1,6 meses, lo que hace hincapié en la identificación de la entidad de manera temprana. (1,4)

El presente estudio tiene la limitación principalmente en cuanto a su reducido tamaño de muestra, debido a la baja frecuencia de este síndrome. Es necesario seguir capturando los datos para incrementar el tamaño de muestra, considerando la relevancia del padecimiento.

Conclusión

La linfohistiocitosis es una patología que ha sido objetivo de gran investigación en los últimos años, con lo cual se ha logrado disminuir en gran medida el porcentaje de mortalidad, aun así, continua presentado un riesgo elevado de mortalidad.

La edad más frecuente de presentación fue en etapa preescolar, de 1 a 3 años con la misma prevalencia en ambos géneros. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre y hepatoesplenomegalia.

Cada vez se han relacionado más agentes etiológicos con el síndrome hemofagocítico. Sin embargo, el virus de Epstein Barr es el principal agente etiológico y desencadenante del síndrome, registrado en los últimos 5 años en el CMN LA RAZA. En cuanto al resto de agentes etiológicos infecciosos encontrados en la literatura, en este trabajo sólo se encontraron algunos como citomegalovirus, influenza, parainfluenza, parvovirus B 19, virus de inmunodeficiencia humana, coronavirus.

En un análisis de cada tratamiento empleado, fue bastante concurrido el uso de inmunoglobulina/ dexametasona/ ciclosporina/etopósido con un total de 9 casos, lo que adhiere al manejo establecido a nivel internacional.

Las frecuencias de comorbilidades fueron 8 casos de niñas, 7 casos en niños y 5 casos sin comorbilidades registrada, de los cuales 2 son niñas y 3 niños, con frecuencia modal de 2, 3 y 4 comorbilidades donde se incluyen neumonía nosocomial, infección de vías urinarias (principalmente por el agente bacteriano *Escherichia Coli*), choque séptico, además de infección de catéter venoso central.

La supervivencia global en un rango de 1 a 42 meses fue de 15 casos, mientras que el periodo libre de enfermedad tiene una media de 6 meses.

La mortalidad en nuestro estudio fue de 5 casos con diagnóstico de choque séptico, cabe recalcar que en 3 de los 5 casos con síndrome hemofagocítico que fallecieron, se documentó infección por Virus de Epstein Barr.

**Cronograma de actividades.
Año 2019**

Actividad	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Elaboración de Protocolo	E							
Registro de protocolo ante comité de investigación local			E					
Captura de la base de datos					E			
Análisis de datos							E	
Interpretación								

n de resultados								
Formulación de tesis								
Redacción y envío a publicación								P

P: PROGRAMADO E: EJECUTADO.

El presente protocolo de investigación se proyectó desde el mes de marzo de 2019 y se proyecta su ejecución iniciando el mes de Julio 2019, una vez aceptado por el comité local de investigación.

Bibliografía

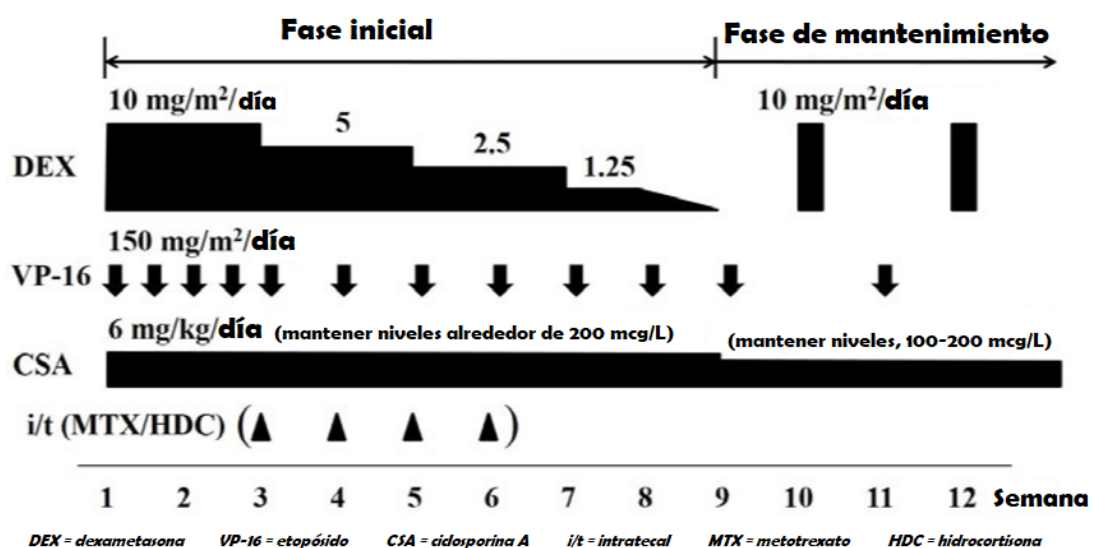
1. Morimoto, A., Y. Nakazawa, and E. Ishii, *Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management*. *Pediatr Int*, 2016. **58**(9): p. 817-25.
2. Scott, R. and A. Robb-Smith, *Histiocytic medullary reticulosis*. *Lancet*, 1939. **ii**: p. 194-198.
3. Esteban, Y.M., J.L.O. de Jong, and M.S. Teshler, *An Overview of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*. *Pediatr Ann*, 2017. **46**(8): p. e309-e313.
4. Farquhar, J.W. and A.E. Claireaux, *Familial haemophagocytic reticulosis*. *Arch Dis Child*, 1952. **27**(136): p. 519-25.
5. Mehta, R.S. and R.E. Smith, *Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a review of literature*. *Med Oncol*, 2013. **30**(4): p. 740.
6. Verbsky, J.W. and W.J. Grossman, *Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives*. *Ann Med*, 2006. **38**(1): p. 20-31.
7. Erker, C., P. Harker-Murray, and J.A. Talano, *Usual and Unusual Manifestations of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Langerhans Cell Histiocytosis*. *Pediatr Clin North Am*, 2017. **64**(1): p. 91-109.
8. Kaya, Z., et al., *Prognostic Factors and Long-Term Outcome in 52 Turkish Children With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*. *Pediatr Crit Care Med*, 2015. **16**(6): p. e165-73.
9. Zur Stadt, U., et al., *Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A*. *Hum Mutat*, 2006. **27**(1): p. 62-8.

10. Jordan, M.B., et al., *How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Blood, 2011. **118**(15): p. 4041-52.
11. Ishii, E., *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment*. Front Pediatr, 2016. **4**: p. 47.
12. Behrens, E.M., et al., *Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice*. J Clin Invest, 2011. **121**(6): p. 2264-77.
13. Fall, N., et al., *Gene expression profiling of peripheral blood from patients with untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(11): p. 3793-804.
14. Rosado, F.G. and A.S. Kim, *Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis*. Am J Clin Pathol, 2013. **139**(6): p. 713-27.
15. Chinn, I.K., et al., *Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Blood, 2018. **132**(1): p. 89-100.
16. Kaufman, K.M., et al., *Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(12): p. 3486-95.
17. Cetica, V., et al., *Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry*. J Allergy Clin Immunol, 2016. **137**(1): p. 188-196 e4.
18. Henter, J.I., et al., *Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Acta Paediatr Scand, 1991. **80**(4): p. 428-35.
19. Niece, J.A., et al., *Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race*. Pediatr Blood Cancer, 2010. **54**(3): p. 424-8.
20. Ishii, E., et al., *Clinical and epidemiologic studies of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan*. Japan LCH Study Group. Med Pediatr Oncol, 1998. **30**(5): p. 276-83.
21. Gurgey, A., et al., *Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children*. Pediatr Hematol Oncol, 2003. **20**(5): p. 367-71.
22. Janka, G.E. and K. Lehmsberg, *Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013. **2013**: p. 605-11.
23. Jenkins, M.R., et al., *Failed CTL/NK cell killing and cytokine hypersecretion are directly linked through prolonged synapse time*. J Exp Med, 2015. **212**(3): p. 307-17.
24. Filipovich, A., K. McClain, and A. Grom, *Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines*. Biol Blood Marrow Transplant, 2010. **16**(1 Suppl): p. S82-9.
25. Dalal, B.I., et al., *Abnormalities of the lymphocyte subsets and their immunophenotype, and their prognostic significance in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Ann Hematol, 2015. **94**(7): p. 1111-7.
26. Henter, J.I., et al., *Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Blood, 1991. **78**(11): p. 2918-22.
27. Osugi, Y., et al., *Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Blood, 1997. **89**(11): p. 4100-3.
28. Arico, M., et al., *Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis*. Br J Haematol, 2001. **114**(4): p. 761-9.
29. Komp, D.M., J. McNamara, and P. Buckley, *Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes*. Blood, 1989. **73**(8): p. 2128-32.
30. Otrrock, Z.K., et al., *Diagnostic Challenges of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017. **17S**: p. S105-S110.

31. Porras, O., *Linfohistiocitosis hemofagocítica, el espectro desde la enfermedad genética al síndrome de activación macrofágica*. Acta Médica Costarricense, 2011. **53**(2): p. 8.
32. Ramos-Casals, M., et al., *Adult haemophagocytic syndrome*. Lancet, 2014. **383**(9927): p. 1503-1516.
33. Bergsten, E., et al., *Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study*. Blood, 2017. **130**(25): p. 2728-2738.
34. Jovanovic, A., et al., *Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience*. Pediatr Neurol, 2014. **50**(3): p. 233-7.
35. Deiva, K., et al., *CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Neurology, 2012. **78**(15): p. 1150-6.
36. Haddad, E., et al., *Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Blood, 1997. **89**(3): p. 794-800.
37. Trottestam, H., et al., *Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol*. Blood, 2011. **118**(17): p. 4577-84.
38. Allen, C.E., et al., *Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Pediatr Blood Cancer, 2008. **50**(6): p. 1227-35.
39. Lehmborg, K., et al., *Determination of an appropriate cut-off value for ferritin in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Pediatr Blood Cancer, 2014. **61**(11): p. 2101-3.
40. Okamoto, M., et al., *Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome*. Intern Med, 2009. **48**(10): p. 775-81.
41. Fukaya, S., et al., *Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(11): p. 1686-91.
42. Henter, J.I., et al., *HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Pediatr Blood Cancer, 2007. **48**(2): p. 124-31.
43. Ramachandran, S., et al., *Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Blood Cells Mol Dis, 2017. **64**: p. 53-57.
44. Henzan, T., et al., *Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Am J Hematol, 2006. **81**(1): p. 59-61.
45. Wang, Y., et al., *Recombinant human thrombopoietin is an effective treatment for thrombocytopenia in hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Ann Hematol, 2013. **92**(12): p. 1695-9.
46. Takahashi, N., T. Naniwa, and S. Banno, *Successful use of etanercept in the treatment of acute lupus hemophagocytic syndrome*. Mod Rheumatol, 2008. **18**(1): p. 72-5.
47. Yanagisawa, R., et al., *Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan*. Int J Hematol, 2019. **109**(2): p. 206-213.

Anexo 1.

Esquema de inmunoterapia para tratar LHH en el servicio de Hematología Pediátrica del CMN “La Raza” basado en el esquema empleado en el estudio HLH-04 (32).



Hoja de registro.

NOMBRE: _____ NSS: _____ FN: _____

LUGAR DE ORIGEN PADRES: _____ CONSANGUINEIDAD: SI ___ NO ___

GÉNERO: F__ M__ EDAD AL DIAGNÓSTICO: _____ FECHA DE INICIO DE SÍNTOMAS: _____

FECHA DE DIAGNÓSTICO: _____ FACTOR DESENCADENANTE: _____

Variable	Al Dx	1er sem	2da sem	3er sem	4ta sem	5ta sem	6ta sem
Fiebre*							
Esplenomegalia*							
Hepatomegalia*							
Ictericia*							
Rash*							
Neurológica*							
Hemofagocitosis*							
Hemoglobina+							
Neutrófilos+							
Plaquetas+							

Triglicéridos+							
Ferritina+							
Fibrinógeno+							
ALT+							
AST+							
GGT+							
B. Indirecta+							
B. Directa+							
Albúmina+							
Tratamiento~							
Respuesta al Tx*							
Comorbilidad							

*** anotar presente/ausente + anotar en unidad de medida ~ anotar tratamiento específico**

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO: _____ CAUSA DE MUERTE: _____

FECHA DE MUERTE: _____