

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“PREVALENCIA DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN MENORES DE 15  
AÑOS EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO DEL INSTITUTO MATERNO  
INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO DE 2012 A 2019”.**

**INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO  
HOSPITAL PARA EL NIÑO**

## **TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**M. C. VANESSA TERRÓN DÍAZ**

**DIRECTORES:**

**E. EN PED. FLOR DE MARÍA REYES GUTIÉRREZ**

**M. EN I. C. BEATRIZ XIOMARA PASCO VELÁZQUEZ**

**REVISORES:**

**E. EN PED. MOISÉS FERNANDO RANGEL GONZÁLEZ**

**E. EN PED. MARÍA GABRIELA RIVERA DÁVILA**

**E. EN PED. KARINA SALGADO HERNÁNDEZ**

**E. EN PED. RAÚL FRANCISCO TREJO VELASCO**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO; 2021.**

**“PREVALENCIA DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN  
MENORES DE 15 AÑOS EN EL HOSPITAL PARA EL  
NIÑO DEL INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL  
ESTADO DE MÉXICO DE 2012 A 2019”**

## I. Resumen

**INTRODUCCIÓN.** La hemofagocitosis es un proceso normal, en algunas situaciones patológicas puede presentarse en forma exagerada provocada por una respuesta inadecuada del sistema inmunológico a un desencadenante, cuando esto ocurre se expresa como Síndrome Hemofagocítico (SH).

**OBJETIVO.** Determinar la prevalencia de SH en menores de 15 años en el Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM) de 2012 a 2019.

**METODOLOGÍA.** Estudio que se diseñó como observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo que analizó pacientes menores de 15 años diagnosticados con SH en el IMIEM.

**RESULTADOS.** Se diagnosticaron 41 pacientes, el 68% fueron masculinos y 32% femeninos. El grupo poblacional más afectado fue dentro del primer año de vida. El criterio clínico más frecuente fue fiebre y de laboratorio la presencia de hemofagocitosis en aspirado de medula ósea. El 12% corresponde a SH primario y el 88% al secundario del cual el 98% es infeccioso, debido a virus Epstein Barr (VEB) en un 34%. Respecto al desenlace, la mortalidad se registró en un 61%. Se calculó una prevalencia de 1.2 niños por cada 1000 personas.

**CONCLUSIONES.** El SH es una entidad cada vez más conocida, por los resultados podemos concluir que esta patología no es muy rara. La edad más común es dentro del primer año de vida y la etiología más frecuente fue de origen infeccioso, por VEB. Se encontró una mortalidad elevada, similar a la literatura. Debido a la gravedad del cuadro clínico y la evolución fulminante, a pesar del tratamiento, es importante un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno para mejorar la sobrevida.

## **II. Abstract**

**INTRODUCTION.** Hemophagocytosis is a normal process, in some pathological situations it can appear in an exaggerated way caused by an inadequate response of the immune system to a trigger, when this occurs it is expressed as Hemophagocytic Syndrome (SH).

**OBJECTIVE.** Determine the prevalence of HS in children under 15 years of age at the Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM) from 2012 to 2019.

**METHODOLOGY.** This study was designed as observational, retrospective, transversal and descriptive, where were analyzed patients under 15 years of age diagnosed with HS at the IMIEM.

**RESULTS.** Forty-one patients were diagnosed, 68% were male and 32% female. The most affected population group was within the first year of life. The most frequent clinical criteria was fever and in the laboratory criteria, the presence of hemophagocytosis in bone marrow aspirate. Primary HS corresponds to 12% and 88% to secondary, of which 98% is infectious, due to Epstein Barr virus in 34%. Regarding the outcome, mortality was registered in 61%. A prevalence of 1.2 children per 1000 people was calculated.

**CONCLUSIONS.** Hemophagocytic syndrome is a better known entity each day, from the results we can conclude that this pathology is not very rare. The most common age is within the first year of life and the most frequent etiology was of infectious origin, due to EBV. A high mortality was found, similar to the literature. Due to the severity of the presentation and the fulminant evolution, despite treatment, early diagnosis and timely treatment is important to improve survival.

## Contenido

I. Resumen.....	iv
II. Abstract.....	v
1. Marco teórico.....	1
1.1. Definición .....	1
1.2. Antecedentes históricos .....	1
1.3. Etiología.....	2
1.4. Epidemiología.....	2
1.5. Fisiopatología.....	3
1.6. Clasificación del síndrome hemofagocítico.....	4
1.7. Diagnóstico .....	6
1.8. Diagnóstico diferencial.....	8
1.9. Tratamiento.....	9
1.10. Pronóstico.....	11
2. Planteamiento del problema.....	13
3. Justificación .....	14
4. Hipótesis.....	14
5. Objetivos.....	14
5.1. Objetivo general.....	14
5.2. Objetivos específicos.....	15
6. Método.....	15
6.1. Diseño de estudio .....	15
6.2. Criterios de inclusión .....	15
6.3. Criterios de exclusión .....	16
6.4. Operacionalización de variables.....	16
6.5. Universo de trabajo y muestra.....	16
6.6. Instrumento de investigación .....	16
6.7. Desarrollo del proyecto .....	16
6.8. Límite de tiempo y espacio.....	17
6.9. Cronograma de actividades .....	17
6.10. Diseño de análisis.....	17
7. Implicaciones éticas .....	18
8. Organización .....	18
9. Presupuesto y financiamiento.....	18
10. Resultados .....	19
11. Discusión.....	26

<b>12.</b>	<b>Conclusiones</b> .....	28
<b>13.</b>	<b>Bibliografía</b> .....	30
<b>14.</b>	<b>Anexos</b> .....	33
<b>14.1.</b>	<b>Anexo 1: Lista de variables</b> .....	33
<b>14.2.</b>	<b>Anexo 2: Definiciones conceptuales</b> .....	35
<b>14.3.</b>	<b>Anexo 3: Formato</b> .....	38
<b>14.4.</b>	<b>Anexo 4: Rango intercuartílico</b> .....	39

## **1. Marco teórico**

### **1.1. Definición**

La hemofagocitosis es un proceso normal que ocurre como mecanismo para destruir elementos de la sangre muertos o defectuosos y no impacta en el equilibrio entre producción y destrucción celular, de tal manera que, la citometría hemática periférica no se modifica. En algunas situaciones patológicas este fenómeno puede presentarse en forma desmesurada y condicionar pancitopenia <sup>(1)</sup>. Cuando esto ocurre se expresa clínicamente como un síndrome hemofagocítico (SH), también conocido como linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), provocado por una respuesta inadecuada del sistema inmunológico a un desencadenante, sea infeccioso, neoplásico, reumatológico o metabólico, dando lugar a una reacción inflamatoria exagerada. Esta respuesta inmune altamente activada causa una liberación descontrolada de citocinas, responsable del cuadro clínico <sup>(2)</sup>.

### **1.2. Antecedentes históricos**

El SH fue descrito por primera vez en 1939 con el nombre de reticulosis medular histiocítica por Scott y Robb-Smith, como una condición caracterizada por fiebre, linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia y en estados finales ictericia, púrpura, anemia, leucopenia y pancitopenia con proliferación sistémica de histiocitos con fagocitosis de eritrocitos en la médula ósea <sup>(3,4)</sup>. En el año de 1952, Farquhar y Claireaux identificaron la forma familiar de SH (denominada FHL o FHLH), se describió por primera vez en una familia con dos hermanos afectados <sup>(5)</sup>.

En el año de 1966, Rappaport, añadió el término histiocitosis maligna para la enfermedad neoplásica caracterizada por una proliferación sistémica, progresiva e invasiva de histiocitos atípicos y de sus precursores, usualmente fatal. Fue hasta 1979 que Risdall y colaboradores presentaron su artículo sobre síndrome hemofagocítico asociado a infección por virus, en el que enfatizaron que la proliferación histiocítica puede imitar clínica y morfológicamente a la histiocitosis maligna <sup>(6,7)</sup>.

Posteriormente, el SH se describió como un desorden que podía presentarse de forma hereditaria por alteraciones genéticas (primario) o asociada a infecciones virales, infecciones por hongos, bacterias o parásitos (en particular, leishmaniasis), enfermedades malignas o autoinmunes (secundario). Las infecciones y especialmente

el virus Epstein-Barr (VEB) es un desencadenante común, tanto en SH primario como secundario <sup>(2, 8, 9, 10)</sup>.

### **1.3. Etiología**

La etiología es desconocida, pero se relaciona con anormalidad en la inmunorregulación que contribuye al descontrol y respuesta exagerada del sistema inmune. El factor primario involucrado en la etiología del síndrome hemofagocítico es de tipo genético, autosómico recesivo, que es responsable de la linfocitosis familiar. De forma secundaria, el síndrome hemofagocítico se produce por la presencia de neoplasias, como los linfomas, leucemias, síndromes mielodisplásicos, carcinomas y tumores de células germinales, por infecciones de agentes con ciclo replicativo intracelular, y bacterianas sistémicas, incluyendo la tuberculosis miliar, brucelosis y tifoidea, *Haemophilus*, *Serratia* y *Legionella*. Las infecciones virales, por ejemplo la enfermedad por Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela zoster, herpes simple, sarampión, arbovirus, herpes virus, adenovirus, parvovirus y dengue, y fúngicas, donde la *Candida* e *Histoplasma* son las más representativas, parasitarias como la leishmaniosis y toxoplasmosis. En muchos casos frente al síndrome hemofagocítico se demostró una inmunodeficiencia subyacente; por ello se propone que el déficit de inmunidad celular específica ocasionaría, ante un estímulo antigénico intenso, la proliferación y activación histiocítica como sistema compensador <sup>(11, 12, 13, 14, 15)</sup>.

Cuando se observa al SH dentro del contexto de enfermedades reumatológicas, es comúnmente conocida como síndrome de activación de macrófagos (MAS), también puede estar asociado con lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo y otras enfermedades reumáticas. El SH se ha observado en el marco de supresión inmune después del trasplante, incluyendo riñón, hígado y trasplante hematopoyético. Otros casos reportados han ocurrido después de períodos prolongados de nutrición parental total que incluyen lípidos solubles, en cuyo caso se conoce como síndrome de sobrecarga de grasa <sup>(3)</sup>.

### **1.4. Epidemiología**

No se conoce precisamente la incidencia de este padecimiento en la edad pediátrica, pero se ha reportado que se presenta en un rango de edad desde los recién nacidos hasta los 18 años y la incidencia varía dependiendo de las características de la población y el medio ambiente <sup>(16)</sup>. Esta enfermedad también puede presentarse en



adultos y ancianos, sin predominio de sexo. El único estudio que se refiere a población pediátrica es el publicado por Ost y colaboradores en Suecia, donde la incidencia anual es de 1.2 casos de hemofagocitosis familiar por millón de niños <sup>(1, 4, 13)</sup>, aunque solo 1 de cada 3 pacientes se diagnostica antes de su fallecimiento, por la cual, la verdadera incidencia del síndrome puede ser más elevada <sup>(17)</sup>. El síndrome hemofagocítico familiar, se diagnostica comúnmente durante el primer año de vida, la incidencia en niños menores a un año es 1.1 por cada 100,000 con un promedio de inicio de 5.1 meses <sup>(3)</sup>.

Sólo en menos del 20% de los casos la causa del síndrome hemofagocítico es secundaria a enfermedad maligna (MAHS). En 2013 Mehta y Smith reportaron que el 60% de los casos con MAHS se asocia a linfoma de no Hodking (principalmente de células T), seguido de otras neoplasias malignas, tales como leucemias agudas, células de Langerhans, histiocitosis y sarcoma histiocítico <sup>(18)</sup>. Se encuentra con mayor frecuencia como una complicación de la artritis idiopática juvenil sistémica (sJIA). El MAS ha sido encontrado en al menos 7-13% de pacientes con sJIA <sup>(3)</sup>.

### **1.5. Fisiopatología**

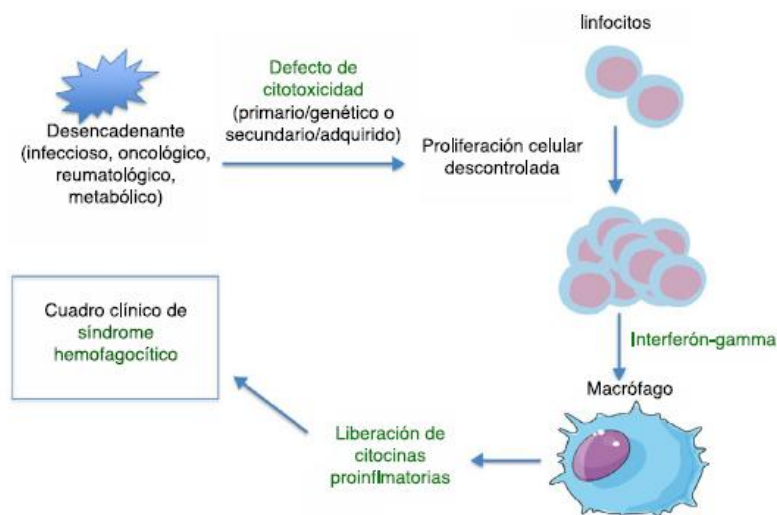
El SH es un cuadro inflamatorio grave causado por una proliferación y activación de linfocitos y macrófagos, que secretan grandes cantidades de citocinas, ocurre particularmente en pacientes inmunosuprimidos. Dicho proceso a menudo es precipitado por un desencadenante infeccioso, que actúa sobre un sistema inmune disfuncional, ya sea por un defecto primario/genético, o secundario a diferentes enfermedades (autoinmunes, autoinflamatorias, oncológicas, metabólicas) o tratamientos inmunomoduladores.

Diferentes trabajos en modelos murinos han demostrado que el defecto de la función citotóxica de linfocitos CD8+ es crucial en la fisiopatología. De forma fisiológica, la función citotóxica de las células CD8+ y NK permiten la lisis de células afectadas (infectadas, neoplásicas, envejecidas, sobrantes) a través de la exocitosis de sus gránulos citotóxicos. Estos granos contienen proteínas citolíticas (granzimas) y perforinas, proteínas que formarán un poro en la membrana plasmática de la célula diana, por donde entrarán las granzimas para su lisis.

La lisis deficiente de las células afectadas estimula la presentación antigénica por parte de células dendríticas y se perpetúa la activación linfocitaria -T. La activación sostenida e incontrolada de estos linfocitos, que producen grandes cantidades de interferón-

gamma (IFN- $\gamma$ ), tiene como consecuencia la activación macrofágica, que a su vez producirán hemofagocitosis y liberarán citocinas inflamatorias (TNF $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IL-6, IL-18, IL-12) que perpetúan la presentación antigénica y activación T (Figura 1), contribuyendo todo ello a las manifestaciones clínicas. Se produce un círculo vicioso inflamatorio y de citocinas liberadas.

Dada la disfunción de la citotoxicidad, la función citotóxica suele evaluarse para el diagnóstico y suele estar disminuida o ausente, tanto en formas primarias como secundarias. La diferencia es que en las formas primarias, el defecto de citotoxicidad persiste en el tiempo incluso sin síntomas clínicos de SH. La severidad se ha correlacionado con la función citotóxica residual por ello, la intensidad de los síntomas puede variar según el defecto genético, tipo de mutación, y agente secundario desencadenante. Por último, en las formas de SH secundario, la fisiopatología no está bien definida. Se sabe que no todo agente infeccioso puede desencadenar un SH: dicho agente debe poseer unas características especiales. Destaca el VEB que puede interferir con la función de las células T-CD8+ a través de proteínas específicas y se producen altos niveles de citocinas, fundamentalmente IL-18, IFN  $\gamma$  (2, 9, 12, 13, 14). La característica biológica más frecuente es la disminución o ausencia de actividad citotóxica de los NK (15).



**Figura 1.** Fisiopatología general de los síndromes hemafagocíticos (2).

### 1.6. Clasificación del síndrome hemofagocítico

El síndrome hemofagocítico, tiene dos formas de presentación: la primaria (genética) y la secundaria (reactiva). En ausencia de una historia familiar o de pruebas genéticas

confirmatorias puede ser difícil diferenciar las dos formas de presentación (12, 19, 20, 21, 22, 23, 24).

- Las formas primarias incluyen SH familiar y síndromes de inmunodeficiencia hereditaria que se producen en los individuos con una con un defecto genético predisponente subyacente en la función inmune (aproximadamente el 25% de los casos).
- Las formas secundarias ocurren en el contexto de un desencadenante infeccioso, maligno o autoinmune.
- El SH que ocurre en un contexto de enfermedad reumatológica se conoce comúnmente como síndrome de activación de macrófagos (SAM).

Histiocyte Society revisó la clasificación de histiocitosis y neoplasias de los linajes de células dendríticas y macrófagos, clasifica los trastornos histiocíticos en 5 grupos:

- Grupo L: histiocitosis de células de Langerhans (LCH), histiocitosis de células indeterminadas (ICH), enfermedad de Erdheim- Chester (ECD) y LCH/ECD mixtas.
- Grupo C: histiocitosis de células y mucosas de células no Langerhans.
- Grupo M: histiocitosis malignas.
- Grupo R: Enfermedad de Rosai-Dorfman y diversas histiocitosis no cutáneas, de células de Langerhans.
- Grupo H: HLH y síndrome de activación de macrófagos.

Los trastornos histiocíticos del grupo H se subdividen en:

- HLH primario.
- HLH secundario.
- HLH de origen desconocido/incierto.

El SH primario (genética) representa aproximadamente el 25% de los casos pediátricos; incluye:

- SH asociada con defectos citotóxicos de linfocitos.
- Síndromes linfoproliferativos ligados al cromosoma X.
- Histiocyte Society en 2016 revisó la clasificación de histiocitosis y neoplasias de los linajes de células dendríticas de macrófagos incluye mutaciones adicionales asociadas con SH.

La HLH secundaria (reactiva) representa aproximadamente el 75% de los casos pediátricos, incluye:

- HLH asociada a infección.
- HLH asociada a malignidad: notificada en 0% -21% de los casos pediátricos.
- HLH desencadenada por malignidad (HLH al inicio de la malignidad).
- HLH que ocurre durante la quimioterapia (no asociada con el diagnóstico inicial de cáncer).

La HLH asociado con afecciones reumatológicas definidas (síndrome de activación de macrófagos HLH [MAS-HLH]).

- HLH asociada con artritis idiopática juvenil de inicio sistémico.
- HLH asociada con la enfermedad de Still del adulto.
- HLH asociada con lupus eritematoso sistémico (LES).
- HLH asociada con vasculitis.
- HLH asociada con otras afecciones autoinmunes definidas.
- HLH asociada con condiciones autoinmunes indefinidas.

La HLH relacionada con el trasplante:

- HLH asociada con trasplante de riñón.
- HLH asociada con trasplante de células madre hematopoyéticas.
- HLH asociada con otros trasplantes.

La HLH asociada con la activación inmunitaria iatrogénica:

- HLH asociada con la terapia con células T recombinantes.
- HLH asociada con la terapia de anticuerpos monoclonales biespecíficos activadores de células T.
- HLH asociada con otra activación inmunitaria iatrogénica.

La HLH asociada con supresión inmune iatrogénica.

La HLH asociada con otras condiciones aparentemente no genéticas.

### **1.7. Diagnóstico**

Los signos clínicos iniciales del SH son los mismos que los de cualquier proceso infeccioso grave. Se caracteriza por fiebre alta prolongada, que asocia de forma progresiva pancitopenia y hepatoesplenomegalia, junto con otros datos de fallo

multiorgánico como afectación hepática, pulmonar, sistema nervioso central, etc. En ocasiones se observa síndrome de pérdida capilar e hipoalbuminemia. Como hallazgos de laboratorio podemos encontrar citopenias, coagulopatía, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hipertransaminasemia e hiperferritinemia (Tabla 1) <sup>(2; 25)</sup>.

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas y de laboratorio <sup>(2)</sup>.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio	
Manifestaciones	Mecanismo productor
Fiebre	Elevación de IL-1 e IL-6
Pancitopenia	Elevación de TNFa y hemofagocitosis
Hipertrigliceridemia	TNFa inhibe la lipoproteinlipasa
Hiperferritinemia	La ferritina es secretada por los macrófagos activados por el IFN gamma
Hipofibrinogenemia	El activador del plasminógeno es secretado por los macrófagos activados y causa una hiperfibrinólisis
Hepatoesplenomegalia	Infiltración multiorgánica por linfocitos y macrófagos (histiocitos) activados
Niveles altos de CD25s(receptor soluble deinterleucina-2)	Los linfocitos activados son la fuente de CD25s
Otras manifestaciones	-

Clínicas: linfadenopatías, disfunción hepática, diátesis hemorrágica, edema, síntomas neurológicos, fallo multiorgánico

De laboratorio: leucopenia (linfopenia), hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia, elevación de LDH, elevación de D-dímeros

Estos eventos conforman los criterios clínicos y de laboratorio utilizados para el diagnóstico, establecidos en 1991 y revisados en 2004 (Tabla 2). El aspirado de médula ósea revela normalmente una maduración celular normal con hiper celularidad. El SH puede presentarse con síntomas neurológicos debido a la infiltración del SNC por macrófagos activados. La clínica es similar a la encefalitis. En LCR encontraremos pleocitosis de mononucleares (meningitis linfocitaria) o disociación albuminocitológica. La afectación del SNC empeora de forma significativa el pronóstico y puede producir secuelas permanentes. No todos los criterios diagnósticos se encuentran presentes inicialmente o en la presentación neonatal. Es la progresión de la presentación de los criterios lo que debe alertar al médico de un posible SH <sup>(2, 6)</sup>.

**Tabla 2.** Criterios clínicos diagnóstico del síndrome hemofagocítico (protocolo HLH 2004) <sup>(2)</sup>.

---

<b>1. SHF familiar o de causa genética identificada</b>
<b>2. Criterios clínicos y de laboratorio (deben cumplirse 5 de 8)</b>
Fiebre $\geq 38.5^{\circ}$
Esplenomegalia
Citopenias
• Hemoglobina $< 9$ g/L (Menor de 4 semanas $< 12$ g/L)
• Plaquetas $< 100.000$ mm <sup>3</sup>
• Neutrófilos $< 1000$ mm <sup>3</sup>
Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
• Triglicéridos en ayuno $\geq 3$ mmol/L
• Fibrinógeno $< 1.5$ g/L
Ferritina $> 500$ $\mu$ g/L
sCD25 $\geq 2400$ U/mL
Descenso o ausencia de actividad citotóxica NK
Hemofagocitosis en médula ósea, LCR o ganglios linfáticos

---

La dificultad del diagnóstico reside en que es difícil distinguir entre la activación macrofágica fisiológica que puede observarse en sepsis, enfermedades malignas o autoinmunes/autoinflamatorias, y la activación patológica que define SH. En resumen, la mala o inusual progresión de los síntomas de una enfermedad común debe orientar la sospecha de SH. Aunque los hallazgos microbiológicos confirmen una infección, esta puede ser el desencadenante del SH que causa una falla multiorgánica progresiva, que no responde al tratamiento antimicrobiano habitual y que precisa una terapia específica. Por ello, un diagnóstico y tratamiento oportuno podrá mejorar el pronóstico de los pacientes.

### **1.8. Diagnóstico diferencial**

El síndrome hemofagocítico reactivo secundario a infección es una condición benigna y autolimitada, usualmente confundida con la histiocitosis maligna, la cual es extremadamente rara. La característica principal que la distingue es la identificación de células malignas que usualmente no presentan hemofagocitosis, además se deben realizar estudios genotípicos e inmunohistoquímicos, ya que en la histiocitosis maligna se presentan marcadores positivos CD30, CD25 (receptor de IL-2) y antígeno de

membrana epitelial. La histiocitosis maligna es rápidamente progresiva y por lo común fatal, por lo que requiere tratamiento oportuno con quimioterapia sistémica; mientras que en la hiperplasia histiocítica reactiva a infección, la evolución puede ser intermitente y hasta resolverse de forma espontánea, aunque algunos de estos pacientes pueden desarrollar un cuadro tan agresivo que se confunde con la histiocitosis maligna o una forma leve que sólo presente fiebre y citopenia sin causa aparente. Es importante resaltar que no se deben confundir las hemofagocitosis de origen benigno, usualmente auto limitadas, con una enfermedad maligna, ya que se puede someter al paciente a esquemas de quimioterapia innecesarios. Por ello, la interpretación de células atípicas en la médula ósea de niños con hemofagocitosis debe ser muy cautelosa. Ante la duda si el proceso es benigno o maligno, se debe adoptar una conducta conservadora para no exponer al paciente innecesariamente a tratamientos agresivos y repetir los exámenes de médula ósea y biopsias con estudios inmunofenotípicos para descartar una neoplasia hematolinfoide subyacente <sup>(6)</sup>.

### **1.9. Tratamiento**

El objetivo general es la supresión y control de la hiperinflamación e hipercitocinemia y la eliminación de células activadas e infectadas. En formas genéticas, el único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) para corregir el defecto de citotoxicidad. Las diferentes modalidades de tratamiento incluyen corticoides (primer escalón terapéutico, habitualmente dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup> según protocolos HLH-94 y HLH-2004, en formas primarias, metilprednisolona en secundarias), inmunosupresores, citostáticos, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales y agentes anticitocinas. El tratamiento debe ajustarse a la gravedad clínica y evolución.

Hay formas muy graves de progresión fulminante que requieren terapia específica y medidas de soporte intensivo de forma empírica y urgente, mientras que otros casos son más leves o cursan de forma recidivante y responden a tratamientos menos agresivos. Las decisiones terapéuticas son complejas porque muchos pacientes presentan infecciones con gérmenes identificados y se prioriza el tratamiento antimicrobiano que resulta insuficiente para frenar la cascada inflamatoria. Aunque parece contradictorio, se necesitan administrar fármacos inmunosupresores como esteroides, bloqueantes de citocinas, gammaglobulinas o incluso citostáticos para destruir las células activadas. En formas graves los pacientes precisan ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos porque requieren ventilación mecánica,

soporte hemodinámico, transfusiones, etc. La búsqueda exhaustiva del agente causante, identificación microbiológica y administración de terapia antibiótica, antifúngica, antiviral o antiparasitaria adecuada son fundamentales.

En la mayoría de los casos no es suficiente una correcta terapia antiinfecciosa y debe asociarse precozmente un tratamiento específico de SH, excepto en leishmaniasis que suelen resolverse con terapia antimicrobina como anfotecina-B-liposomal. En casos graves y progresivos, se recomienda empezar a tratar en base a una fuerte sospecha clínica, aunque no cumplan estrictamente todos los criterios diagnósticos, ya que es una situación urgente de riesgo vital. Las formas moderadas suelen responder bien a esteroides e inmunoglobulinas, pero los casos más graves deben tratarse con combinaciones de fármacos inmunosupresores o citotóxicos. Sin tratamiento, el pronóstico de SH es muy malo, especialmente en formas genéticas.

La introducción del etopósido en los años 90 representó un importante avance terapéutico. Destacan los resultados del protocolo HLH-94 (Histiocyte Society) basado en la combinación de dexametasona, etopósido, ciclosporina-A y TPH en pacientes con formas familiares, recidivantes o severas y persistentes. Este estudio consiguió mejorar la supervivencia global, con tasas a 5 años del 54 %, aunque el 29 % fallecían antes del TPH. Los resultados a largo plazo se mantenían, pero el 22 % desarrollaban secuelas neurológicas. El siguiente estudio HLH-2004 demostró el beneficio de esteroides y etopósido en una cohorte de 369 niños de 27países. Las modificaciones propuestas de administrar ciclosporina-A desde el inicio y recomendar TPH cuando hubiera un donante disponible, no consiguieron avances significativos en la supervivencia (62% a 5 años) ni en reducción de mortalidad precoz (19%). La supervivencia pos-TPH a 5 años fue similar (67% en HLH-2004, 66% en HLH-94).

Se identificaron factores de mal pronóstico: afectación neurológica y pleocitosis en LCR, cifras elevadas de bilirrubina y ferritina al diagnóstico. Desde 2012 no se han propuesto nuevos estudios colaborativos y en el momento actual se aconseja utilizar el protocolo HLH-94 con los criterios diagnósticos del HLH-2004. Otros estudios han conseguido buenos resultados con gammaglobulina antitimocítica (ATG), alemtuzumab (anticuerpo anti-CD52) o rituximab (anticuerpo anti-CD20). Ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales antiinterferón-gamma o híbridos de inmunoterapia (ATG, dexametasona y etopósido) todavía no han publicado los resultados. En formas refractarias se han observado respuestas a anakinra, alemtuzumab, tocilizumab, etanercepto ruxolitinib. La duración del tratamiento varía según la evolución y respuesta.



En las formas primarias la terapia inicial es un puente hasta el trasplante: intenta conseguir la remisión y búsqueda del mejor donante disponible. En formas secundarias, la duración puede ser de pocos días o semanas si alcanza remisión clínica, vigilando aparición de recaídas posteriores. En formas recidivantes puede ser necesario reiniciar el tratamiento específico y considerar el trasplante.

En las formas familiares o primarias, el TPH alogénico se considera la única terapia curativa para la reconstitución del sistema inmune deteriorado. También se recomienda en casos muy graves, progresivos y recidivantes o incluso en hermanos asintomáticos con defectos moleculares confirmados. Las complicaciones asociadas al TPH suelen ser importantes, por lo que se recomienda su realización en centros experimentados con utilización de protocolos de acondicionamiento de intensidad reducida. Quimerismos parciales, estables y mixtos suelen ser suficientes.

En SH secundarias, las recomendaciones están menos establecidas, pero se deben evitar tratamientos prolongados. En formas graves asociadas a infecciones como VEB puede ser necesaria terapia intensiva incluso con etopósido y TPH. El manejo de los SH asociados a malignidad es muy complejo por la necesidad de combatir la neoplasia y SH al mismo tiempo. En síndromes de activación macrofágica, como tratamiento de primera línea se propone los corticoides a dosis altas y ciclosporina, como segunda línea anakinra (inhibidor de interleukina-1) y excepcionalmente requieren etopósido <sup>(2, 3, 4)</sup>.

### **1.10. Pronóstico**

Dependerá directamente del tipo de síndrome hemofagocítico del que se trate. En los reactivos a infección, el 52% fallecen por infección en la fase de pancitopenia, coagulación intravascular diseminada o falla orgánica múltiple; en cuanto a los grupos de edad, la mortalidad es del 38% en niños mayores de tres años, del 60% en menores de tres años y, es realmente pobre el pronóstico en lactantes menores de un año ya que fallecen más del 60%. En cuanto a los agentes causales el pronóstico es mejor en los pacientes infectados con bacterias y peor en los infectados por virus Epstein-Barr debido a que entre éstos la mortalidad es del 73%.

En los síndromes hemofagocíticos asociados a enfermedades malignas, el pronóstico dependerá de la variedad histológica del tumor, ya que en el síndrome hemofagocítico que se desarrolla antes y/o durante el tratamiento de la neoplasia, si responde al

tratamiento específico, después de algunos meses puede aparecer el síndrome hemofagocítico con fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y pancitopenia.

El síndrome hemofagocítico puede imitar una neoplasia hematolinfoide en pacientes aparentemente sanos y se diagnostica inicialmente como hemofagocitosis reactiva a infección. Su pronóstico depende directamente de la neoplasia. En los enfermos con histiocitosis maligna o histiocitosis eritrofágica familiar, la enfermedad es altamente agresiva, de evolución muy rápida y con poca respuesta al tratamiento <sup>(6, 26)</sup>.

## **2. Planteamiento del problema**

El síndrome hemofagocítico es una patología caracterizada por una activación excesiva del sistema inmunitario. Los pacientes por lo general presentan fiebre alta, citopenias, hiperferritinemia y hepatoesplenomegalia, y su proceso de enfermedad varía de leve a falla multiorgánica por lo que la tasa de mortalidad es alta.

Las manifestaciones clínicas y los hallazgos en estudios de laboratorio en el síndrome hemofagocítico se pueden incluir en un gran número de patologías, como sepsis, enfermedades oncológicas, falla orgánica múltiple, etc. En ocasiones, estas características las encontramos en pacientes que debutan con diagnóstico primario diferente y posteriormente evolucionar a síndrome hemofagocítico; por esta razón, es difícil diagnosticarlo, por lo que es fundamental conocer la prevalencia para considerarlo dentro de los diagnósticos diferenciales.

La importancia radica en la gravedad, porque pueden ser cuadros muy agresivos y evolucionar en corto plazo de forma fulminante con una falla multiorgánica antes de que sea posible establecer un diagnóstico completando los criterios diagnósticos en su evaluación inicial, por lo que es valioso considerarlo dentro los diagnósticos diferenciales desde un inicio, ya que, completar los criterios necesarios para su diagnóstico, tanto clínicos como de laboratorio están al alcance de la mayoría de los hospitales, como lo es el Hospital para el niño del IMIEM y poder ofrecer un tratamiento, el cual debe ser integral, ya que muchos de los pacientes son graves con comorbilidades importantes. Es primordial un diagnóstico precoz para dar un tratamiento oportuno que mejore el curso de la enfermedad, por tratarse de una enfermedad con una alta mortalidad a corto plazo.

Por todo lo anterior que se describió, es conveniente realizar el estudio y poder plantear la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es prevalencia de síndrome hemofagocítico en menores de 15 años en el Hospital para el niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México de 2012 a 2019?

### **3. Justificación**

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad que no se diagnostica de forma frecuente debido a que se puede confundir con otras enfermedades, por lo que diversos autores reportan una incidencia de 1 a 2 casos por un millón de niños. Sin embargo, la ocurrencia puede ser mayor debido a que no se sospecha de primera instancia, por esta razón, no se finalizan los estudios para cumplir con los criterios diagnóstico de este síndrome, por consiguiente, se presenta una alta mortalidad a corto plazo, por lo que es importante conocer su prevalencia para poder contribuir a cambiar el curso de la enfermedad.

Se realizó un estudio de prevalencia del síndrome hemofagocítico a partir de la base de datos del Hospital para el Niño para poder identificar distintas variables, entre las que destaca la causa del SH, como tumores sólidos, leucemia, enfermedades infecciosas e inmunológicas, ya que en el Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México hay la posibilidad de aislar múltiples agentes, además de contar con múltiples subespecialidades para realizar su diagnóstico. También, es la unidad principal de referencia del Estado de México, incluso recibe pacientes de otros estados y es uno de los principales centros oncológicos.

Es fundamental conocer la prevalencia en el hospital para conocer si es una patología común y determinar cuáles son los criterios diagnósticos que se encuentran con más frecuencia y así poder realizar un diagnóstico temprano, así como, un tratamiento oportuno para poder contribuir a mejorar el pronóstico y sobrevida de los pacientes.

### **4. Hipótesis**

La prevalencia de síndrome hemofagocítico en menores de 15 años en el Hospital para el niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México es mayor a lo reportado en la literatura.

### **5. Objetivos**

#### **5.1. Objetivo general**

Determinar la prevalencia de síndrome hemofagocítico en menores de 15 años en el Hospital para el niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México de 2012 a 2019.

## **5.2. Objetivos específicos**

1. Conocer las características epidemiológicas (edad y género) de los pacientes diagnosticados con síndrome hemofagocítico entre 2012 y 2019 en el Hospital para el niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México.
2. Identificar las causas del síndrome hemofagocítico en los pacientes con este diagnóstico en el Hospital para el niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México.
3. Determinar cuáles son las características clínicas y paraclínicas más frecuentes al diagnóstico de síndrome hemofagocítico.
4. Conocer la mortalidad de los pacientes con síndrome hemofagocítico.

## **6. Método**

El estudio se diseña como observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Se va a realizar en el Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

- Según la evaluación de datos de un grupo de pacientes a lo largo de un periodo de tiempo: OBSERVACIONAL.
- Según el proceso de causalidad o tiempo de ocurrencia de los hechos y registros de la información: RETROSPECTIVO.
- Según el número de una misma variable o el período y secuencia del estudio: TRANSVERSAL.
- Según el control de las variables o el análisis y alcance de los resultados: DESCRIPTIVO.

### **6.1. Diseño de estudio**

Niños diagnosticados con síndrome hemofagocítico atendidos en el Hospital para el niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México, desde el año 2012 hasta 2019.

### **6.2. Criterios de inclusión**

Se incluyeron todos los expedientes clínicos de pacientes de:

- Cualquier género
- La edad pediátrica menores de 15 años
- Vivos o finados
- Con evidencia de cumplir con los criterios diagnósticos de síndrome hemofagocítico, independientemente de la etiología.

### **6.3. Criterios de exclusión**

Se excluyeron a los pacientes con expediente incompleto.

### **6.4. Operacionalización de variables**

(Ver anexos 1 y 2).

Variables que caracterizan a los pacientes: sexo y edad.

Variables que caracterizan el padecimiento: hallazgos clínicos, resultados de laboratorio, serologías para agentes específicos, positividad en cultivos o resultados de biología molecular, y tratamiento (IgG intravenosa, esteroides, etopósido y ciclosporina).

Variables que caracterizan el desenlace: en tratamiento, recuperación y muerte.

### **6.5. Universo de trabajo y muestra**

Se integraron a este estudio los expedientes clínicos de niños menores de 15 años hospitalizados en el Hospital Materno Infantil del estado de México en el período de 2012 a 2019.

### **6.6. Instrumento de investigación**

Se utilizó una hoja de recolección de datos que llevarán al investigador a obtener los datos necesarios para el estudio (ver anexo 3).

### **6.7. Desarrollo del proyecto**

La investigación se realizó mediante revisión sistemática de las notas de evolución y resultados de estudios de laboratorio de los expedientes de pacientes con diagnóstico del síndrome hemofagocítico atendidos en el Hospital para el niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México en un período de 8 años, es decir, desde 2012 hasta 2019. Se registró la edad (0 a 15 años), sexo, hallazgos clínicos, resultados de estudios de laboratorio, serologías para agentes específicos, positividad en cultivos o resultados de biología molecular, tratamiento (IgG intravenosa, esteroides, etopósido y ciclosporina) y desenlace (en tratamiento, recuperación y muerte).

## 6.8. Límite de tiempo y espacio

Se analizaron los expedientes clínicos de pacientes del Hospital para el niño de Instituto Materno Infantil del Estado de México en el período de 2012 a 2019.

## 6.9. Cronograma de actividades

Actividad	Residencia												
	Mes	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Revisión bibliográfica	P												
	R												
Revisión de expedientes clínicos	P												
	R												
Determinar la edad más frecuente a la que se presenta el SHF	P												
	R												
Determinar cuál es el sexo predominante en el SHF	P												
	R												
Determinar la causa más frecuente de SHF en hospital para el niño	P												
	R												
Determinar los criterios diagnóstico encontrados con más regularidad	P												
	R												
Determinar la mortalidad de los pacientes con SHF	P												
	R												
Análisis y discusión de resultados	P												
	R												
Escritura de tesis	P												
	R												
Presentación de tesis	P												
	R												

P= Programado

R= Realizado

## 6.10. Diseño de análisis

La frecuencia del agente etiológico principal y los microorganismos asociados con síndrome hemofagocítico se reportaron en número de casos y porcentaje. Con las variables relacionadas con los objetivos secundarios, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, tratamiento y desenlace, también se va a reportar su frecuencia absoluta y relativa, salvo la distribución de la edad de presentación, la cual se obtuvo por la mediana y rango intercuartílico.

## **7. Implicaciones éticas**

El estudio que se llevó a cabo conlleva aspectos éticos ya que la información obtenida será de carácter confidencial, al no usar nombres propios en los expedientes clínicos solo el número de expediente, de acuerdo a lo establecido en la NOM-168 del expediente clínico que a la letra dice: “En los establecimientos para la atención médica, la información contenida en el expediente clínico será manejada con discreción y confidencialidad, atendiendo a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica y sólo podrá ser dada a conocer a terceros mediante orden de las autoridades judiciales, administrativas, sanitarias o a las Comisiones Nacional y Estatales de Arbitraje Médico existentes, para el ejercicio de sus atribuciones”.

## **8. Organización**

Presenta: MC. Vanessa Terrón Díaz

Director: E. en Ped. Flor de María Reyes Gutiérrez

Tutora: M. en I.C. Beatriz Xiomara Pasco Velázquez

Revisores:

E. en Ped. Moisés Fernando Rangel González

E. en Ped. María Gabriela Rivera Dávila

E. en Ped. Karina Salgado Hernández

E. en Ped. Raúl Francisco Trejo Velasco

## **9. Presupuesto y financiamiento**

Es de tipo autofinanciable



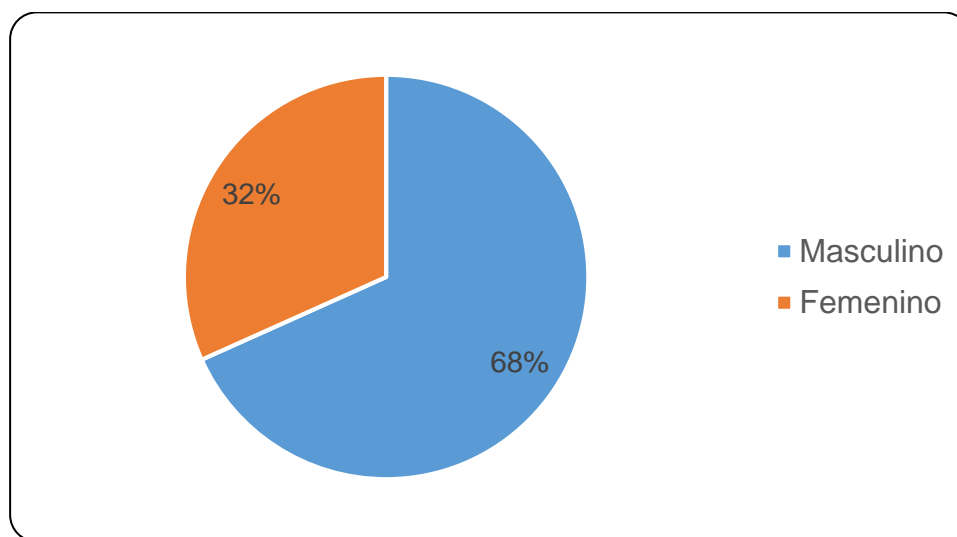
## 10. Resultados

Se registraron 41 casos de síndrome hemofagocítico distribuidos de manera heterogénea a lo largo de 8 años, sin mostrar alguna tendencia específica (Tabla 3). Un 68% de los casos corresponde al género masculino y un 32% al femenino (Figura 2).

En el período de tiempo comprendido entre los años 2012-2019 se ingresaron 35,000 pacientes en el Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México, de los cuales, se registraron 41 casos que cumplían con los criterios diagnóstico y de inclusión de síndrome hemofagocítico, por lo que se calculó una prevalencia de 1.2 por cada 1000 personas.

**Tabla 3.** Presentación de casos por año

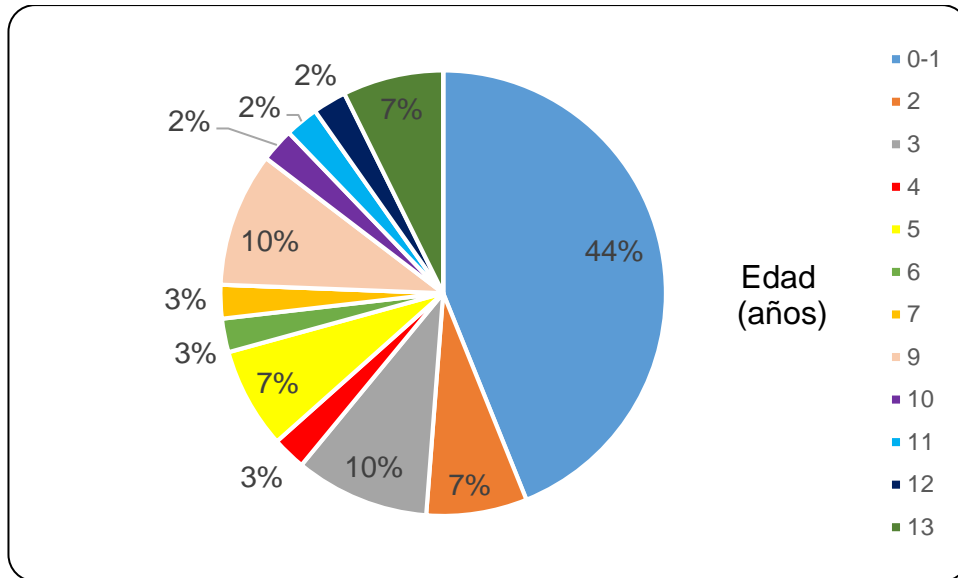
Año	Número de casos
2012	0
2013	0
2014	6
2015	9
2016	5
2017	3
2018	10
2019	8



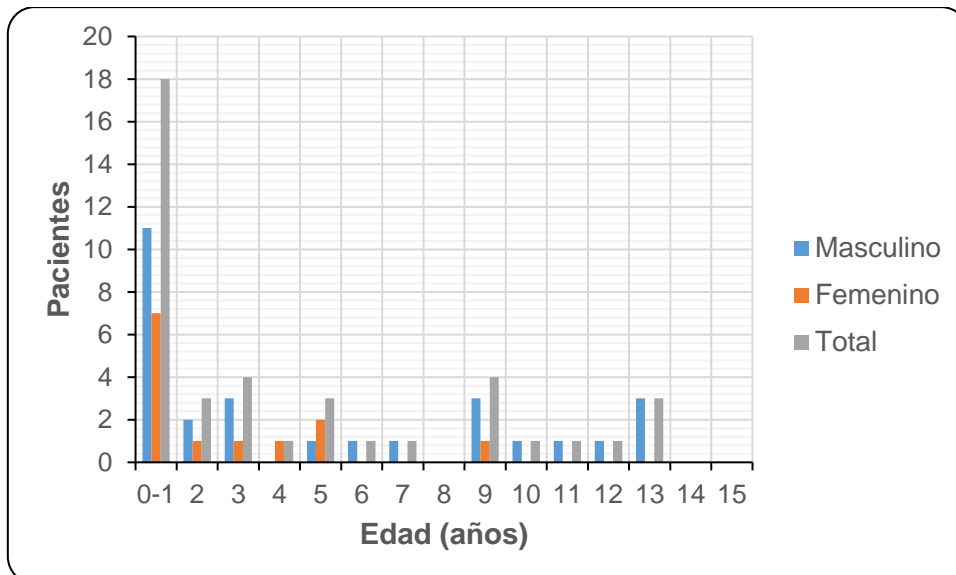
**Figura 2.** Gráfica de género.

La distribución de edad presentó una forma asimétrica con la mediana de 1 a 2 años (rango intercuartílico: 5 a 6 años) (ver anexo 4) con mínimo y máximo de 0 y 13 años, respectivamente. El grupo poblacional más afectado es el de 0 a 1 año, pues el 44% de los pacientes pertenecían a este grupo. El grupo de 4 a 8 años se encuentra afectado

aunque en menor medida, entre estas edades se encontró un 16% del total de casos. Se observó una disminución progresiva de la incidencia a partir de los 3 años, aunque incrementaron los casos en el grupo etario de 9 y 13 años (Figura 3 y Figura 4). Estos resultados coinciden con el estudio realizado por Gómez en 2013 <sup>(27)</sup>.

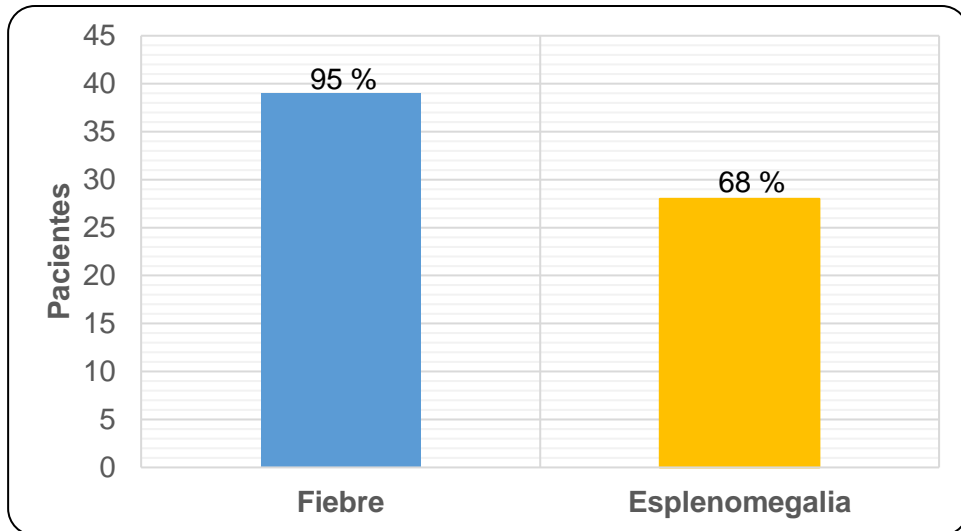


**Figura 3.** Gráfica de edad.



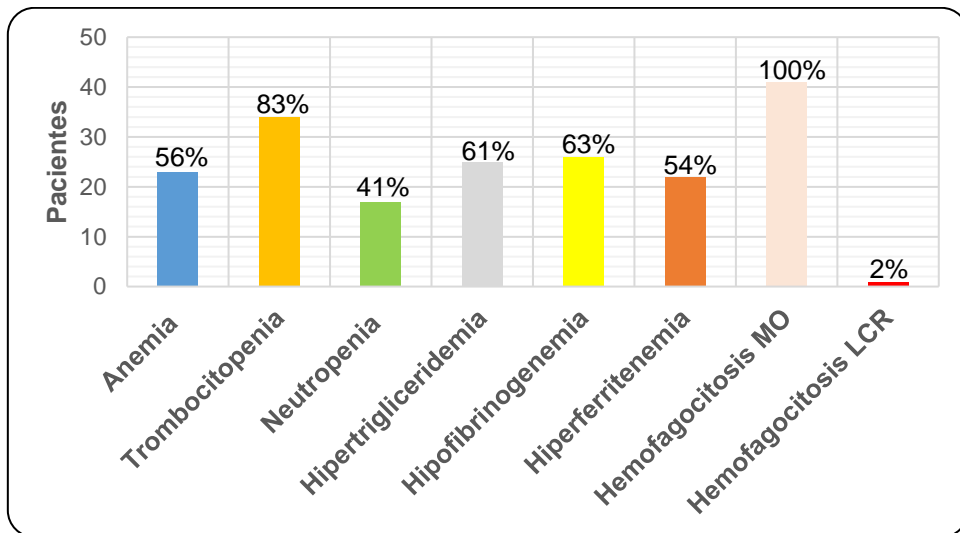
**Figura 4.** Gráfica de grupo etario.

La manifestación clínica más común fue la fiebre (presente en el 95% de los casos) y con menor frecuencia esplenomegalia (presente en el 68 % de los casos) (Figura 5).



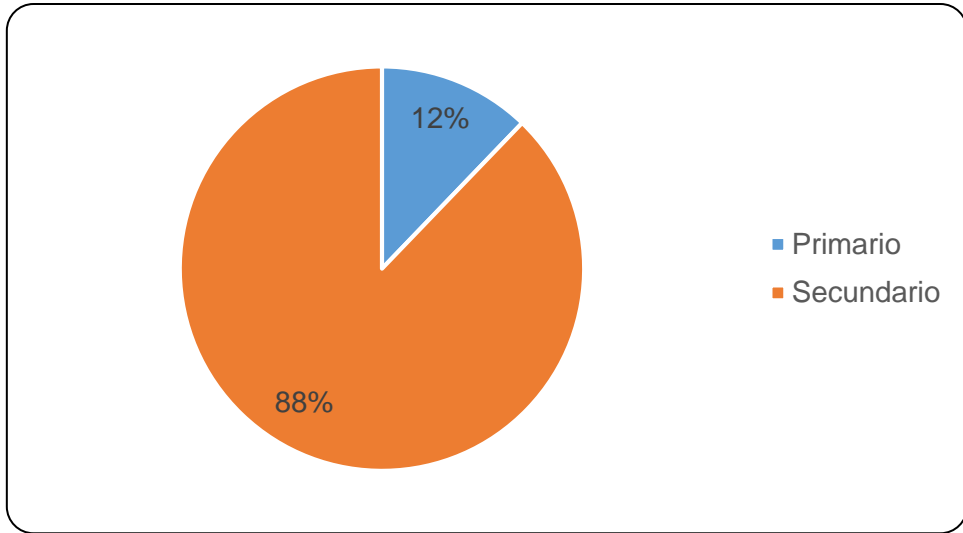
**Figura 5.** Criterios clínicos.

La presencia de hemofagocitosis en aspirado de medula ósea se encontró en el 100% de los casos, seguido de trombocitopenia (presente en 83% de los casos), en menor porcentaje hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia (61% y 63% respectivamente), se debe tomar en cuenta que para el diagnóstico es necesario sólo uno de los dos últimos (Figura 6).



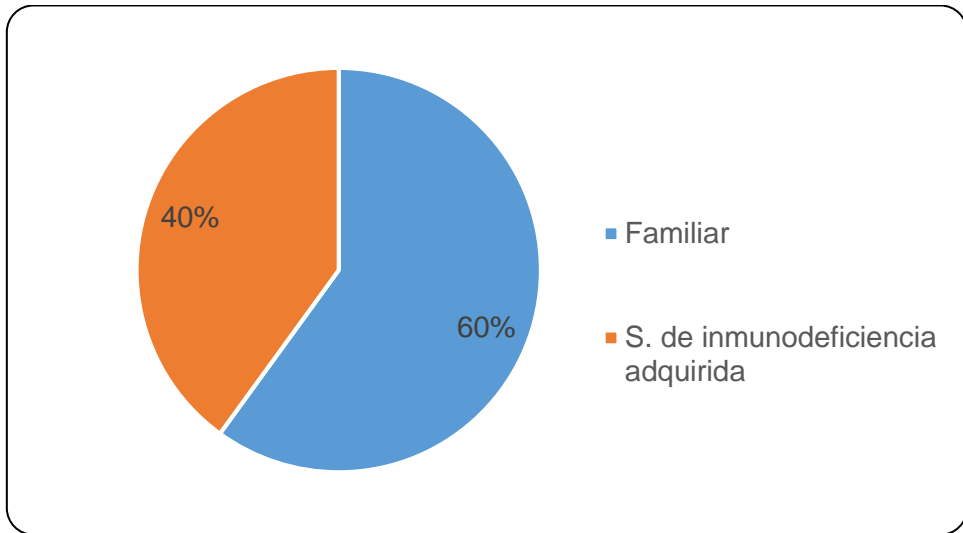
**Figura 6.** Criterios de laboratorio

De acuerdo a la clasificación del síndrome hemofagocítico, en este estudio se reportó un 12% de los casos de síndrome hemofagocítico primario y el 88% corresponde al secundario (Figura 7). Un dato muy importante observado corresponde a que el 100% de las linfocitosis hemofagocíticas familiares se presentaron antes del primer año.

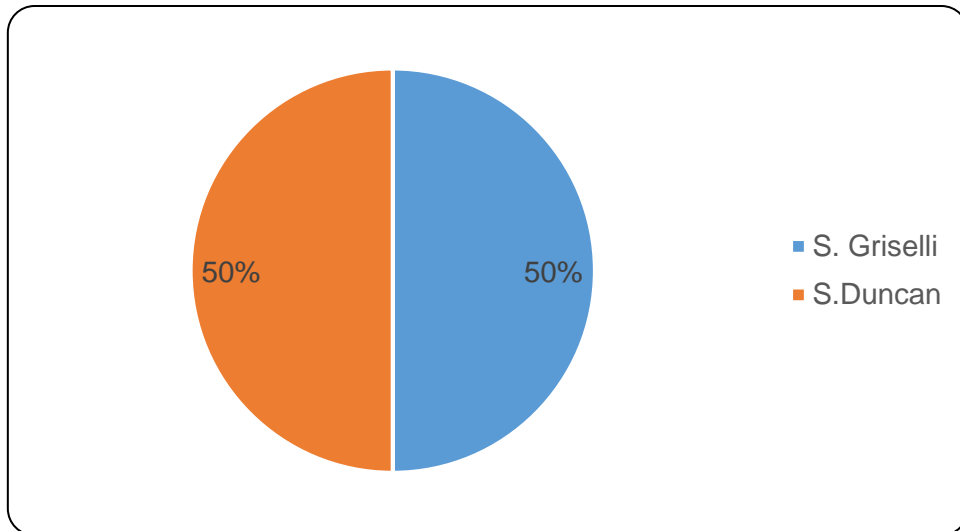


**Figura 7.** Clasificación de síndrome hemofagocítico.

Del porcentaje de síndrome hemofagocítico primario, el 60% corresponde a linfocitosis hemofagocítica familiar y el 40% restante a síndrome de inmunodeficiencia hereditaria (el 50% se asoció a síndrome de Griscelli, y el 50% restante a síndrome de Duncan) (Figura 8 y Figura 9).

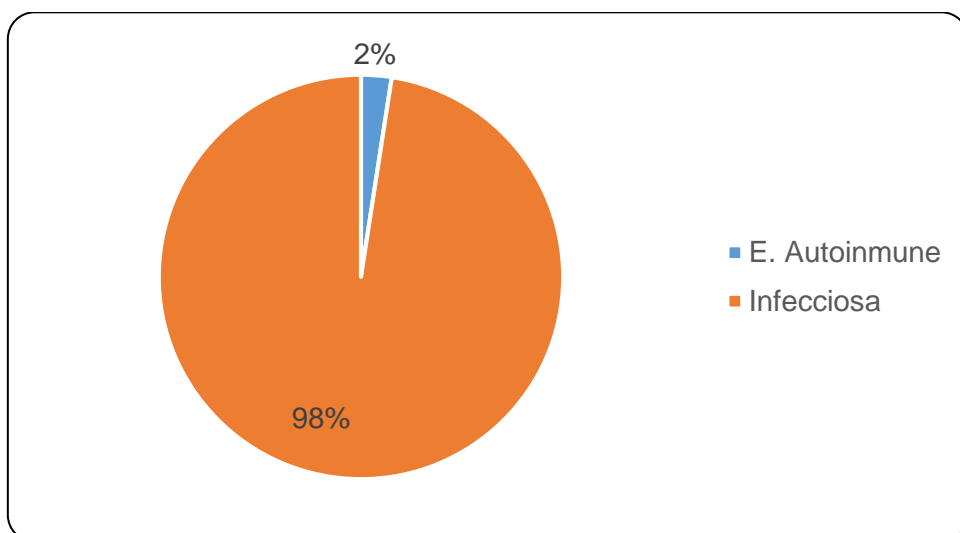


**Figura 8.** División de síndrome hemofagocítico primario.

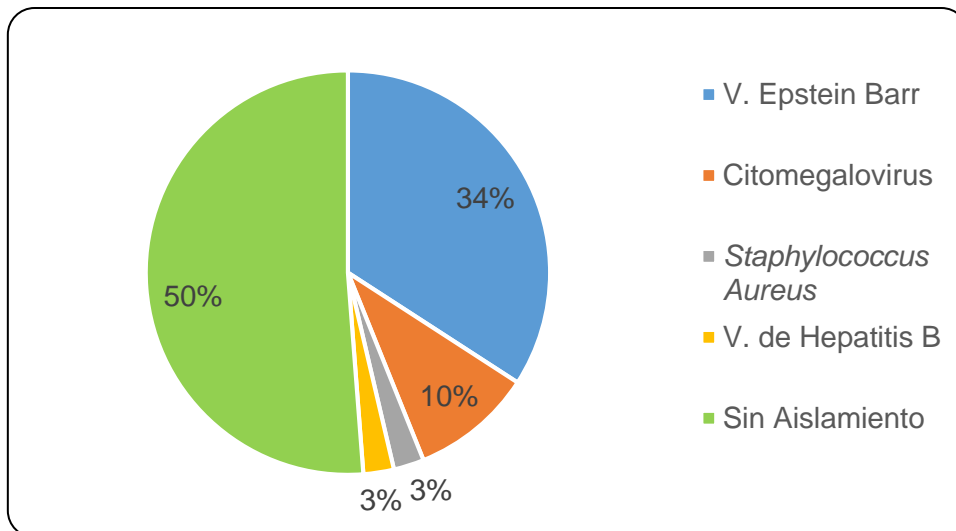


**Figura 9.** Síndromes de inmunodeficiencia primaria.

El síndrome hemofagocítico secundario se distingue por causas infecciosas y no infecciosas. Las causas infecciosas se encontraron en el 98% de los casos. Los agentes etiológicos infecciosos encontrados fueron: virus de *Epstein Barr* con 34%, el 50% sin aislamiento, el 10% de citomegalovirus, el 3% de hepatitis B y el 3% asociado a *Staphylococcus aureus*. El síndrome hemofagocítico secundario a etiología no infecciosa se encontró en un 2% asociado a enfermedad autoinmune, en este caso se trata de enfermedad de Kawasaki (Figura 10 y Figura 11).

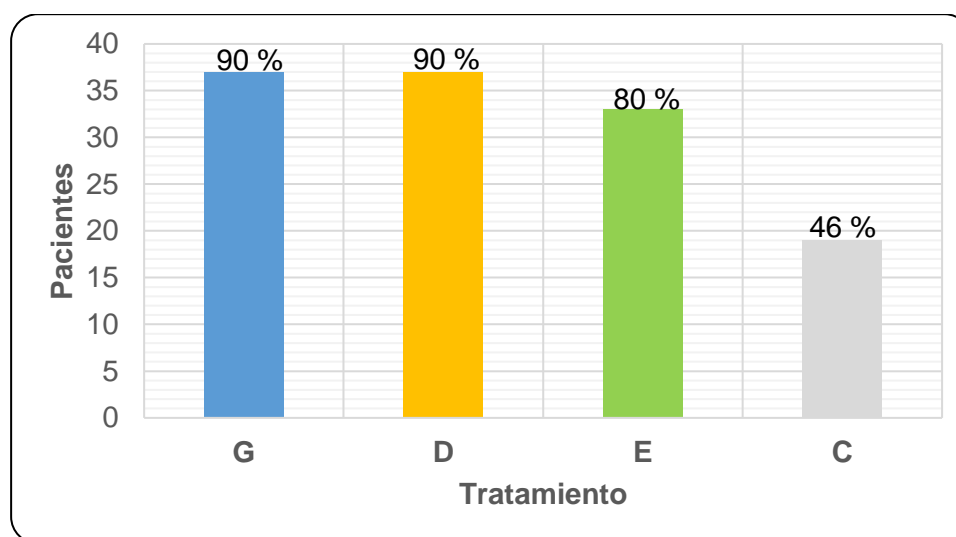


**Figura 10.** División de síndrome hemofagocítico secundario.



**Figura 11.** Etiología infecciosa de síndrome hemofagocítico.

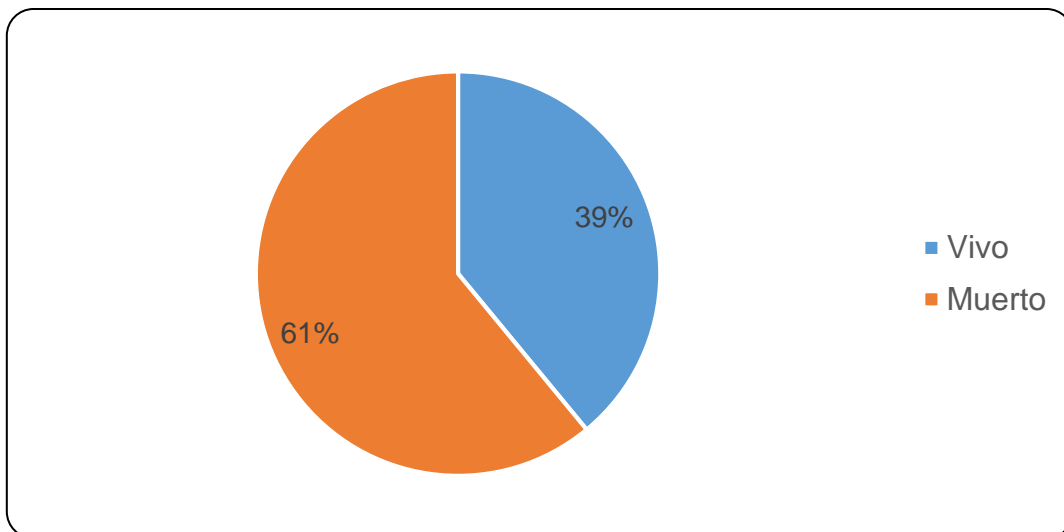
El tratamiento más utilizado fue gammaglobulina y dexametasona, ya que se registró un 90%; y en menor grado el etopósido, aunque en porcentajes aún considerables (80%). También se registró el uso de ciclosporina en un 46%. Además se integró que un 46% de los pacientes recibieron los 4 tratamientos aquí estudiados, (Figura 12).



**Figura 12.** Tratamiento para síndrome hemofagocítico: Gammaglobulina (G), Dexametasona (D), Etopósido (E), Ciclosporina (C).

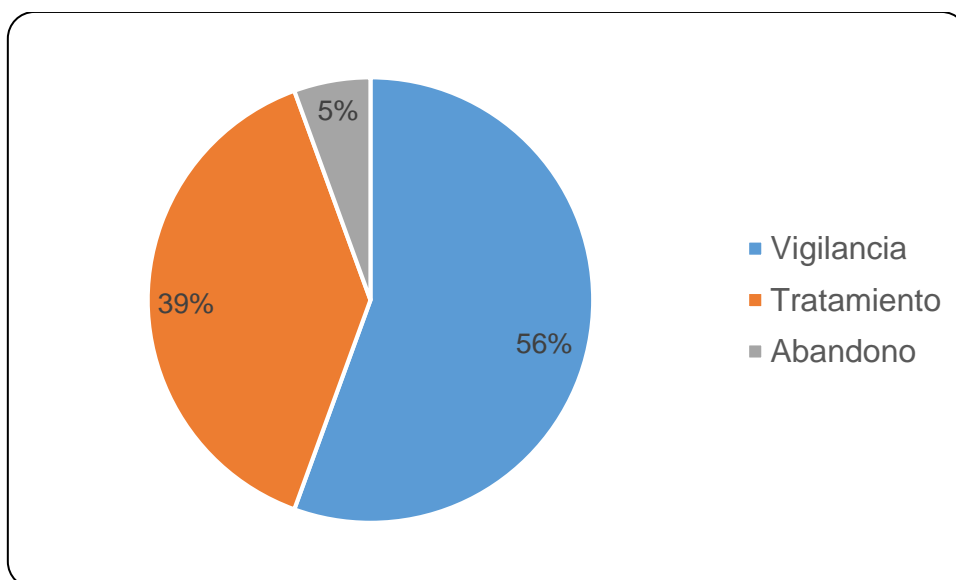
Con respecto al desenlace, un 39% de los pacientes sobrevivieron incluyendo pacientes que se encuentran en tratamiento aún, los que presentaron recuperación y los que abandonaron el tratamiento. La mortalidad se registró en más de la mitad de los casos (61%) (Figura 13). Al analizar la asociación de recuperación de acuerdo con sexo, se observó una diferencia ya que el 46% de las mujeres y el 36% de los hombres se

recuperaron. La mortalidad en ambos sexos, fue del 54% en las mujeres y el 64% en los hombres.



**Figura 13.** Gráfica de mortalidad.

De ese 39%, el 56% permanece en vigilancia, con consultas para dar un seguimiento a su condición, mientras que el 39% aún se encuentra en tratamiento y el 5% se encuentra sin vigilancia (Figura 14).



**Figura 14.** Estado actual de los pacientes vivos.

La frecuencia de casos por grupo etario para cada tipo de desenlace (en tratamiento, recuperación, y muerte) aparentemente es diferente, sin embargo, esta variación observada no es estadísticamente significativa en ninguno de los 3 desenlaces.

## 11. Discusión

En la literatura nacional e internacional se registró la mayor frecuencia en menores de 3 años, con un pico de incidencia del síndrome hemofagocítico entre el primer año y los 2 años de vida, mismo que se documenta en este trabajo <sup>(10, 28)</sup>. Si bien en un estudio realizado en Japón se encontró una incidencia ligeramente mayor en niñas que en niños (relación hombre:mujer de 0.64:1), en el estudio realizado en el Instituto se halló una mayor incidencia en el sexo masculino, con una relación hombre:mujer de 2.15:1, al igual que en un estudio realizado en España <sup>(10, 15, 29)</sup>. En el mismo estudio español se reportó una mediana de edad al diagnóstico de 4 años, con un rango entre 2 meses y 16 años, mientras que en el presente estudio se encontró una mediana de edad más temprana de 1 a 2 años con un rango entre 0 y 13 años <sup>(15)</sup>.

Se calculó una prevalencia de 1.2 niños por cada 1000 personas, sin embargo, esta cifra puede estar subestimada debido a que en muchas ocasiones la enfermedad se subdiagnóstica. Es importante mencionar que en la literatura no se encontró un estudio similar.

La manifestación clínica más frecuente fue la fiebre (95%) seguido de esplenomegalia (68%), congruente con lo reportado en la literatura, donde se refiere fiebre y esplenomegalia en 70-100% <sup>(10, 27, 29)</sup>. Por parte de los estudios de laboratorio, uno de los hallazgos más comunes es la hipertrigliceridemia en el 61% de los casos, este valor se encuentra dentro de los valores reportados en la literatura 60-70% <sup>(27)</sup>.

En la literatura está reportado que la mayoría de los casos de síndrome hemofagocítico familiar ocurren antes de los 2 años; Dapena-Díaz y colaboradores registraron hasta un 83% de diagnóstico en estos casos antes del año de vida <sup>(15)</sup>. Sin embargo, en este estudio no ocurrió así, ya que el 100% de los casos se presentaron dentro del primer año de edad. Es muy importante mencionar que dos de los casos con síndrome hemofagocítico familiar eran hermanos, además de tener una hermana sana, por esta razón, ambos casos podrían asociarse a síndrome hemofagocítico ligado a cromosoma X.

También, se ha documentado que el síndrome hemofagocítico asociado a infección representa del 50 al 60% de las formas secundarias, y de éstas, del 41 al 50% están representadas por infecciones víricas, fundamentalmente por VEB <sup>(15)</sup>. En este estudio se documentó que el 98% del síndrome es asociado a infección de las formas



secundarias, resultado que es muy diferente a lo reportado, y de éstas, el 34% se asoció a VEB, lo cual difiere de la bibliografía. Esta diferencia podría explicarse porque en este trabajo la causa no fue aislada en un 50% de los pacientes y probablemente varios de los casos hubieran entrado en esta categoría.

En total, en este estudio el 47% de los casos se asoció a la existencia de una infección vírica (VEB, CMV y VHB), Fernández-Delgado y colaboradores presentaron resultados similares <sup>(30)</sup>. Es importante señalar al VEB como el principal agente asociado con un 34% de los pacientes, sin embargo, de este porcentaje hay que resaltar que solo el 71% de los casos se atribuyó a VEB como etiología, en el 29% restante se corroboró también citomegalovirus, lo cual correlaciona con otros estudios donde se ha detectado <sup>(15, 29)</sup>. En segundo lugar dentro de los agentes virales se encuentra descrito el CMV. Este virus se encontró en un 10% de los casos de esta serie. Finalmente, el virus de hepatitis B se ha encontrado más comúnmente asociado con síndrome hemofagocítico que otros virus de hepatitis. En este trabajo se documentaron el 3% de los casos. Además de los virus, se hicieron presentes bacterias, como se ha sugerido en la literatura. No se encontraron hongos ni parásitos en este estudio, aunque no necesariamente se buscaron intencionadamente. Se encontró que el 3% de los pacientes tenían *Staphylococcus aureus*, cabe resaltar que fue asociado a síndrome de choque tóxico secundario a varicela.

El manejo del síndrome hemofagocítico es complejo, ya que ciertos agentes infecciosos requieren no sólo tratamiento inmunomodulador sino también tratamiento específico, por lo que es crucial determinar la etiología y administrar tratamiento oportuno. En este trabajo se documentó que dentro del tratamiento para el síndrome hemofagocítico, la gamaglobulina y la dexametasona son los más empleados debido a la factibilidad de su uso, posteriormente el etopósido y la ciclosporina.

En este estudio se halló que sólo un 39% de los pacientes presentaron recuperación, muy diferente a lo que ocurre en Japón, donde hay reactivación clínica sólo en un 20% de los casos <sup>(29)</sup>. En un trabajo previo realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en 1997 se reportó una mortalidad del 60%, en la revisión de Fernández-Delgado y colaboradores fue del 53-61% con un 22% de probabilidad global de supervivencia a 5 años <sup>(30)</sup>, en la revisión de Janka y colaboradores la mortalidad fue de 52% <sup>(26)</sup> y en un estudio costarricense fue del 44% <sup>(27)</sup>. Con certeza no se ha logrado una disminución significativa de la mortalidad global ya que en este trabajo se documentó una mortalidad

global de 61%, por esta razón un diagnóstico cada vez más temprano y tratamientos oportunos son importantes.

Además, de manera más específica, la supervivencia media de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar era menor a un mes hace 25 años, y había un 5% de sobrevida al año del diagnóstico. Si bien en este trabajo no se documentó el índice de supervivencia a 5 años como se encontró en la literatura, donde se refiere que actualmente ha mejorado a un 50%, es posible darnos una idea de la correlación de este dato entre lo referido en la literatura y el trabajo realizado si se menciona que en este último la mortalidad del síndrome hemofagocítico familiar fue del 100% <sup>(27)</sup>.

## **12. Conclusiones**

El síndrome hemofagocítico es una entidad cada vez más y mejor conocida, por los resultados podemos concluir que esta patología no es muy rara, y al parecer, su frecuencia se ha incrementado en los últimos años debido a un mayor conocimiento y búsqueda intencionada de los criterios diagnósticos en el Hospital para el niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

La prevalencia de síndrome hemofagocítico entre los años 2012-2019 fue de 1.2 niños por cada 1000 pacientes en el Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México, por lo que se recomienda seguir estudiando el síndrome hemofagocítico y su prevalencia para generar una base de datos y puedan compararse los resultados y determinar si son concluyentes.

En este estudio se reportó que la mayoría de los casos son dentro de primer año de vida, por lo que se debe tomar en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales en este grupo de edad. Es notable señalar que el 100% de los casos de síndrome hemofagocítico primario se encontraron dentro de este intervalo de edad.

La etiología más frecuente fue de origen infeccioso por VEB, por lo que se demostró la importancia de pedir la serología para el mismo, ya que no es un estudio de laboratorio que se solicitó en todos los casos. Sin embargo, es vital no perder de vista las causas no infecciosas.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre, seguido por esplenomegalia, las cuales son inespecíficas y se pueden encontrar en múltiples patologías, por lo que

es fundamental integrar el diagnóstico con cuadro clínico, incluido las manifestaciones secundarias a las citopenias e hipofibrinogenemia; además de complementar con otros estudios como triglicéridos, ferritina, aspirado de médula ósea que pueden ayudar a diferenciar de otras patologías, como la coagulación intravascular diseminada que se encuentra con frecuencia en pacientes graves.

A pesar de ser una patología cada vez más conocida, se sugiere realizar más estudios para ampliar los conocimientos sobre el síndrome hemofagocítico para disminuir los casos subdiagnosticados, ya que la prevalencia puede ser más alta a lo reportado en la literatura. Por esta razón, un estudio como el que aquí se presenta ayuda a enfatizar la importancia de la búsqueda intencionada de las manifestaciones clínicas y solicitar los estudios de laboratorio para completar los criterios diagnósticos, debido a que en ocasiones el paciente fallece antes de obtener todos los estudios necesarios.

En este estudio, se encontró una mortalidad elevada debido a la gravedad del cuadro clínico y la evolución fulminante a pesar del tratamiento, no obstante, para disminuir la mortalidad es de vital importancia un diagnóstico temprano para dar un tratamiento oportuno y mejorar la sobrevida.

Finalmente, la principal limitación de este estudio es su reducido tamaño de muestra, Por lo mismo, para que los resultados sean concluyentes y comparables con otras investigaciones reportadas en la literatura es necesario seguir capturando los datos a nivel nacional y estatal prospectivamente para documentar lo encontrado y así poder contribuir a ampliar el conocimiento.

### 13. Bibliografía

1. Jiménez Tortajada S. Características clinopatológicas en niños con síndrome hemofagocítico. Estudio de autopsias. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2005.
2. Astigarraga I, González-Granado L, Allende L, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *Anales de Pediatría*. 2018; 89(2):124.e1-124.e8.
3. Esteban Y, de Jong J, Teshler M. An Overview of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Annals*. 2017; 46(8):e309-e313.
4. Espinosa A, Garcíadiego P, León E. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. *Gaceta Médica de México*. 2013; 149:431-7.
5. Macgregor A, Richmond J. Familial Haemophagocytic Reticulosis. *BMJ*. 1958; 2(5112):1561-1564.
6. Frenkel M, Bolea V, Durán A. Síndrome hemofagocítico en pediatría. *Anales Medicos*. 2001, 46(3):137-141.
7. Risdall R, McKenna R, Nesbit M, Krivit W, Balfour H, Simmons R. Virus-associated hemophagocytic syndromeA benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. 1979; 44(3):993-1002.
8. Ishii E. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment. *Frontiers in Pediatrics*. 2016; 4.
9. Arceci R. When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes. *Current Opinion in Hematology*. 2008; 15(4):359-367.
10. Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein–Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2002; 44(3):259-272.
11. Macauley P, Abu-Hishmeh M, Dumancas C, Alexander-Rajan V, Piedra-Chavez F, Nada K. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated With Parvovirus B19 in a Patient With Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2019; 7:232470961988369.

12. Otrrock Z, Daver N, Kantarjian H, Eby C. Diagnostic Challenges of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2017; 17:S105-S110.
13. Lucchini G, Marsh R, Gilmour K, Worth A, Nademi Z, Rao A. Treatment dilemmas in asymptomatic children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2018; 132(19):2088-2096.
14. Otrrock Z, Eby C. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *American Journal of Hematology*. 2015; 90(3):220-224.
15. Dapena Díaz J, Díaz de Heredia Rubio C, Bastida Vila P, Llord Sales A, Elorza Álvarez I, Olivé Oliveras T. Síndrome hemofagocítico: expresión de diversas entidades nosológicas. *Anales de Pediatría*. 2009; 71(2):110-116.
16. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *Journal of Blood Medicine*. 2014; 69.
17. Urías M, Gozález M, Rascón A, Díaz G. Características clínicas del síndrome hemofagocítico en niños sonorenses. *Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora* 2016; 33(2).
18. Mehta R, Smith R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a review of literature. *Medical Oncology*. 2013; 30(4).
19. Naoi T, Morita M, Kawakami T, Fujimoto S. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Scrub Typhus: Systematic Review and Comparison between Pediatric and Adult Cases. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2018; 3(1):19.
20. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2018; 13(1):27-49.
21. Degar B. Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2015; 29(5):903-913.
22. Janka G, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes—An update. *Blood Reviews*. 2014; 28(4):135-142.
23. Zhang L, Zhou J, Sokol L. Hereditary and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cancer Control*. 2014; 21(4):301-312.

24. Chandrakasan S, Filipovich A. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Advances in Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *The Journal of Pediatrics*. 2013; 163(5):1253-1259.
25. Muduli J, Mitra M, Ray S. A retrospective longitudinal study on the effect of ultra short course of steroid therapy on clinical and hematologic parameters of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2019; 6(4):1664.
26. Janka G. Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annual Review of Medicine*. 2012; 63(1):233-246.
27. Gómez Toscano V. Síndrome hemofagocítico en niños: Revisión de los últimos 8 años en un hospital de tercer nivel. Tesis de Especialidad. Universidad Nacional Autónoma de México; 2013.
28. Morales-Ferrer G, Durán-Padilla M, Córdova-Ramírez S. Síndrome hemofagocítico reactivo. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2002; 65(4): 207-212.
29. Roupael NG, Talati Nj, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7:814-22.
30. Fernández-Delgado R, Mares FJ, Donat J. Síndrome de activación macrofágica. *Anales de Pediatría (Barcelona)* 2005; 62(4):365-369.

## 14. Anexos

### 14.1. Anexo 1: Lista de variables

Nombre	Definición operacional	Tipo de variable	Categorías
Sexo	Está determinado en el expediente de acuerdo a las características biológicas que caracterizan a la especie humana en hombres y mujeres	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino/ Masculino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, registrado en el expediente	Cuantitativa Numérica Continua	Años
Fiebre	Presencia o no de fiebre en el paciente al momento del diagnóstico en las hojas de enfermería	Cualitativa Nominal dicotómica	Si/No
Hepatomegalía	Presencia o no de hepatomegalia en el paciente al momento del diagnóstico en las notas de evolución	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Esplenomegalía	Presencia o no de esplenomegalia en el paciente al momento del diagnóstico en las notas de evolución	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Adenomegalías	Presencia o no de adenomegalias en el paciente al momento del diagnóstico en las notas de evolución	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Ictericia	Presencia o no de ictericia en el paciente al momento del diagnóstico en las notas de evolución	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Hemorragia	Presencia o no de sangrado en el paciente al momento del diagnóstico las notas de evolución	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Anemia	Presencia o no de anemia moderada a severa en el paciente al momento del diagnóstico en resultados de laboratorio	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Trombocitopenía	Presencia o no de trombocitopenia en el paciente al momento del diagnóstico en resultados de laboratorio	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Hipertrigliceridemia	Presencia o no de hipertrigliceridemia en el paciente al momento del diagnóstico en resultados de laboratorio	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Antibiótico	Administración o no de	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No

	antibiótico en el paciente al momento del tratamiento en hojas de indicaciones		
Esteroides	Administración o no de esteroide en el paciente al momento del tratamiento en hojas de indicaciones	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Etoposido	Administración o no de Etóposido en el paciente al momento del tratamiento en hojas de indicaciones	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si/No
Desenlace	Evolución del paciente al momento de la revisión del expediente en notas de evolución	Cualitativa Nominal	Recuperación Incidencia Muerte



## 14.2. Anexo 2: Definiciones conceptuales

- Hallazgos clínicos compatibles con síndrome hemofagocítico.

Manifestación clínica	Definición operacional
Fiebre	Elevación anormal de la temperatura por arriba de 38°C, debida a enfermedad. Está causada por un desequilibrio entre la eliminación y la producción de calor.
Hepatomegalia	Aumento de tamaño del hígado que suele deberse a una enfermedad del mismo. Se diagnostica por percusión y palpación en el curso de la exploración física: el hígado se palpa fácilmente por debajo de la costilla y muestra una respuesta dolorosa a la palpación. La hepatomegalia puede deberse a hepatitis o alguna otra infección, infiltración grasa, obstrucción biliar o neoplasia.
Esplenomegalia	Aumento de tamaño del bazo asociado a hemorragias gástricas, Esplenomegalia anemia, procesos infecciosos, hipertensión portal y cirrosis hepática.
Linfadenopatía	Aumento de tamaño de un gangliolinfático. Puede ser dolorosa o no, móvil o fija a planos profundos, blanda o dura. Dependiendo de las características descritas, la localización y el tiempo de duración se orienta la etiología.
Ictericia	Coloración amarillenta de la piel, mucosas y conjuntivas causada por cifras de bilirrubina en sangre superiores a las normales. Los enfermos pueden presentar náuseas, vómitos, dolor abdominal y color oscuro en la orina. Constituye un síntoma de muchos trastornos, como enfermedad hepática, obstrucción biliar y anemias hemolíticas. Los recién nacidos suelen desarrollar ictericia fisiológica, que desaparece a los pocos días. Los síndromes de Crigler Najjar y Gilbert son procesos poco frecuentes que también producen ictericia. Los procedimientos diagnósticos útiles comprenden la valoración clínica de los signos y síntomas, pruebas de función hepática, técnicas para visualización directa o indirecta, como rayos X, tomografía axial computarizada, ultrasonido, endoscopia, cirugía exploradora y biopsia.
Hemorragia	Pérdida de sangre de los vasos sanguíneos. La sangre puede fluir externamente a través de un orificio o una rotura en la piel o internamente hacia una cavidad, un órgano o al espacio intersticial.

- Resultados de laboratorio

<b>Resultados de laboratorio</b>	<b>Definición operacional</b>
Trombocitopenia	Situación hematológica anormal en que el número de plaquetas está disminuido, debido a destrucción en la médula ósea por ciertas enfermedades neoplásicas o por respuesta inmunológica a un medicamento. La disminución puede afectar a la producción de plaquetas, a su vida media, o bien haber aumento del gasto de las mismas asociado a Hipertrigliceridemia Es la causa más frecuente de trastornos hemorrágicos. La hemorragia se origina generalmente en pequeños capilares. El tratamiento requiere un diagnóstico previo lo más específico posible. Debe suspenderse la ingesta de todo tipo de fármacos, ya que algunos de ellos pueden provocar el trastorno. Pueden administrarse corticoides y suelen ser necesarias las transfusiones.
Anemia	Trastorno que se caracteriza por la disminución de la hemoglobina sanguínea hasta concentraciones inferiores a los límites normales. Según la clasificación fisiopatológica, la anemia es la consecuencia de tres procesos fundamentales: disminución de la producción de hemoglobina o de hematíes, aumento de la destrucción de hematíes o pérdida de sangre. En otros sistemas de clasificación morfológica diferentes, se describe la anemia de acuerdo con el contenido de hemoglobina de los hematíes (normocrómica o hipocrómica) y por las diferencias de tamaño de éstos (macrocítica, normocítica o microcítica).
Hipertrigliceridemia	Incremento de los triglicéridos en sangre

- Tratamiento del síndrome hemofagocítico

<b>Tratamiento</b>	<b>Definición operacional</b>
Inmunoglobulina intravenosa	Solución estéril de globulinas utilizadas como agente inmunizante pasivo, que se obtiene de sangre humana adulta.
Antibióticos	Sustancias antimicrobianas obtenidas por cultivo de un microorganismo o producidas semisintéticamente, que se utilizan en el tratamiento de las infecciones.
Esteroides	Pertencientes a un numeroso grupo de sustancias hormonales con una estructura química básica similar, producidas principalmente en la corteza suprarrenal y las gónadas.
Etopósido	Agente quimioterapéutico empleado sobre todo en diversos padecimientos oncológicos, conocido también como VP 16.

- Desenlace del síndrome hemofagocítico

<b>Desenlace</b>	<b>Definición operacional</b>
Recuperación	Estado de salud y funcionalidad posterior a enfermedad.
Recurrencia	Estado de recaída posterior a uno inicial de enfermedad seguido de recuperación.
Muerte	Interrupción de la vida indicada por la ausencia de latido cardiaco y de respiración.

### 14.3. Anexo 3: Formato

Sexo: F/M

Edad: \_\_\_\_\_ años

Antecedente familiar: Si/ No

#### **CUADRO CLÍNICO:**

Fiebre: Sí/No

No. de días \_\_\_\_\_

Hepatomegalia: Sí/No

Esplenomegalia: Sí/No

#### **LABORATORIO:**

Hemoglobina <9 g/L (Menor de 4 semanas <120 g/L): Sí/No

Plaquetas < 100.000 mm<sup>3</sup>: Sí/No

Neutrófilos < 1000 mm<sup>3</sup>: Sí/No

Triglicéridos en ayunas ≥ 3 mmol/L: Sí/No

Fibrinógeno <1.5 g/L: Sí/No

Ferritina >500 µg/L: Sí/No

sCD25 ≥ 2400 U/MI: Sí/No

Tiempos de coagulación prolongados: Si/No

Descenso o ausencia de actividad citotóxica NK: Sí/No

Hemofagocitosis en médula ósea: Sí/No

Hemofagocitosis en LCR: Sí/No

Hemofagocitosis ganglioslinfático: Sí/No

#### **AGENTE ETIOLÓGICO:**

##### **Primario:**

Familiar: Sí/No

Síndrome de inmunodeficiencia hereditaria: Sí/No

##### **Secundario:**

Infeccioso: Sí/No

Agente: \_\_\_\_\_

Oncológico: Sí/No

Neoplasia: \_\_\_\_\_

Autoinmune: Sí/No

Enfermedad: \_\_\_\_\_

#### **TRATAMIENTO:**

Inmunoglobulina intravenosa: Sí/No

Antibióticos: Sí/No

Esteroides sistémicos: Sí/No

Etopósido: Sí/No

Ciclosporina: Sí/No

#### **EVOLUCIÓN:**

Vivo en tratamiento: Sí/No

Vivo en vigilancia: Sí/No

Vivo en abandono: Sí/No

Muerte: Sí/No

#### 14.4. Anexo 4: Rango intercuartílico

Edad	Masculino	Femenino	fTotal	fr	%fr	F
0 a 1	11	7	18	0,439	43,902	18
1 a 2	2	1	3	0,073	7,317	21
2 a 3	3	1	4	0,098	9,756	25
3 a 4	0	1	1	0,024	2,439	26
4 a 5	1	2	3	0,073	7,317	29
5 a 6	1	0	1	0,024	2,439	30
6 a 7	1	0	1	0,024	2,439	31
7 a 8	0	0	0	0	0,000	31
8 a 9	3	1	4	0,098	9,756	35
9 a 10	1	0	1	0,024	2,439	36
10 a 11	1	0	1	0,024	2,439	37
11 a 12	1	0	1	0,024	2,439	38
12 a 13	3	0	3	0,073	7,317	41
13 a 14	0	0	0	0	0,000	41
14 a 15	0	0	0	0	0,000	41
				1	100	
			N	41		
			Q1 (Edad)	0-1	Ri (Edad)	5-6
			Q2 (Edad)	1-2		
			Q3 (Edad)	6-7		