

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**



INFORME FINAL:

“PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS”

PRESENTADO POR:

DR. NELSON SAÚL ESCOBAR PAIZ

PARA OPTAR AL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIÁTRICA

ASESOR TEMATICO

DR. ARMANDO RAFAEL ESTRADA

ASESOR METODOLOGICO

DRA. ILIANA HERNANDEZ

SAN SALVADOR, MARZO 2025.

GLOSARIO DE SIGLAS

ATG: globulina antitimocítica

CMV: citomegalovirus

FHLH: linfocitosis histiocítica hemofagocítica familiar

HNNBB: Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom

LHH: linfocitosis histiocítica hemofagocítica.

NK: Natural killer

SHF: síndrome hemofagocítico

SNC: sistema nervioso central

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos

VEB: virus de Epstein Barr

CONTENIDO

I.	ABSTRAC.....	4
II.	RESUMEN.....	5
III.	A. INTRODUCCION.....	6
III.	B. ANTECEDENTES.....	7
III.	C. JUSTIFICACION	8
IV.	OBJETIVOS	9
V.	MARCO TEORICO	10
VI.	DISEÑO Y METODOS.....	23
VII.	METODO DE RECOGIDA DE DATOS	24
VIII.	ENTRADA Y GESTION INFORMATICA DE LOS DATOS	24
IX.	PRESENTACION DE RESULTADOS	25
X.	DISCUSION DE RESULTADOS	44
XI.	CONCLUSIONES	45
XII.	RECOMENDACIONES	46
XIII.	CONSIDERACIONES ETICAS.....	47
XIV.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	48
XV.	ANEXOS	50

I. ABSTRACT

Hemophagocytosis is a syndrome characterized by pathological immune activation that can occur primarily or related to infections, neoplasms or autoimmune diseases and due to its low incidence can be classified as a rare disease. In this study, secondary hemophagocytosis of infectious cause was analyzed, with the aim of knowing the clinical and epidemiological profile of patients treated for this cause. The clinical picture is characterized by disproportionate inflammation that produces fever, cytopenias, splenomegaly, hemophagocytosis in the bone marrow, hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia and generates significant morbidity and mortality in the pediatric population. In El Salvador there are no studies in the pediatric population, so an observational, analytical, cross-sectional study was carried out as a case report, finding that it is a disease that mainly affects children between 0 and 1 year old, with a slight prevalence in women and in patients from rural areas. with no other defined risk factors. It was most often associated with bacterial infections, its main symptom being fever; In addition, a better response to steroid treatment was observed, however there is variability in this response.

With these data, a basis is laid to know the characteristics of this pathology, however in the future other types of studies must be carried out to continue generating useful data on this disease.

II. RESUMEN

La hemofagocitosis, es un síndrome que se caracteriza por activación inmune patológica que puede presentarse de forma primaria o relacionado a infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes y que debido a su baja incidencia puede ser catalogado como una enfermedad rara. En este estudio se analizó la hemofagocitosis secundaria de causa infecciosa, teniendo como finalidad conocer el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes atendidos por esta causa. El cuadro clínico se caracteriza por una inflamación desproporcionada que produce fiebre, citopenias, esplenomegalia, hemofagocitosis en médula ósea, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia y genera una importante morbimortalidad en la población pediátrica. En El Salvador no se cuenta con estudios en la población pediátrica, por lo que se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal a manera de reporte de casos de los 12 pacientes estudiados, encontrando que es una enfermedad que afecta principalmente a niños mayores de 10 años, con una ligera prevalencia en el sexo femenino y en pacientes provenientes de áreas rurales, sin otros factores de riesgo definidos. Se asoció con más frecuencia a infecciones bacterianas, identificándose como agente causal más frecuente la *Salmonella tify* su síntoma principal fue la fiebre; además se observó mejor respuesta al tratamiento con esteroides, sin embargo, existe variabilidad en dicha respuesta.

Con estos datos se sienta una base para conocer las características de esta patología, sin embargo, en lo futuro se deben realizar otros tipos de estudio para seguir generando datos útiles sobre esta enfermedad.

III. A. INTRODUCCION.

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) fue inicialmente descrita en 1939 por los pediatras Scott y Robb-Smith (1). Es causada por un compromiso en la función de las células T asesinas naturales y citotóxicas.

Se describió inicialmente asociado a infecciones virales, pero posteriormente se ha relacionado con otras infecciones por hongos, bacterias y parásitos (en particular, leishmaniasis). Las infecciones y especialmente el virus Epstein-Barr (VEB) es un desencadenante común.

La LHH es una urgencia médica que los pediatras deben saber identificar en un paciente con fiebre y afectación progresiva del estado general. La aplicación de los criterios diagnósticos de SHF, que consideran datos clínicos y analíticos (incluyendo un aspirado de médula ósea), y la búsqueda del factor desencadenante (infeccioso, oncológico, reumatológico, metabólico), son claves para poder instaurar un tratamiento dirigido, que neutralice el desencadenante y frene la hiperinflamación.

La evidencia actual sobre el síndrome de linfocitosis hemofagocítica se basa en series de casos y, por tanto, las decisiones clínicas se fundamentan en el criterio de expertos. La LHH suele ser mortal sin un tratamiento, así como con un tratamiento iniciado tardíamente, o sin un diagnóstico temprano.

Con los avances en el campo de las ciencias médicas, cada vez se tiene una mayor capacidad de realizar diagnósticos que anteriormente no se llegaban a considerar ni formar parte del diagnóstico diferencial.

Dada su alta mortalidad es relevante un alto índice de sospecha que permita instaurar terapia de forma precoz. Son necesarios estudios multicéntricos para determinar predictores clínicos y de laboratorio con valor pronóstico.

Siendo el presente informe un primer esfuerzo por generar una base de datos sobre la linfocitosis hemofagocítica que contribuyan al conocimiento de esta enfermedad en nuestro medio.

III. B. Antecedentes

La linfohistiocitosis hemofagocítica es una grave afectación, con una alta mortalidad que se presenta en la edad pediátrica, sin embargo, no se cuenta con bases de datos ni estudios que permitan determinar su incidencia, prevalencia y las características clínicas con las que se presenta en los pacientes atendidos en el Hospital Benjamín Bloom.

En nuestro país solo se encuentra documentado un estudio observacional analítico de casos y controles en población adulta de pacientes diagnosticados con LHH en el Hospital Nacional Rosales, durante el periodo entre 2010 y 2015, que cumplían con los criterios de diagnóstico propuestos por Henter y col. Dicho estudio fue presentado por el Dr. Marvin Evelio Claros Hernández y Dr. José Héctor Valencia y se encuentra publicado en el sitio web del colegio médico de El Salvador (2)

A nivel latinoamericano se cuenta con múltiples estudios realizados en población pediátrica, la mayoría constan de reportes de casos debido a la poca cantidad de pacientes encontrados. Sin embargo, en los últimos años se observa un aumento en la cantidad de publicaciones realizadas sobre LHH, lo que hace ver el interés actual sobre esta enfermedad.

En una cohorte en Chile se reclutaron 23 pacientes pediátricos con una mediana de edad de 36 meses. Los hallazgos clínicos y de laboratorio más frecuentes fueron fiebre, citopenias e hiperferritinemia. La etiología más frecuente fue infecciosa (virus Epstein Barr/citomegalovirus) e inmunológica/reumatológica. La mortalidad global fue de 35%, sin diferencias significativas según etiología

III. C Justificación.

La linfocitosis hemofagocítica es una enfermedad que causa una elevada morbimortalidad en la población infantil y ante la falta de datos y estudios sobre LHH en nuestro medio y a nivel internacional, es necesario caracterizar la presentación y el curso de esta enfermedad en la población pediátrica de El Salvador.

Bajo la necesidad de contar con datos que faciliten la sospecha clínica de esta enfermedad, la solicitud oportuna de una evaluación por un especialista, así como el inicio del tratamiento temprano, es pertinente realizar el presente estudio para lograr una base de datos sobre las características epidemiológicas, el curso clínico y la respuesta al tratamiento de LHH en la población pediátrica salvadoreña, por lo que surge la pregunta de ¿Cuáles son las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes de 0 a 18 años diagnosticados con linfocitosis hemofagocítica asociada a infección en el HNNBB en el período 2017 – 2022?

La hemofagocitosis en nuestro país, sobre todo en la población pediátrica ha sido poco estudiada, probablemente debido a la poca cantidad de casos reportados o en su defecto a la falta de conciencia de la misma, lo que probablemente lleve a un subdiagnóstico, tomando en cuenta la variabilidad de causas y presentaciones clínicas. Lo anterior constituye un problema ya que no se cuenta con un perfil de pacientes en los cuales deba sospecharse tempranamente la enfermedad, lo cual mejoraría la capacidad diagnóstica, el inicio oportuno del tratamiento y por consiguiente mejores oportunidades de una adecuada evolución y supervivencia.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el perfil clínico y epidemiológico de pacientes de 0 a 18 años con hemofagocitosis asociada a infección, del Hospital Benjamín Bloom en el periodo de enero 2017 a noviembre de 2022.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar las principales características epidemiológicas y sociodemográficas de los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica.
2. Describir los principales agentes etiológicos de linfohistiocitosis hemofagocítica infecciosa en pediatría.
3. Exponer las características clínicas de los pacientes según su etiología.
4. Registrar la respuesta clínica posterior al tratamiento.

V. MARCO TEORICO

Fue descrita por primera vez en 1939 bajo el designio de “Reticulosis Medular Histiocítica” por los pediatras Scott y Smith Robb (1).

En la edad pediátrica se cuenta con poca literatura y por consiguiente pocas herramientas para hacer frente a esta enfermedad. En los últimos años se han observado casos de LHH casi siempre con un desenlace fatal, por lo que es pertinente revisar cual fue la evolución clínica y los factores de riesgo asociados, así como el abordaje terapéutico utilizado. Se ha asociado a cuatro grupos de condicionantes patológicas: procesos infecciosos, enfermedades autoinmunes, procesos neoplásicos malignos y asociada a drogas (3).

CLASIFICACIÓN

Tiene 2 formas de presentación: la hereditaria (primaria) y la adquirida (secundaria o reactiva) (ver tabla 1)

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA PRIMARIA

Dentro de este grupo se encuentran las formas familiares, en concreto 5 tipos familiares, las cuales obedecen a mutaciones en genes que se heredan con un patrón autosómico recesivo y son responsables de codificar proteínas importantes para la actividad citotóxica de ciertas células inmunes; así mismo este grupo contempla a aquellas formas de SH que se asocian a algunas inmunodeficiencias primarias con defectos en genes también reconocidos, como el Síndrome de Griscelli tipo 2, Síndrome de Chediak-Higashi, Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2, Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, y menos frecuentemente a inmunodeficiencias combinadas severas e hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma X. A pesar de ello es bueno aclarar que la ausencia de mutaciones no descarta por completo una HLH primaria.

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA SECUNDARIA O REACTIVA.

Esta variedad se asocia a causas infecciosas, neoplasias (principalmente enfermedades linfoproliferativas), enfermedades autoinmunes y algunas enfermedades metabólicas.

El virus Epstein-Barr es el más frecuentemente asociado, seguido por virus (citomegalovirus, hepatitis A, B y C, herpes simple, inmunodeficiencia humana, etc), bacterias (micobacterias, micoplasmas, rickettsias, borrelia, treponemas, etc), hongos (cándida, histoplasma, criptococo, aspergillus, etc) y parásitos (babesia, leishmania, plasmodium, etc). También se ha asociado a enfermedades malignas, principalmente a leucemias o linfomas de células T/NK, y en linfomas anaplásicos, linfomas difusos de células grandes, leucemias linfoblásticas B, leucemias mieloides y con menor frecuencia en tumores germinales y otros tumores sólidos (3).

En muchos casos coexiste en forma simultánea estados infecciosos en el contexto de un sistema inmune funcionalmente alterado por efecto de la quimioterapia o por la producción de citosinas tumorales.

Se da principalmente en niños. Se caracteriza por fiebre, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, hepatitis, pancitopenia y coagulopatía. Un tercio de los pacientes presenta síntomas neurológicos, el 16% disfunción renal y el 42% precisa soporte ventilatorio.

En el contexto de las enfermedades autoinmunes la condición es conocida como Síndrome de Activación de Macrófagos. Es una complicación propia de la artritis reumatoidea juvenil, aunque también puede presentarse en otras enfermedades. Las manifestaciones incluyen fiebre, visceromegalia, linfadenopatía y coagulación intravascular diseminada. La presencia de citopenias es un hallazgo tardío. Los pacientes presentan una disminución en la actividad de las células NK, disminución de la expresión de perforina y altos niveles de CD5 y CD163. Generalmente mantiene

una buena respuesta al tratamiento con inmunosupresores y dosis altas de inmunoglobulina.

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) es un trastorno infrecuente que causa disfunción inmunitaria en lactantes y niños pequeños. Muchos pacientes presentan un trastorno inmunitario de base, aunque en algunos no se conoce el trastorno subyacente.

La linfocitosis hemofagocítica afecta en su mayor parte a lactantes < 18 meses. Se trata de un defecto en la muerte dirigida y los controles inhibitorios de las células natural killer y células T citotóxicas, lo que resulta en la producción excesiva de citocinas y la acumulación de células T activadas y macrófagos en diferentes órganos. Las células en la médula ósea y/o el bazo pueden atacar a los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y/o las plaquetas (4).

FISIOPATOLOGÍA

Desde la primera descripción de HLH a finales de 1930, se han logrado avances en la comprensión de su fisiopatología, que conduce a la identificación de un número creciente de casos. Sin embargo, a pesar de este progreso, son muy pocos los datos descritos de las complicaciones renales de HLH.

Las histiocitosis reactivas son procesos de activación y proliferación no maligna e incontrolado de los macrófagos-histiocitos, que llevan a un estado de hipercitoquinemia. Cuando existe infección asociada, el macrófago reacciona ante un antígeno extraño, aunque también pueden inicialmente estimularse los linfocitos T con activación secundaria de las células histiocíticas.

En la LHP, aunque puede asociarse a un desencadenante infeccioso, existe un factor genético desconocido que incluye una inmunodeficiencia asociada y es responsable (junto a los factores precipitantes exógenos) de las exacerbaciones de la enfermedad (4).

Juegan un rol muy importante las células NK, los linfocitos NK son una población particular de linfocitos que son capaces de realizar función citolítica sin necesidad de diferenciación y expansión clonal, como sí lo requieren los linfocitos T y B, además expresan CD56 y carecen de CD3. La función de estos linfocitos está regulada por una serie de receptores activadores e inhibidores. Estas células se pueden activar tras el contacto célula con célula o también mediante acción de citocinas tipo IL-12, IL-15 e IL-18; haciendo que estas células produzcan INF- γ , el cual, a su vez activa a los macrófagos, favoreciendo su función.

De otro lado están los linfocitos B y T, encargados de una función inmunitaria más regulada y específica, dependiente de exposición a un antígeno, además del desarrollo de memoria inmunológica. Su activación trae consigo la producción de citocinas proinflamatorias que atraen a su vez a más células del sistema inmune tanto innato como del adaptativo.

Por supuesto tras estos fenómenos de activación expansiva y la eliminación del antígeno, toda la respuesta organizada debe regresar a estados basales lo cual se consigue con un mecanismo de “contracción” donde aproximadamente un 95% de los linfocitos entran en apoptosis, dejando atrás una pequeña fracción encargada de la función de memoria. Los linfocitos NK y linfocitos T citotóxicos cumplen su función citotóxica a través de la liberación de vesículas cargadas con gránulos que contienen granzimas y perforina, además de poder inducir apoptosis mediada por receptor. La degranulación puede ser evidenciada a través del CD107a, una proteína presente en las vesículas cargadas de gránulos que aparece en la membrana celular cuando dichas vesículas se unen a ella, así mismo existen muchas proteínas involucradas en la liberación de estos gránulos, encargadas dentro de otras funciones, de la formación, translocación y fusión de las vesículas cargadas con gránulos, tales proteínas como Lyst, Rab 27, AP3B1, Stx11, y Munc13-4 se han identificado como mutadas en las formas primarias de HLH.

Teniendo en cuenta lo anterior se puede resumir que hay dos puntos clave en la fisiopatología de la enfermedad:

En primer lugar, una hiperactivación y expansión de la respuesta inmunitaria por estimulación continua que da lugar a una “tormenta de citocinas” que activa ampliamente a los macrófagos, los cuales proliferan e infiltran varios órganos donde producen a su vez, grandes cantidades de citocinas pro-inflamatorias como IL-1, IL-6, INF- γ , TNF- α con aumento de su función fagocítica.

En segundo lugar, hay un defecto en la respuesta de “contracción” de la respuesta inmune por la persistencia del antígeno, el cual no puede ser eliminado por la alteración de la citotoxicidad de los linfocitos NK y de los linfocitos TCD8 (citotóxicos).

Estos fenómenos serían los responsables del cuadro clínico. El TNF- α y el INF- γ resultan tóxicos para la médula ósea, explicando las citopenias junto a la incrementada actividad fagocítica de los macrófagos. Además, el TNF- α es inhibidor de la lipoproteína lipasa favoreciendo la hipertrigliceridemia, y la exagerada producción de pirógenos endógenos (IL-6, IL-1) serían responsables de la fiebre.

El aumento de la ferritina estaría en relación a su secreción aumentada por parte de los macrófagos.

La infiltración y proliferación de leucocitos genera hepato-esplenomegalia, adenomegalias, infiltración en pulmones y hasta neurológica. Los pacientes con FHLH y los pacientes con inmunodeficiencias que asocian albinismo (Síndromes de Chediak-Higashi, Griscelli Tipo 2 y el Hermasky-Pudlak tipo 2) presentan defectos en la citotoxicidad de CTL y células NK. Mientras que la HLH en las inmunodeficiencias debidas a mutaciones en proteínas SAP y XIAP se provoca de forma exclusiva por infecciones por VEB, ya que al no estar presentes en los linfocitos B, la interacción con ellos está disminuida, no controlándose la infección. En las formas secundarias de HLH la fisiopatología no se conoce muy bien, pero por lo general la citotoxicidad de las células involucradas esta conservada, aunque sí se observa una desproporción de las células citotóxicas y las células presentadoras de antígeno, con activación sostenida de estas últimas (5).

DIAGNOSTICO

Es fundamental realizar el diagnóstico precoz para así indicar el tratamiento adecuado. La ausencia de síntomas, signos o biomarcadores patognomónicos requiere un elevado índice de sospecha. La Sociedad Internacional del Histiocito propuso en su última revisión los criterios diagnósticos de HLH (tabla 1). (6)

Una de las principales limitaciones de estos criterios es que no diferencian las formas primarias de las secundarias. La presentación en edades muy tempranas, la afectación neurológica, la trombopenia intensa y una desmesurada elevación de la ferritina ($> 10.000\text{mg/l}$) y del receptor soluble de la IL-2 (sCD25) son indicativas de formas primarias (7)

Diagnóstico fenotípico: citometría de flujo

La citometría de flujo permite analizar diferentes proteínas específicas de las HLH primarias en diferentes subpoblaciones celulares. La principal limitación de esta prueba diagnóstica la constituye las citopenias profundas, por lo que el estudio de citometría de flujo puede posponerse tras el tratamiento y mejoría de los síntomas. Sin embargo, la presencia de la proteína no garantiza su funcionalidad y su ausencia ocurrir en presencia del gen, manifestando diferentes alteraciones implicadas en la regulación génica, epigenética, la transcripción y/o la estabilidad del ARN mensajero. Por lo tanto, las pruebas funcionales complementan las pruebas genéticas y fenotípicas. Las mutaciones en el gen PRF1 son la causa más común de FHLH. La marcación intracelular de la proteína perforina permite determinar su expresión en diversas poblaciones celulares. Defectos genéticos en homocigosis en el gen PRF1 asocian una marcada disminución o ausencia de la expresión de perforina. La ausencia completa es generalmente causada por la introducción de un codón de parada prematuro o una mutación en el gen, que origina una proteína truncada. Mutaciones de sentido erróneo pueden también causar reducciones en la expresión de perforina. En los casos en que exista sospecha clínica de XLP, el análisis por citometría de flujo de las proteínas SAP y/o XIAP puede ayudar al diagnóstico. La expresión de SAP y XIAP es mutuamente excluyente. El déficit en SAP constituye el

55–60% de todos los XLP, por lo que XIAP se testará en los casos en los que la expresión de SAP sea normal.

Diagnóstico funcional: actividad citotóxica *natural killer*

Pese a constituir un hecho determinante en la fisiopatología de la HLH, la actividad citotóxica de las células NK, además de no estar accesible para la mayoría de los centros sanitarios, tiene limitaciones para su interpretación diagnóstica: a) la presencia de falsos negativos cuando existe linfopenia; b) falsos positivos en el paciente crítico con activación de mecanismos citotóxicos compensadores, y c) no informar sobre el mecanismo subyacente a la alteración funcional.

La actividad citotóxica de las células *natural killer* (NK) constituye, con limitaciones, una prueba muy importante para orientar el diagnóstico de HLH. La disminución de la actividad citotóxica NK se describe en prácticamente todas las formas primarias con presentación clínica grave y no se recupera tras el tratamiento. Sin embargo, las formas primarias con presentación atípica y la mayoría de las formas secundarias presentan menor variabilidad de la actividad NK, además de normalizarse cuando desaparecen los síntomas clínicos.

La disminución de la actividad citotóxica NK se ha observado tanto en formas primarias como secundarias de HLH, sobre todo en fase aguda, mejorando en las formas secundarias tras la desaparición de los síntomas y permaneciendo en las formas primarias. Se han descrito diferentes tipos de alteración de la actividad citotóxica NK: tipo I, déficit cualitativo de la actividad citotóxica sensible a la estimulación con IL-2 y con recuentos normales; tipo II, déficit cualitativo insensible a la estimulación con IL-2 y con cifras normales de células NK, y tipo 3, déficit cualitativo de las células NK insensible a la estimulación con citocinas y que se asocia a déficit cuantitativo de esta población.

La conservación de la actividad citotóxica de las células NK tampoco descarta HLH, ya que la variabilidad genotípica de las formas primarias puede inducir fenotipos de actividad NK conservada.

A pesar de estas limitaciones, la disfunción de las células NK ha demostrado ser un ensayo muy consistente, fácil de realizar, complementario a otras pruebas y adecuado para fines diagnósticos.

Diagnóstico funcional por citometría de flujo: ensayos de degranulación

La glucoproteína asociada a la membrana lisosomal (LAMP-1), CD107a, se trasloca a la membrana de las células CTL y NK tras estimulación y muestra una fuerte correlación con la producción de citocinas y la actividad citotóxica. Diferentes ensayos de experimentación que comparan la expresión basal y tras estimulación han demostrado deficiencias en MUNC13-4 y la syntaxina-11. Por lo tanto, la translocación de CD107a a la superficie de la célula efectora se presenta en pacientes con defecto en el transporte vesicular debido a mutaciones en homocigosis en UNC13D, STX11. Similar a este ensayo, la transferencia de CD63 (LAMP-3) de la membrana de los gránulos a la membrana celular es un indicador de degranulación y citotoxicidad.

Una adecuada interpretación de estas pruebas diagnósticas, y en espera de las pruebas genéticas, puede ayudarnos a orientar de manera adecuada el tratamiento y el consejo genético.

Diagnóstico genético

Las pruebas genéticas constituyen la prueba de oro para el diagnóstico de HLH. Sin embargo, son costosas, laboriosas, accesibles para pocos grupos y, en ocasiones, de difícil interpretación. Las pruebas genéticas deben incluir el análisis mutacional de PRF1, UNC13D, STX11 y Munc18-2. En los pacientes varones con antecedentes o historia familiar de trastornos linfoproliferativos, linfomas o infección complicada por virus de Epstein-Barr (VEB) debe incluirse además el análisis de los genes SH2D1A y BIRC4.

La confirmación del diagnóstico genético implica el estudio de extensión a los hermanos para descartar la enfermedad o determinar su idoneidad como potencial donante para el TPH, además de ayudar a establecer un adecuado consejo genético.

La mayoría de las mutaciones en homocigosis originan un cuadro clínico grave; sin embargo, algunos defectos genéticos monoalélicos también pueden producir fenotipos clínicos muy graves, como por ejemplo las mutaciones en heterocigosis para PRF1. Además, FHLH puede ser poligénica y afectar en heterocigosis a

mutaciones en PRF1 y UNC13D, por lo que es necesario identificar los diferentes genes alterados.

En ocasiones, el diagnóstico genético es complejo y no es suficiente con la secuenciación del exoma. Existen mutaciones en intrones, en zonas de *splicing* o polimorfismos de un solo nucleótido que dificultan el diagnóstico, sobre todo en los casos de presentación clínica atípica, edad avanzada y en algunas etnias.

Aproximadamente en el 50% de los pacientes pediátricos con HLH no se encuentra un defecto genético conocido. En estos casos, sospecharemos una forma primaria si existe historia familiar, si el cuadro clínico es grave, recurrente o persiste la actividad citotóxica NK disminuida. En estos casos, el tratamiento no debe retrasarse aun en ausencia del diagnóstico genético.

Biomarcadores: nuevas herramientas diagnósticas

Los marcadores biológicos permiten la evaluación en curso de la actividad de los CTL, NK y macrófagos. Estas pruebas pueden identificar la gravedad de la enfermedad, el pronóstico y la respuesta al tratamiento, e incluso puede ser útil en la predicción de la recaída de HLH. Los niveles de CD25 se correlacionan con la activación de los linfocitos T y tienen una gran importancia pronóstica. Este receptor es una proteína de transmembrana que se sobreexpresa cuando los linfocitos T están activados, por lo que el dominio extramembrana se desprende de la superficie celular conservando su capacidad para unirse a IL-2.

Las altas concentraciones séricas de CD25 se han descrito en la HLH y en el síndrome de activación macrofágica (MAS). La proteína CD163 es una proteína expresada en la superficie de los monocitos y macrófagos, que se sobreexpresa cuando los monocitos y macrófagos están activados. Al igual que sCD25, el dominio extracelular de CD163 puede liberarse y hacerse soluble (sCD163). La combinación de sCD25 y sCD163 puede ser útil en el diagnóstico, en la respuesta al tratamiento y en el seguimiento de la actividad de la enfermedad.

Recientemente, Bryceson et al. han descrito una población de linfocitos CD57⁺, representando una subpoblación de CTL con mayor capacidad de degranulación, por lo que la selección de esta población para su estudio molecular podría ayudar al diagnóstico de FHL con déficit en la degranulación (FHL-3, 4 y 5).

En paralelo a las pruebas inmunológicas, debe realizarse un cuidadoso estudio microbiológico para identificar desencadenantes infecciosos, en particular VEB, citomegalovirus y *Leishmania*. El tratamiento de estas causas infecciosas es un elemento indispensable para el adecuado tratamiento de la HLH. (8)

Trastornos metabólicos característicos de linfocitosis hemofagocítica

Alteraciones en los niveles séricos de ferritina, fibrinógeno y/o triglicéridos pueden encontrarse en pacientes con HLH. La ferritina es una proteína implicada en la homeostasis del hierro y generalmente se encuentra elevada en estados de inflamación como reactante de fase aguda. Como tal, es un componente importante en la toma un diagnóstico clínico de HLH. Valores superiores a 500µg/l son indicativos y valores superiores a 10.000 µg/l prácticamente exclusivos de HLH. La disminución de este parámetro tras el inicio del tratamiento se relaciona con una buena respuesta.

La hipofibrinogenemia grave es típica de HLH, y en asociación con trombopenia y coagulopatía es muy indicativa.

La etiología de la hipertrigliceridemia está poco clara, aunque suele asociarse a disfunción hepática.

Otros reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación de los eritrocitos o la proteína C reactiva, se pueden utilizar para controlar la actividad de la enfermedad. (9)

Diagnóstico diferencial

La HLH es un síndrome que agrupa diferentes enfermedades con datos clínicos y de laboratorio similares. Como hemos mencionado previamente, la HLH se clasifica en 2 categorías de acuerdo con las etiologías subyacentes: primarios y secundarios. Las formas primarias se heredan de forma autosómica recesiva o ligada al cromosoma X, o bien forman parte de alguna inmunodeficiencia. Las formas secundarias ocurren en pacientes sin defectos genéticos conocidos y asocia factores desencadenantes. Estos factores son las infecciones, fundamentalmente virales y las enfermedades autoinmunes, fundamentalmente en la artritis reumatoide juvenil sistémica (10).

Otros desencadenantes pueden ser las neoplasias, fundamentalmente las leucemias linfoides, y los tratamientos inmunosupresores y quimioterápicos. Dada la heterogeneidad del diagnóstico de HLH, es necesario buscar la causa subyacente (11).

Pacientes con sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y síndrome de disfunción multiorgánica, a menudo cumplen los criterios diagnósticos de HLH. La fiebre, las citopenias, la hipertrigliceridemia, la hipofibrinogenemia y los altos niveles de ferritina son comunes a estas 3 entidades. Incluso la hemofagocitosis en médula ósea o en cualquier otro órgano ha sido descrita. La elevación de CD25 y la disminución de la actividad citotóxica de las células NK, hallazgos indicativos de HLH, se han descrito también en la sepsis, por lo que el diagnóstico diferencial de estas entidades resulta clave para evitar tratamientos inadecuados que puedan empeorar el cuadro clínico. Recientemente, algunos autores señalan que estas afecciones constituyen diferentes formas clínicas de una misma forma continua de disfunción del sistema inmunitario que origina un estado de hiperinflamación sistémica (12)

En presencia de mutaciones genéticas que originen una extensa disfunción de las células efectoras los pacientes desarrollarían FHLH; sin embargo, las alteraciones genéticas menores, como polimorfismos, que originen defectos parciales originarían formas secundarias. Estos datos son importantes, porque podría ser beneficioso el tratamiento inmunosupresor en pacientes con sepsis grave o shock séptico en quienes la respuesta inmunitaria es la responsable del daño tisular permanente.

TRATAMIENTO

El objetivo de la terapia en HLH es eliminar cualquier estímulo identificable para la activación inmune, mientras que suprime los efectos de hipercitocinemia responsable del daño de órganos. (13)

Debe instaurarse de forma precoz con una alta sospecha diagnóstica, incluso sin resultado de pruebas confirmatorias. Las citopenias, disfunción orgánica o infecciones no deben limitar el inicio de tratamiento.

El objetivo es suprimir la inflamación e inducir apoptosis de CTL, NK, macrófagos y APC. Para ello se utiliza dexametasona por su capacidad de llegar al SNC, y VP16 (etopósido), un quimioterápico potente que induce apoptosis celular.

El esquema terapéutico está recogido en el protocolo HLH-2004, que consta de una fase de inducción a la remisión de 8 semanas que incluye etopósido, dexametasona, con/sin metotrexate intratecal semanal en los pacientes con afectación del SNC que no mejora.

Las primeras 8 semanas se administra dexametasona en una dosis inicial de 10 mg/m² de superficie corporal, luego se va disminuyendo a la mitad cada 2 semanas durante 6 semanas, luego 1 semana de 1,25 mg/m² y una semana posterior de disminución gradual. Al mismo tiempo la terapia con VP-16 se inicia dos veces por semana durante las primeras 2 semanas, y luego semanalmente, seguida de una fase de mantenimiento de hasta 40 semanas con pulsos de dexametasona, VP16 y ciclosporina. La terapia intratecal debe reservarse para los casos donde no mejoren los síntomas neurológicos, incluidas anomalías en el líquido cefalorraquídeo tras 2 semanas del inicio del tratamiento.

El tratamiento de mantenimiento puede prolongarse el tiempo necesario hasta que el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos (TPH) esté dispuesto. Con este esquema, alrededor del 50-75% de los pacientes entran en remisión.

En general, la HLH-2004 aborda a todos los pacientes con una quimioterapia inicial de 8 semanas, y apoya al paciente hasta que se pueda realizar el TPH en el caso de pacientes con enfermedad determinada genéticamente o no genéticamente persistente.

En los casos que se resuelven o que no son genéticos pueden interrumpir la terapia a menos que se produzca una recaída.

Algunos autores han descrito resultados similares utilizando globulina antitimocito (ATG) y ciclosporina, con menos complicaciones que VP16. En general, la eficacia del tratamiento con ATG para lograr una remisión completa es del 73%. El uso de ATG como tratamiento de primera línea tuvo una mayor tasa de éxito del 82% de los pacientes que lograron una remisión completa.

La HLH relacionada con Leishmania, se ha tratado exitosamente con anfotericina liposómica sola.

Los pacientes con HLH secundaria que no mejoran con el tratamiento de la causa asociada, o con una presentación grave, pueden beneficiarse del protocolo HLH-2004 por 8 semanas. En estos casos, solo se indicará TPH si la enfermedad es recurrente o persistente. La HLH secundaria por VEB puede tratarse con rituximab e inmunoglobulinas junto a la terapia convencional, alcanzando hasta un 75% de remisiones. El tratamiento de soporte es fundamental y deben recibir profilaxis para infecciones oportunistas con cotrimoxazol, fluconazol e inmunoglobulinas, y cuidados habituales de pacientes neutropénicos.

En las formas refractarias, el tratamiento no está claro. Se sugiere utilizar fármacos de segunda línea como ATG, alentuzumab (anti-CD52), daclizumab, vincristina y antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) como etanercept e infliximab (14)

TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

El TPH se recomienda en las formas primarias, en las formas secundarias recurrentes, o que progresan pese al tratamiento adecuado, y en los pacientes con persistencia de disfunción citotóxica de las células NK. El TPH es el único tratamiento curativo para las formas primarias, y debe realizarse pronto, tras el control de la enfermedad, siendo necesario iniciar la búsqueda de un donante tan pronto como el diagnóstico de HLH primaria se realice. Los regímenes de acondicionamiento mieloablativo generalmente incluyen busulfán, etopósido y ciclofosfamida. Los niveles de busulfán deben controlarse cuidadosamente, pudiendo provocar síndrome de obstrucción sinusoidal y neumonitis no infecciosa, con elevada mortalidad. El desarrollo de acondicionamientos de intensidad reducida basados en inmunosupresores como fludarabina o alentuzumab han permitido disminuir estas complicaciones. El Trimetoprim/sulfametoxazol puede usarse para la profilaxis de neumocistis, y se recomienda la profilaxis con Aciclovir. La selección del donante familiar puede resultar problemática, ante la posibilidad de utilizar un hermano asintomático enfermo como donante. En estos casos, la actividad citotóxica NK puede ser un parámetro de selección. Con acondicionamiento de intensidad reducida los pacientes que sobreviven al TPH tienen una tasa de supervivencia hasta de 92% (15)

VI. DISEÑO METODOLOGICO.

Tipo de estudio:

Se realizó un estudio tipo serie de casos, de corte transversal, epidemiológico, descriptivo.

Diseño de investigación:

Población de estudio: Todos los pacientes del Hospital Benjamín Bloom egresados por “síndrome hemofagocítico asociado a infección” (CIE 10: D 76.2) entre los años 2017-2021. **Según datos de epidemiología HNNBB: 12 pacientes**

-Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 0 y 18 años, de ambos sexos, egresados con el diagnóstico de “síndrome hemofagocítico asociado a infección (CIE-10: D76.2)” que cumplan los criterios diagnósticos requeridos (criterios HLH 2004)
- Pacientes hospitalizados, que hayan sobrevivido o fallecido con el diagnóstico confirmado.

-Criterios de exclusión:

- Pacientes egresados como “sospecha de síndrome hemofagocítico” en quienes en la revisión se encuentre que no cumplan con los criterios diagnósticos requeridos.
- Pacientes egresados como “síndrome hemofagocítico” que hayan fallecido sin confirmarse su diagnóstico.
- Paciente cuyos cuadros clínicos se encuentren con datos incompletos.

Muestra y tipo de muestreo:

- Muestreo no probabilístico por conveniencia
- Para el estudio se incluyó el total de casos de hemofagocitosis que cumplieron los criterios de inclusión.

VII. METODO DE RECOGIDA DE DATOS

Para la recolección de los datos presentados se realizó la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes egresados con diagnóstico de “síndrome hemofagocítico” incluyendo historia clínica y exámenes de laboratorio y gabinete realizados, recogiendo los datos en la correspondiente hoja de recolección generada en Microsoft Word 2016 y posteriormente se realizó el vaciado de los datos en hojas de Excel 2016 para su análisis y presentación gráfica de los resultados.

VIII. ENTRADA Y GESTION INFORMATICA DE LOS DATOS

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó técnicas de estadística descriptiva, obteniendo medidas de tendencia central para las variables continuas. Se utilizó el programa **Microsoft Excel 2016** para generar y presentar gráficamente los datos obtenidos.

Para generar los informes preliminares, así como el informe final de la investigación se hizo uso del programa Microsoft Word 2016.

Para realizar la presentación de los resultados de la investigación se utilizó el programa **Power Point**.

IX. PRESENTACION DE RESULTADOS

Objetivo 1: Identificar las principales características epidemiológicas y sociodemográficas de los pacientes con linfocitosis hemofagocítica.

Grafico 1. Distribución según edad

N=12

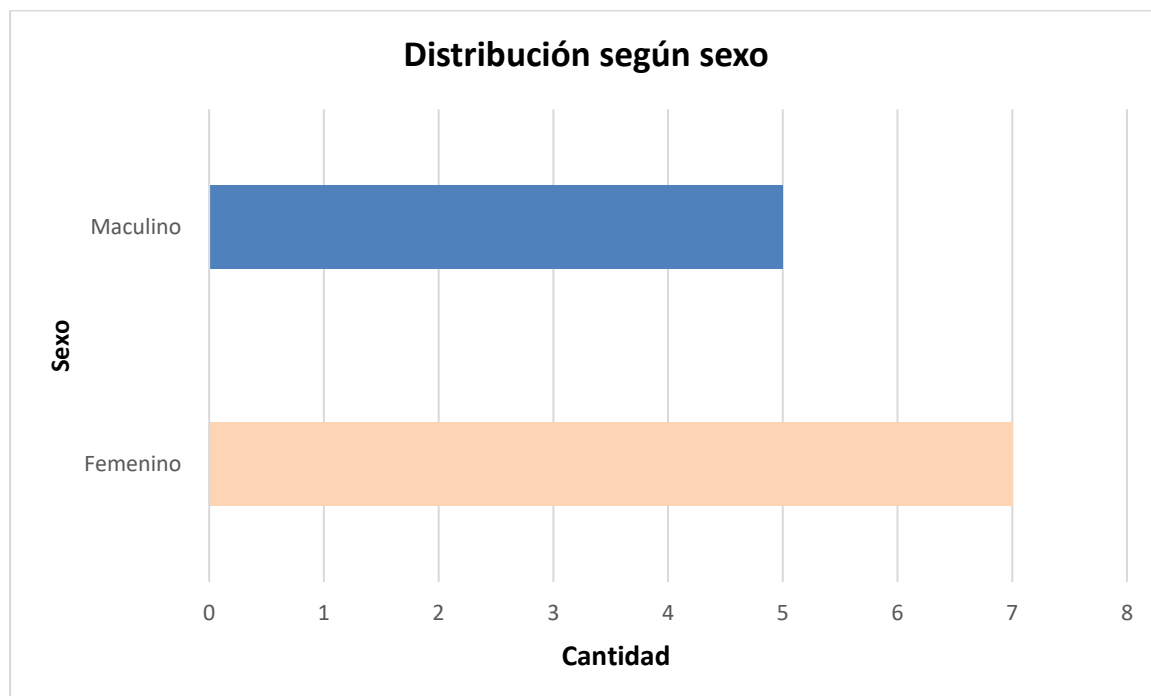


Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: En el gráfico de distribución por grupo de edad, observamos que la mayor cantidad de pacientes, 5 casos, se encontró en el grupo con edad de 10 años o mayor. En segundo lugar se encuentra el grupo de edad de 0 a 1 año de edad. De este mismo deducimos una edad promedio de presentación de 5.9 años y como edad más frecuente 10 años.

Grafico 2. Distribución según sexo

N=12



Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: En el grafico de distribución según sexo observamos que para el caso de este reporte, el sexo más afectado fue el sexo femenino, en 7 de los 12 casos estudiados y en segundo lugar el sexo masculino con 5 casos. Los datos anteriores arrojan una relación en cuanto al sexo de 1.4:1 de niñas con respecto a niños, en los pacientes estudiados.

Gráfico 3. Distribución según departamento y área.



Tabla 1. Distribución según área de procedencia.

Departamento	Urbano	Rural	Total
Chalatenango		1	1
La Libertad		2	2
San Salvador	2	3	5
Usulután	1		1
San Miguel	1	1	2
La Unión		1	1
Total	4	8	12

Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: En el gráfico y tabla anteriores observamos que el departamento que más registró pacientes fue San Salvador, con un total de 5, seguido de La Libertad y San Miguel, ambos con 2 casos. En relación al área de residencia se identificó que la mayoría de pacientes, 8 en total eran residentes de áreas rurales, mientras 4 residían en el área urbana.

Tabla 2. Distribución según estado nutricional

N=12

Distribución según estado nutricional	
Clasificación	Cantidad
Normal	7
Desnutrición Grado I	3
Desnutrición Grado II	0
Desnutrición Grado III	1
Total	12

Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: En la tabla anterior se describe la evaluación nutricional realizada a cada paciente por parte del servicio de nutriología. Se observa que la mayoría de los pacientes, en total 7, se encontraban con un estado nutricional normal para la edad, y 4 con desnutrición, de este grupo 3 tuvieron desnutrición leve y 1 desnutrición severa.

Tabla 3. Distribución según esquema de inmunizaciones para la edad

N=12

Distribución según esquema de inmunizaciones	
Categoría	Cantidad
Completo	6
Incompleto	3
Indeterminado	3
Total	12

Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: se encontró que la mitad contaban con un esquema de vacunación completo en relación a la edad. Luego se identificó a 3 pacientes con esquemas de vacunación incompletos y en 3 casos no se definió el estado de vacunación. Es importante recalcar que del total de los pacientes 5 fueron menores de 5 años, es decir no contaban con un esquema de inmunizaciones ideal debido a su edad. Sin embargo el grupo más afectado fue arriba de los 10 años.

Tabla 4. Distribución según antecedentes patológicos.

N=12

Distribución según antecedentes patológicos	
Patología	Cantidad
Asma	1
“Alergias”	1
Ninguno	10
Total	12

Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: Con respecto a los antecedentes patológicos se observa que la mayoría de casos, 10 casos, fueron pacientes sin morbilidades conocidas, es decir previamente sanos. En uno de los casos se documentó antecedentes de asma y en otro caso se describió antecedentes de “alergias” sin especificarse el tipo o la causa de dicho antecedente.

Tabla 5. Distribución según estado clínico al ingreso (según necesidad de VM o aminas)

N=12

Distribución según estado clínico al ingreso	
Estado clínico	Cantidad
Estable	3 (sin ventilación mecánica)
Critico	9 (ventilación mecánica)
Total	12

Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: en la tabla anterior se observa que la mayor cantidad de pacientes a quienes se les diagnóstico LHH, al ingreso al HNBB se encontraban con un estado de salud crítico, determinado por la necesidad de soporte vital a través de la ventilación mecánica. En estos 9 casos se tiene que necesitaron ingresar en la unidad de cuidados intensivos, mientras que los 3 casos restantes de LHH fueron pacientes que se encontraban con un estado de salud estable al ingreso.

PRESENTACION DE RESULTADOS.

Objetivo 2: Describir los principales agentes etiológicos de linfocitosis hemofagocítica infecciosa en pediatría.

Tabla 6. Distribución según agente etiológico.

N=12

Distribución según agente etiológico			
Agente	Cantidad	Agente identificado	Cantidad
Virus	1	Covid-19	1
Bacterias	4	Salmonella Tiphy	3
		Escherichia Coli	1
Hongos	3	Hystoplasma capsullatum	2
		Candida Albicans	1
No identificado	4	No identificado	4
Total	12		12

Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: En los resultados del agente causal se encontró que el más frecuentemente identificado fueron las bacterias, dentro de estas la principal fue la *Salmonella Tiphy* con 3 casos registrados. En segundo lugar, de frecuencia se encontró como agente a los hongos, siendo el *Hystoplasma capsullatum* el más frecuente. En último lugar, sin embargo, con bastante relevancia clínica se encontró al virus del Covid-19, representando en su momento el primer caso de LHH asociado a Covid identificado en el HNNBB y como nuevo agente causal de LHH secundario a infección. En 4 de los casos no se logró aislar un agente causal en los métodos empleados.

Tabla 7. Métodos diagnósticos utilizados.

N=12

Medio diagnóstico utilizado	
1. Covid-19	PCR-RT
2. Salmonella Typhi	Hemocultivo
3. Salmonella Typhi	Hemocultivo
4. Salmonella Typhi	Urocultivo
5. Escherichia Coli	Hemocultivo
6. Histoplasma capsullatum	Hemocultivo
7. Histoplasma capsullatum	Urocultivo
8. Candida albicans	Urocultivo
9. No identificado	Hemocultivo/urocultivo
10.No identificado	Hemocultivo/urocultivo
11.No identificado	Hemocultivo/urocultivo
12.No identificado	Hemocultivo/urocultivo

Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: En la tabla anterior se observa que la muestra biológica más relevante en donde se aisló un agente causal fue en sangre a través de un hemocultivo. En segundo lugar, tenemos a los urocultivos en los cuales se aislaron principalmente hongos. Y finalmente en los casos en que no se identificó un agente causal se utilizaron hemocultivos y urocultivos. Concluyendo que el principal medio diagnóstico para identificar el agente causal es el hemocultivo y que en una tercera parte de los casos no se logró aislar un agente específico.

Objetivo 3: Exponer las características clínicas en los pacientes con LHH, según su etología.

Tabla 8. Cuadro clínico de presentación según agente etiológicos aislado.

N=12

Cuadro clínico de presentación en relación a agente etiológico	
1. <i>Covid-19</i>	Neumonía
2. <i>Salmonella Typhi</i>	Gastroenteritis aguda
3. <i>Salmonella Typhi</i>	Gastroenteritis aguda
4. <i>Salmonella Typhi</i>	Infección de vías urinarias
5. <i>Escherichia Coli</i>	Meningitis
6. <i>Histoplasma capsullatum</i>	Sepsis
7. <i>Histoplasma capsullatum</i>	Sepsis
8. <i>Cándida albicans</i>	Sepsis
9. No identificado	Neumonía
10.No identificado	Gastroenteritis aguda
11.No identificado	Gastroenteritis aguda
12.No identificado	Síndrome febril

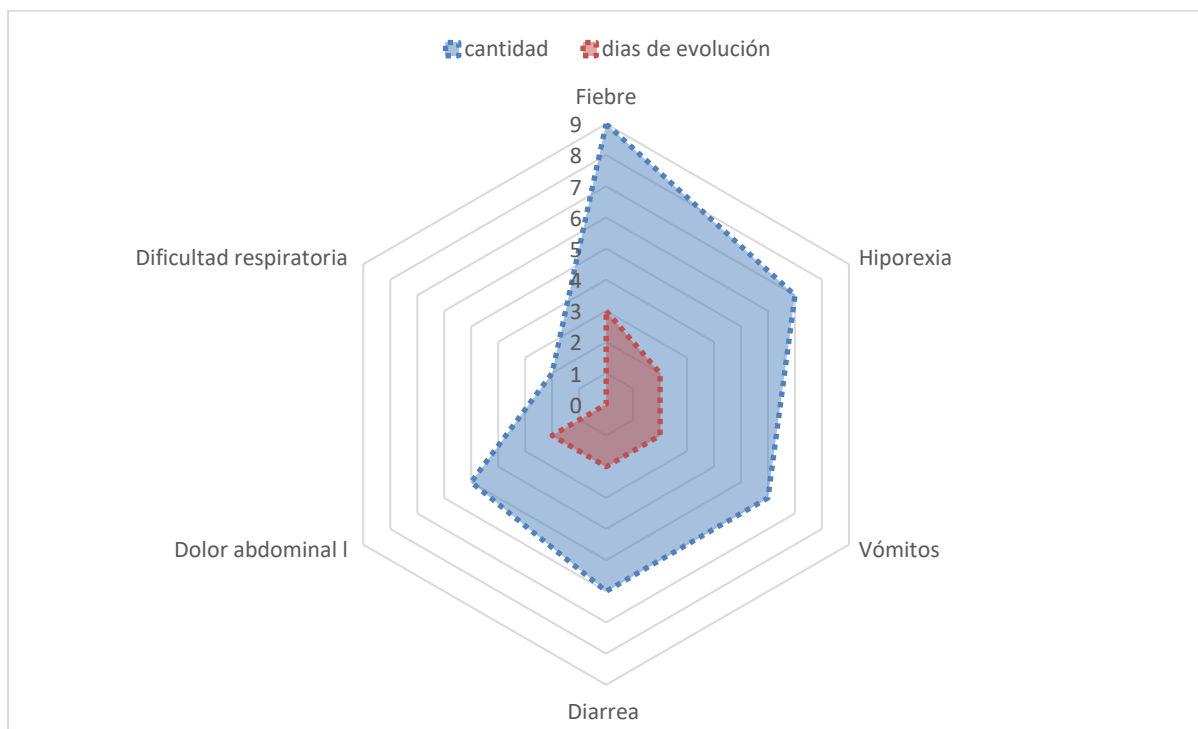
Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: En la tabla anterior se observó el tipo de patología específica ocasionado por cada agente identificado, haciéndose notar que presentaron enfermedades características de cada uno, como el Covid-19 que debutó con neumonía, para el caso de las bacterias, *Salmonella Typhi* que causó principalmente gastroenteritis aguda. Un caso llamativo es de la *Escherichia Coli* que ocasionó meningitis, algo inusual de acuerdo a su patogenia conocida. Hay que destacar el caso de los hongos, de los cuales el total de pacientes presentó manifestaciones generalizadas, causando

sepsis en los 3 casos descritos, lo que parece indicar que el síndrome hemofagocítico desencadenado por hongos es más severo en relación a otros agentes desencadenantes.

Gráfico 4. Principales síntomas encontrados y tiempo promedio de evolución al consultar.

N=12



Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: En el gráfico se muestra que en el total de los pacientes independientemente del cuadro con el que debutaron, el síntoma más frecuentemente reportado fue la fiebre en 9 casos, seguido de hiporexia, vomitos, diarrea y dolor abdominal, los cuales son síntomas constitucionales que no traducen una patología específica. En el caso de los pacientes con neumonía ambos presentaron dificultad respiratoria.

En cuanto a los días de evolución de los síntomas, nuevamente la fiebre fue el primer síntoma en aparecer en la mayoría de casos el resto de síntomas tuvieron un tiempo promedio de evolución de 2 días y se observó que en todos los casos los pacientes consultaron dentro de los primeros 3 días de evolución.

Tabla 9. Síntomas identificados de acuerdo a agente etológico.

N=12

Síntoma	Bacterias	Virus	Hongos	No identificado	Total
Fiebre	4/4	1/1	1/3	3/4	9/12
Hiporexia	2/4	1/1	2/3	2/4	7/12
Vómitos	2/4	0/1	1/3	3/4	6/12
Diarrea	3/4	0/1	3/3	0/4	6/12
Dolor abdominal	1/4	0/1	2/3	2/4	5/12
Síntomas respiratorios	1/4	1/1	0/3	0/4	2/12

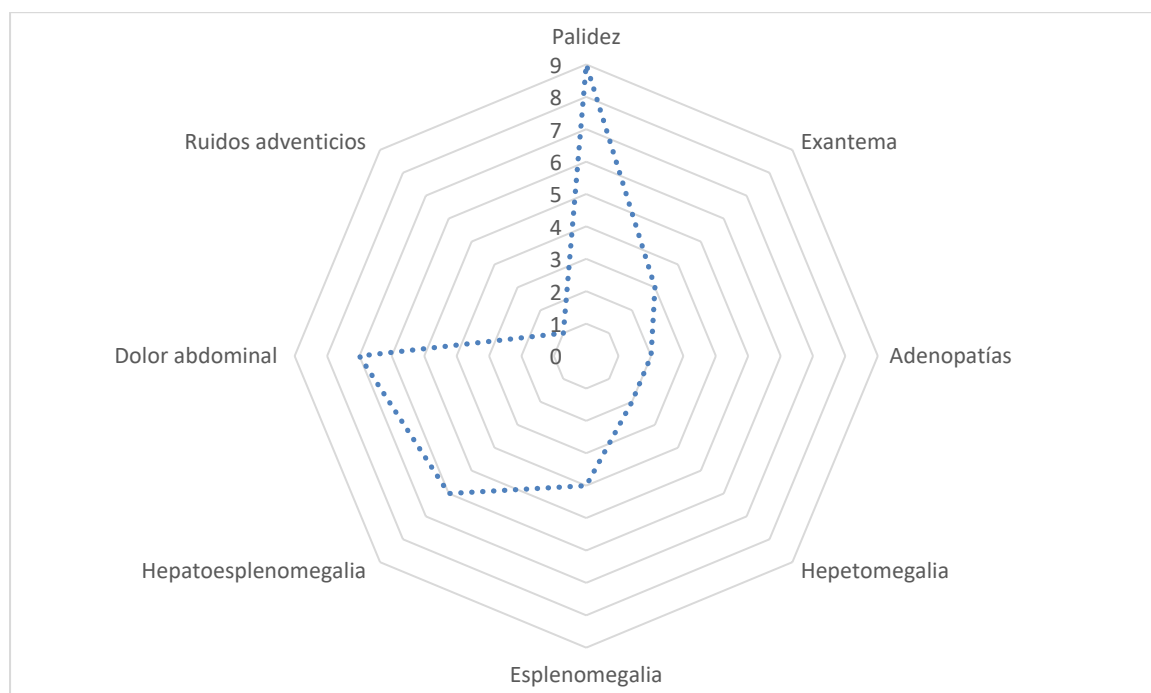
Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: En la tabla se observan las manifestaciones clínicas de acuerdo al tipo de patógeno y en orden decreciente de frecuencia. Se destaca nuevamente la fiebre que fue el síntoma predominante en el caso de los patógenos bacterianos y en el caso de los patógenos no identificados.

Para el caso particular de los hongos se encontró que la fiebre solo se presentó en 1 de 3 casos, lo que lo diferencia a este grupo del resto de pacientes en donde si fue un síntoma característico y los síntomas característicos de este grupo fueron la diarrea en primer lugar, seguido de dolor abdominal e hiporexia.

Gráfico 5. Hallazgos en el examen físico

N=12



Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS”

Análisis: Se observa en la tabla anterior que al examen físico el hallazgo más frecuentemente descrito fue la palidez, encontrándose en 9 de los 12 casos, en segundo lugar, tenemos el dolor abdominal a la palpación con 7 casos y en tercer lugar la hepatoesplenomegalia en 6 de los casos. Cabe destacar que la hepatoesplenomegalia se presentó con más frecuencia que la hepatomegalia y la esplenomegalia por separado. También se identificaron manifestaciones exantemáticas en 3 de los casos y adenopatías en 2. Al igual que los síntomas, los hallazgos al examen físico fueron en su mayoría inespecíficos, sin orientar a una patología concreta.

Tabla 10. Hallazgos en el examen físico de acuerdo a agente etiológico

N=12

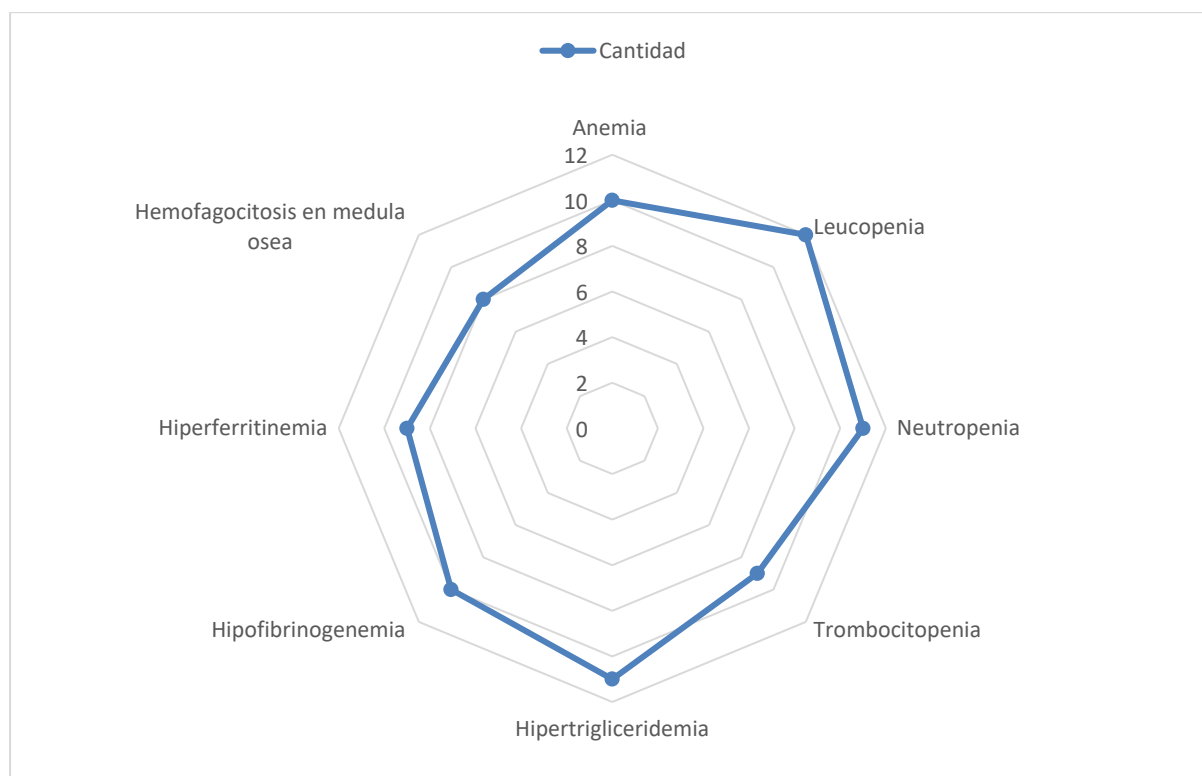
Hallazgos	Bacterias	Virus	Hongos	No identificado	Total
Palidez	2/4	1/1	3/3	3/4	9/12
Dolor abdominal	4/4	0/1	2/3	1/4	7/12
Hepatoesplenomegalia	1/4	1/1	2/3	2/4	6/12
Esplenomegalia	2/4	0/1	1/3	1/4	4/12
Exantema	1/4	0/1	1/3	1/3	3/12
Adenopatías	1/4	0/1	0/3	1/4	2/12
Hepatomegalia	1/4	0/1	0/3	1/4	2/12
Ruidos adventicios	0/4	1/1	0/3	0/4	1/12

Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: En la tabla se presentan los hallazgos al exámen físico de acuerdo a cada agente patógeno y orden decreciente de frecuencia. Cabe resaltar que la palidez fue el hallazgo más reportado en el total de casos y fue en el grupo de los hongos en donde se encontró con más frecuencia en 3 de los 3 casos reportados. El dolor abdominal a la palpación que fue el segundo hallazgo más reportado se encontró predominantemente en el grupo de las bacterias, lo cual es consistente con los cuadros de gastroenteritis que se reportaron en este grupo sin embargo también en 2 de los 3 casos del grupo de los hongos. La hepatoesplenomegalia fue más característica del grupo de los hongos y el de los agentes no identificados. Por otro lado el exantema se encontró por igual en el grupo de las bacterias, hongos y los no identificados, con un caso en cada grupo.

Gráfico 6. Hallazgos de laboratorio de acuerdo a criterios diagnósticos

N=12



Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: el gráfico describe los hallazgos de laboratorio los cuales se seleccionaron en base a los criterios diagnósticos. Se tiene que los hallazgos más característicos fueron las citopenias, a la cabeza la leucopenia la cual se encontró en los 12 casos estudiados, seguido de la neutropenia y luego anemia. En 10 de los 12 casos hubo afectación de al menos 2 líneas en el hemograma. El hallazgo de hemofagocitosis en medula osea solo fue positivo en dos tercios de los pacientes, siendo el hallazgo de laboratorio menos reportado. Del resto de variables metabólicas la más frecuente fue

la hipertrigliceridemia, seguido de hipofibrinogenemia e hiperferritinemia, hallazgos muy congruentes con los criterios diagnósticos conocidos en la bibliografía.

Tabla 11. Hallazgos de laboratorio de acuerdo a agente etiológico

N=12

Hallazgo	Bacterias	Virus	Hongos	No identificado	Total
Leucopenia	4/4	1/1	3/3	4/4	12/12
Neutropenia	4/4	1/1	3/3	3/4	11/12
Hipertrigliceridemia	3/4	1/1	3/3	4/4	11/12
Anemia	4/4	0/1	2/3	4/4	10/12
Hipofibrinogenemia	3/4	1/1	2/3	4/4	10/12
Trombocitopenia	3/4	0/1	3/3	3/4	9/12
Hiperferritinemia	3/4	1/1	2/3	3/4	9/12
Hemofagocitosis en medula ósea	2/4	1/1	3/3	2/4	8/12

Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: al analizar nuevamente los hallazgos de laboratorio, esta vez en relación al tipo de patógeno se puede ver que la leucopenia fue el hallazgo común en todos los casos independientemente de su agente causal. Seguido del resto de citopenias (neutropenia, anemia), En general se puede observar que los hallazgos fueron consistentes con los criterios diagnósticos descritos, sin embargo, se recalca nuevamente que la hemofagocitosis fue el hallazgo menos reportado y fue más

frecuente en el grupo de los hongos en donde se reportó en todos los casos estudiados.

Objetivo 4: Registrar la respuesta clínica posterior al tratamiento

Tabla 12. Tratamiento empleado

Código	Tratamiento antibiótico empleado			
	Agente etiológico	Tratamiento empírico	Tratamiento específico (por cultivo o antibiograma)	Tratamiento inmunosupresor
02-2020	<i>Covid-19</i>	Vancomicina/meropenem		IGIV
01-2018	<i>Salmonella Typhi</i>	Ceftriaxona	Ceftriaxona	Dexametasona
01-2021	<i>Salmonella Typhi</i>	Ceftriaxona	Ceftriaxona	Dexametasona
02-2022	<i>Salmonella Typhi</i>	Ceftriaxona	Ampicilina	IGIV
04-2020	<i>Escherichia Coli</i>	Ceftriaxona	Ceftriaxona	IGIV
01-2020	<i>Histoplasma capsullatum</i>	Ceftriaxona	Anfotericina B	IGIV
03-2022	<i>Histoplasma capsullatum</i>	Ceftriaxona	Anfotericina B	IGIV
03-2020	<i>Cándida albicans</i>	Ceftriaxona	Anfotericina B	IGIV
01-2022	No identificado	Ceftriaxona	Vancomicina/meropenem	Dexametasona
01-2019	No identificado	Ceftriaxona	Ceftriaxona	IGIV
02-2018	No identificado	Ceftriaxona	Meropenem	IGIV
01-2017	No identificado	Ceftriaxona	Meropenem	IGIV

Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: En la tabla anterior se analiza el tratamiento empleado, en primer lugar, el tratamiento empírico, luego el tratamiento específico de acuerdo a resultados de cultivos y antibiograma. Es notable que el tratamiento empírico más utilizado fue la

ceftriaxona en 11 de los 12 casos, sin embargo, solo se mantuvo en 5 casos posterior al estudio de los cultivos. En el grupo de los hongos el tratamiento utilizado fue la anfotericina B. Para el caso de los agentes no identificados se modificó el tratamiento en base a la evolución clínica, específicamente de acuerdo al estado hemodinámico.

Tabla 13. Días entre ingreso e inicio de tratamiento contra agente causal.

N=12

Días entre ingreso e inicio de tratamiento contra agente causal	
1. Covid-19	No se contaba con tratamiento específico
2. Salmonella Typhi	4 días
3. Salmonella Typhi	5 días
4. Salmonella Typhi	4 días
5. Escherichia Coli	5 días
6. Histoplasma capsullatum	5 días
7. Histoplasma capsullatum	6 días
8. Cándida albicans	1 día
9. No identificado	2 días
10.No identificado	1 día
11.No identificado	2 día
12.No identificado	2 días

Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS.”

Análisis: Se puede observar en la tabla la relación entre el día de ingreso y los días que demoró iniciar un tratamiento específico, al sacar un promedio de los días que demoró en instaurarse el tratamiento, se tiene que fue de 3 días, lo que podría interpretarse como una necesidad para aplicar métodos diagnósticos más rápidos para este tipo de casos.

Tabla 14. Días entre ingreso e inicio de tratamiento inmunosupresor.

N=12

Días entre ingreso e inicio de tratamiento inmunosupresor	
1. Covid-19	4 días
2. Salmonella Typhi	3 días
3. Salmonella Typhi	4 días
4. Salmonella Typhi	3 días
5. Escherichia Coli	2 días
6. Histoplasma capsullatum	4 días
7. Histoplasma capsullatum	3 días
8. Cándida albicans	5 días
9. No identificado	6 días
10.No identificado	4 días
11.No identificado	3 días
12.No identificado	5 días

Fuente: base de datos de la investigación: “PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES DE 0-18 AÑOS CON HEMOFAGOCITOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN, HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, 01 ENERO 2017 – 30 NOVIEMBRE 2022. REPORTE DE CASOS”

Análisis: al analizar los días entre el ingreso y el momento en que se implementó el tratamiento inmunosupresor observamos que el mínimo fue de 2 días, y el máximo periodo fue de 6 seis días, en promedio fue de 3.8 días, lo que podría deberse a múltiples factores a considerar como la falta de sospecha diagnóstica, la disponibilidad de medios diagnósticos y su eficacia o a la misma evolución clínica de los pacientes. No se observaron diferencias importantes entre los diferentes tipos de patógenos.

Tabla 15. Evolución posterior a tratamiento.

N=12

Evolución posterior al tratamiento	
1. Covid-19	Fallecido
2. Salmonella Typhi	Sobrevida
3. Salmonella Typhi	Sobrevida
4. Salmonella Typhi	Sobrevida
5. Escherichia Coli	Sobrevida
6. Histoplasma capsullatum	Sobrevida
7. Histoplasma capsullatum	Fallecido
8. Cándida albicans	Fallecido
9. No identificado	Sobrevida
10. No identificado	Sobrevida
11. No identificado	Fallecido
12. No identificado	Sobrevida

Análisis: al analizar la evolución clínica de los pacientes tenemos que, de 12 pacientes, 8 lograron superar el proceso patológico y 4 fallecieron, lo que representa un tercio del total de paciente. Es importante ver que, para el caso de los agentes bacterianos, todos los casos lograron sobrevida, por otro lado, la principal mortalidad se tiene en el grupo de los hongos, con 2 de los 3 casos encontrados, seguido del virus del Covid-19 y en uno de los casos donde no se identificó un agente causal.

X. DISCUSION DE RESULTADOS

Posterior a la revisión de los datos obtenidos encontramos que:

Afecta principalmente a niños mayores de 10 años y lactantes menores de 1 año, mostrando una mayor frecuencia en esos grupos de edad, sin embargo, la cantidad de pacientes no es estadísticamente significativa para concluir si en estas edades existe una mayor prevalencia. Fue predominante en el sexo femenino, en una relación de 1.4:1 y más frecuente en pacientes del área rural y del departamento de San Salvador, en la mayoría de casos en pacientes con esquema de inmunización completo para la edad y con un estado nutricional normal según evaluación de nutriología. No se cuenta con otros estudios que analicen estos factores para poder comparar.

En las características clínicas, 9 de 12 pacientes se presentaron en un estado crítico (definido por la necesidad de ventilación mecánica y/o necesidad de aminas vasoactivas) las principales manifestaciones con las que cursaron fueron la fiebre en 9 de los 12 casos y los síntomas gastrointestinales, observados en 6 de 12 casos.

En el análisis de las características clínicas, tenemos que el síntoma más frecuente independientemente del agente causal, fue la fiebre, seguido de hiporexia, siendo estos síntomas poco específicos y comunes en muchas otras patologías.

Con más frecuencia estuvo asociado a bacterias que causan enfermedades gastrointestinales (*Salmonella Tiphy*, *Escherichia Coli*) (4/12) sin embargo se logró identificar un caso atípico de *Escherichia Coli* como causante de meningitis en uno de los casos. En segundo lugar, se encontraron los hongos, a la cabeza el *histoplasma capsulatum* seguido de *Candida albicans* las cuales se presentaron con manifestaciones más generalizadas, específicamente con cuadros de sepsis.

En cuanto a la respuesta al tratamiento inmunosupresor se pudo observar que existieron mejores resultados con la aplicación de esteroides.

Y del total de pacientes tratados se tuvo una mortalidad de 4/12

Sin embargo, por la cantidad de pacientes estudiados no es posible generar datos estadísticamente significativos.

XI. CONCLUSIONES

Objetivo 1.

La LHH secundaria a infecciones es una enfermedad rara que en pediatría se presenta con más frecuencia después de los 10 años de edad.

Tanto el estado de inmunización y el estado nutricional no parecen ser un factor protector.

Los pacientes de zonas rurales tuvieron una mayor incidencia de LHH.

La presentación clínica, independientemente del agente causal, cursa con síntomas constitucionales como fiebre, hiporexia y malestar general, haciendo difícil tener una sospecha clínica a partir de estos síntomas. El hallazgo más característico al examen físico fue la hepatoesplenomegalia.

Objetivo 2.

El principal agente causal de LHH en nuestro medio son las bacterias de origen gastrointestinal, siendo el más frecuentemente aislado la Salmonella Typhi.

El método de aislamiento empleado con más frecuencia fue el hemocultivo, siendo además con el que se logró aislar la mayoría de los patógenos identificados.

Los métodos de aislamiento empleados no fueron útiles en un tercio de los casos estudiados.

Objetivo 3.

La gastroenteritis aguda fue la forma clínica de debut más frecuente, con 4 casos, seguido de la sepsis.

Al parecer los cuadros de LHH causados por hongos, cursan con un cuadro clínico más grave.

El síntoma más común fue la fiebre, independientemente del agente causal, seguido de síntomas gastrointestinales, sin embargo, todos son síntomas inespecíficos por lo que es difícil sospechar de un agente etiológico a partir de los datos obtenidos.

Objetivo 4.

Se tuvo una alta mortalidad, reportándose 4 de los 12 casos como fallecidos, lo que representa una tercera parte de los pacientes diagnosticados durante el periodo de estudio.

La sobrevida parece ser mayor en aquellos pacientes en quienes se implementó el tratamiento dentro de los primeros 3 días de evolución.

Es necesario realizar más estudios sobre esta patología para comprender mejor su comportamiento en nuestra población.

XII. RECOMENDACIONES

Al Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

1. Se debe mejorar la educación al personal médico y médicos residentes en cuanto a LHH para mejorar el grado de sospecha y permitir un diagnóstico y tratamiento oportuno de la enfermedad.
2. Solicitar una evaluación temprana por hematología en caso de citopenias, que permita realizar los estudios complementarios para descartar o confirmar LHH.
3. Implementar un protocolo de tratamiento empírico temprano para los casos sospechosos o que cumplan un mínimo de criterios.
4. Generar una base de datos de pacientes diagnosticados y tratados por LHH para tener un mejor conocimiento del comportamiento de esta enfermedad, así como la identificación de factores de riesgo.

Al ministerio de salud.

1. Realizar sesiones educativas interhospitalarias enfocadas en la aumentar el grado de sospecha sobre LHH para procurar una interconsulta/referencia temprana.
2. Realizar socializaciones con respecto al tema, enfocados en la identificación y tratamiento temprano.
3. Implementar el uso de paneles de detección molecular que permitan la identificación más rápida del agente causal.

XIII. CONSIDERACIONES ETICAS.

Para realizar el estudio no fue necesario someter a los pacientes a estudios o exámenes con fines experimentales. Se incluyó en el estudio a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, atendiendo al principio de justicia y equidad. Se mantiene el principio de beneficencia ya que a través del estudio se busca establecer una primera fuente de datos que sirva para la identificación temprana y tratamiento oportuno de los pacientes. Los pacientes no fueron sometidos a estudios adicionales a los que se realizaron durante su periodo de hospitalización, con fines clínicos, con lo que se respeta el principio de no maleficencia. Se tomaron datos de manera retrospectiva teniendo como fuentes los expedientes clínicos de los pacientes. Se mantuvo el principio de confidencialidad ya que a cada paciente estudiado se le asignó un código alfa numérico para evitar exponer su identidad. Se exponen los motivos e intenciones de realizar dicha investigación cumpliendo con ello el principio de transparencia. No se obtuvo el consentimiento informado ya que al ser un estudio retrospectivo no fue necesario.

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Manuel Ramos-Casals, Pilar Brito-Zerón, Armando López-Guillermo, Munther A. Khamashta, Xavier Bosch. Adult haemophagocytic síndrome. *Lancet* 2014; 383: 1503–16
2. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con linfocitosis hemofagocítica reactiva. Dr. Marvin Evelio Claros Hernández, Dr. José Héctor Valencia. 2016
3. Dr. Marvin Evelio Claros Hernández, Dr. José Héctor Valencia.
4. G. Naheed Usmani, Bruce A. Woda and Peter E. Newburger. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *British Journal of Haematology*, 2013, 161, 609–622
5. Síndromes hemofagocítico; A. Herrero Hernández¹, S. Ramírez Jiménez¹, F. García Martín², A. Martínez Valverde³ *An. Esp. pediatría* 1998; 49:230-236.
6. Cárdenas Bruno M, Moreno Miravalles M. Diagnóstico postmortem de un caso con síndrome hemofagocítico secundario. *Rev Cub Ped.* 2019.
7. Síndrome hemofagocítico secundario en pediatría. Experiencia clínica en ocho casos. Patricia Verdugo L.^{1,2}, Natalie Rodríguez Z. Juan Tordecilla C. Verónica Soto A. *Rev. chil. pediatr.* v.76 n.4 Santiago ago. 2005.
8. 5.- *Sullivan JL, Woda BA: Lymphohistiocytosis disorders.* Nathan DG, Oski FA; eds. *Hematology of Infancy and Childhood.* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 1359-80.
9. Síndrome hemofagocítico: expresión de diversas entidades nosológicas. J.L.Dapena DíazC.Díaz de Heredia Rubio P. Bastida Vila A.Llort Sales I.Elorza ÁlvarezT.Olivé OliverasJ.Sánchez de Toledo Codina. *Anales de Pediatría* Volume 71, Issue 2, August 2009, Pages 110-116
10. Síndrome hemofagocítico reactivo en lactante mayor. Reporte de caso A. Izaguirre-González; Luis Enrique Sánchez-Sierra; A. Cerrato-Castro; J. Flores-Irías; A. Peña. *Archivos de medicina*, ISSN-e 1698-9465, Vol. 12, Nº. 3, 2016
11. Síndrome hemofagocítico secundario: reporte de 5 casos. Camila Peña, Ximena Valladares, María Elena Cabrera. *Rev. méd. Chile* vol.141 no.11 Santiago nov. 2013
12. Síndrome hemofagocítico: Caracterización clínica y seguimiento de una cohorte pediátrica chilena. Patricio Astudillo P. Carla Parejas T. María Angélica Wietstruck P. Pamela Morales M. Katia Abarca V. *Rev. chil. infectol.* vol.38 no.3 Santiago jun. 2021.
13. Síndrome hemofagocítico. Informe de caso y revisión de la enfermedad. MSc. Dr. Luis Alberto Santos Pérez, Dr. Onam Martínez Morales, Lic. Grisel Milián Hernández. *Acta Médica del Centro / Vol. 11 No. 4* 2017.
14. Características clínicas del síndrome hemofagocítico en niños sonorenses. Urías EDM, González PMC, Rascón AA, Díaz RGÁ. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2016; 33 (2)
15. Síndrome hemofagocítico en pediatría, reporte de un caso. Dayvi García Campaña. *Rev Ciencias Médicas [Internet].* 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(5): e5095.

16. La actividad citotóxica de las células natural killer como herramienta diagnóstica en pacientes pediátricos críticos con sospecha de síndrome hemofagocítico.
17. Síndromes hemofagocíticos (II): diagnóstico y tratamiento. Antonio Pérez-Martínez. Médico adjunto. Servicio de Hemato-Oncología y Trasplante Hematopoyético. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España. páginas 245-253. Septiembre - octubre 2013

XV. ANEXOS

Criterios diagnósticos
<p>El diagnóstico se establece si uno o dos de los criterios se cumplen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico molecular consistente con SH. - Criterios diagnósticos para SHF (al menos cinco criterios): <ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre > ó = 38.5°C. 2. Esplenomegalia. 3. Citopenias (afecten 2 o 3 líneas en sangre periférica): <ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina < 9 mg/dL [en niños < 4 semanas: hemoglobina < 100 g/L]. - Plaquetas < 100,000/L - Neutrófilos < 1,000 L 4. Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia. <ul style="list-style-type: none"> - Triglicéridos en ayuno > 265 mg/dL. - Fibrinógeno < 1.5 g/L 5. Hemofagocitosis en medula ósea, ganglios, hígado o bazo: no evidencia de malignidad. 6. Niveles bajos o ausencia de actividad de células NK. 7. Ferritina > 500 µg/l. 8. CD 25 soluble > 2,400 U/ml. <p>Comentarios:</p> <p>Si la hemofagocitosis no se encuentra al momento de presentación, se debe buscar posteriormente. Si la medula ósea no es concluyente, se debe buscar en otros órganos. Múltiples aspirados de medula ósea pueden ser de ayuda para confirmar el diagnóstico.</p> <p>Los siguientes hallazgos pueden ser evidencia de soporte para el diagnóstico: a) pleocitosis en LCR (células mononucleares) y/o proteinorraquia, y b) biopsia de hígado con hepatitis crónica persistente.</p> <p>Otros hallazgos clínicos o de laboratorio consistentes con el diagnóstico son: síntomas cerebromeningeos, linfadenopatía, ictericia, edema, rash, alteración en las enzimas hepáticas, hipoproteinemia, hiponatremia, VLDL alta, HDL baja.</p> <p><small>VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.</small></p>

Fuente: factores de riesgo de mortalidad en pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica reactiva. Dr. Marvin Evelio Claros Hernández, Dr. José Héctor Valencia.

Primaria	Secundaria
<ul style="list-style-type: none"> • Asociado a anomalías citogenéticas (genes FLH, ligado a X). • Edad temprana • Desencadenantes desconocidos. • Recurrencia. • Defecto de la función de células NK. 	<ul style="list-style-type: none"> • Asociado a infecciones, autoinmunidad, malignidad, etc. • Niños mayores y adultos. • Desencadenantes claramente identificados. • Integridad funcional de las células NK.

Tabla 1. Diferencias entre LHH variedad Primaria y Secundaria⁴

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.

OBJETIVO	VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	VALOR	TIPO DE VARIABLE
Identificar las principales características epidemiológicas de los pacientes con linfocitosis hemofagocítica.	Edad	Edad cronológica al momento del diagnóstico	Edad en años	Edad entre 0 y 18 años	Cualitativa continua
	Sexo	Conjunto de características físicas que distinguen a un hombre y una mujer	Sexo biológico según partida de nacimiento	Masculino Femenino	Cualitativa nominal Dicotómica
	Procedencia	Lugar donde habita y del que procede un paciente	Municipio Departamento de residencia	Nombre del municipio de origen	Cualitativa nominal
	estado socio-económico	Clasificación del grupo familiar en la sociedad	Expediente clínico	Bajo Medio Alto	Nominal Politómica
Comparar las características clínicas en los pacientes con LHH.	Fiebre	Temperatura corporal por arriba de 38 C	Curvas de temperatura y hoja de signos vitales	Normal Fiebre	Cualitativa Nominal Dicotómica
	visceromegalia	Aumento de tamaño de una víscera por múltiples causas	Tamaño hepático (>2 cm BRCD) y esplénico según examen físico	Esplenomegalia a Hepatomegalia	Cualitativa Nominal Dicotómica

	citopenias	Disminución en conteo de una célula sanguínea en relación a los valores normales	Valores de laboratorio de: -hemoglobina -leucocito totales -neutrófilos -plaquetas	Anemia (Hb < 9mg/dL) Neutropenia (<1000 n/ml) Plaquetopenia (<100,000)	Cuali- cuantitativa Continua Politómica
	Hpertrigliceridemia	Nivel sérico de triglicéridos sobre límite superior	Valores de triglicéridos en exámenes	Triglicéridos > 265 mg/dL	Cuantitativa discreta
	hipofibrinogenemia	Nivel de fibrinógeno por debajo del límite inferior	Valores de fibrinógeno en exámenes	Fibrinógeno < 1.5 g/L	Cuantitativa Continua

	hemofagocitosis en medula ósea	Existencia de actividad fagocítica en la medula ósea	Reporte de AMO	Actividad fagocítica en M.O Sin actividad fagocítica en M.O.	Cualitativa Nominal Dicotómica
	hiperferritinemia	Ferritina sérica arriba de 200 mcg/L	Niveles de ferritina en exámenes	Nivel de ferritina sérica	Cuantitativa Continua
	actividad de células NK	Niveles bajos o ausencia de actividad citotóxica de células NK	Reporte de estudio (si fue realizado)	Actividad normal Actividad disminuida Actividad ausente	Cualitativa Nominal Politómica
	niveles de CD25 soluble	Aumento de la subunidad alfa CD25 soluble en suero	Valores de subunidad alfa CD25	Subunidad alfa CD25 soluble >2,400 U/ml	Cuantitativa Continua
Describir las principales causas de linfocitosis hemofagocítica secundaria en pediatría	Infecciones Autoinmunidad oncológicas	Diagnóstico identificado y asociado como causante del LHH	Hoja de diagnósticos	Diagnostico según CIE-10	Cualitativa Nominal
Registrar la respuesta clínica posterior al tratamiento	resolución mejoría sin respuesta	Síntomas referidos según historia clínica Reversión de marcadores inflamatorios característicos de LHH Remisión parcial de síntomas y marcadores inflamatorios Sin remisión de signos, síntomas y marcadores inflamatorios	valores de laboratorio Variables clínicas	-fiebre -síntomas gastrointestinal es - citopenias - fagocitosis -ferritina - triglicéridos	Cualitativa Nominal Politómica

PRESUPUESTO

Recursos	Costo
Computadora portátil	\$1,100
Proyector	\$300
Impresora	\$250
Papelería	\$100
Fotocopias	\$30
Alimentación	\$150
Transporte	\$200
Gastos varios	\$200
TOTAL	\$2,330