



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

"ESTUDIO DESCRIPTIVO DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA
CRÓNICA REPORTADOS EN LA LITERATURA".

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD EN
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA

P R E S E N T A :

DR. ARISTOTELES ALVAREZ CARDONA

TUTOR DE TESIS: DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA
TUTOR METODOLÓGICO: DR. ALEJANDRO G. GONZALEZ GARAY



MÉXICO, D. F.


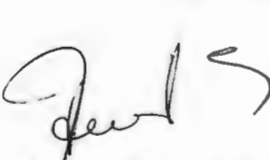
2010

**“ESTUDIO DESCRIPTIVO DE SINDROME HEMOFAGOCITICO EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRONICA
REPORTADOS EN LA LITERATURA”**



**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD
EN ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA**



**DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA
TUTOR DE TESIS**

**DR. ALEJANDRO G. GONZALEZ GARAY
ASESOR METODOLOGICO**

INDICE	
CONTENIDO	PAGINA
RESUMEN	4
INTRODUCCION	7
PREGUNTAS DE INVESTIGACION	9
OBJETIVOS	9
JUSTIFICACION	10
MATERIALES Y METODOS	10
ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	11
RESULTADOS	13
DISCUSION Y CONCLUSIONES	15
REFERENCIAS	17
ANEXOS	20

"ESTUDIO DESCRIPTIVO DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA REPORTADOS EN LA LITERATURA".

RESUMEN.

La Enfermedad Granulomatosa Crónica es un defecto de fagocitosis que se presenta en 1 de cada 200,000 nacimientos vivos y se caracteriza por susceptibilidad a infecciones graves y recurrentes.

La Hemofagocitosis Linfohistiocítica o Síndrome Hemofagocítico secundarios a infección son una complicación rara que se presenta en 0,36 por cada 100,000 individuos pero potencialmente fatal (Mortalidad de 60%) que se puede presentar en los pacientes con EGC complicando su evolución, a pesar de los reportes en la literatura no se conoce de forma íntegra las características clínicas, las alteraciones de laboratorio y la evolución de éstos pacientes, lo cual ha llevado que se administren tratamientos a conveniencia.

Por lo anterior surge la necesidad de realizar una revisión sistemática de estudios observacionales para conocer dichos factores para así generar nuevos programas de detección y tratamiento de esta patología para realizar diagnósticos oportunos, establecer tratamiento tempranos, con lo que se reduciría los costos de atención hospitalaria y mejoraría la calidad de vida de nuestros pacientes.

Objetivos

Conocer el curso clínico de HLH en pacientes con EGC de cualquier edad reportados en la literatura a nivel mundial.

Conocer la tasa de incidencia de HLH en pacientes con EGC de cualquier edad reportados.

Conocer las características y el curso clínicas más frecuentes de HLH en pacientes con EGC reportados.

Observar las alteraciones de laboratorio más frecuentes en pacientes con EGC y HLH.

Identificar los gérmenes más frecuentes en pacientes con EGC y HLH.

Analizar el tratamiento de HLH en pacientes con EGC.

Estrategia de búsqueda

En una primera etapa se buscaron documentos relacionados con el tema, en la base de datos PubMed. Se utilizó la siguiente terminología:

"Granulomatous Disease, Chronic"[Mesh]

"Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh]

Hemophagocytic syndrome

En una segunda etapa se efectuaron búsquedas en las bases de datos EMBASE, LILACS y Cochrane. Adicionalmente se revisaron las referencias de los artículos obtenidos.

Criterios de inclusión de estudios

Caso clínico, serie de casos, transversales, casos y controles, cohorte y ensayos clínicos hasta el 2010.

Tipos de participantes

Pacientes humanos de cualquier sexo, de cualquier edad, con diagnóstico de EGC y HLH.

Criterios de Exclusión de los estudios

Se excluyeron de la revisión aquellos estudios en los cuales se descartó la patología de interés.

Selección de Artículos.

Dos revisores de manera independiente analizaron los resúmenes de los artículos, incluyendo solo aquellos que reportaban pacientes con EGC y HLH, para el diagnóstico de EGC se debía contar con pruebas alteradas de producción de radicales libres y/o la mutación específica y para diagnóstico de HLH se tomaron en cuenta los criterios del 2004 [Henter 2006] y que los estudios reportaran al menos: tasa de incidencia o características clínicas o alteraciones de laboratorio o tratamiento administrado o evolución clínica de los pacientes.

Clasificación de la evidencia de los artículos

Se clasificaron los artículos de acuerdo a la escala de evaluación del nivel de evidencia y recomendación clínica de la Universidad de Oxford del grupo MBE (Anexo 1).

Resultados

Se identificaron 22 artículos de los cuales 18 no fueron relevantes, se encontraron 4 artículos que reportan pacientes con EGC y HLH (1 serie de casos y 3 reportes de caso), en ninguno de los estudios incluidos se reporta de forma específica la tasa de incidencia de HLH en pacientes con EGC, ya que solo se reportan casos aislados de patología prevalente en nuestro medio.

Los signos de los pacientes con EGC y HLH reportados en los cuatro estudios son: hepatoesplenomegalia, petequias, consolidación pulmonar, nódulos cutáneos, linfadenopatía cervical y ascitis.

Los síntomas de más frecuentes son: fiebre, dolor abdominal, sangrado transvaginal, descarga vaginal y Disnea, otros hallazgos clínicos incluyeron microabscesos esplénicos, aborto espontáneo, émbolos sépticos pulmonares y consolidaciones pulmonares bilaterales.

Las alteraciones de laboratorio más frecuentes son: pancitopenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemofagocitosis en médula ósea, hemofagocitosis esplénica, hepática y en ganglios linfáticos, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, amastigotes en médula ósea, elevación de enzimas hepáticas, coagulopatía y elevación de PCR.

Los gémenes más frecuentes son: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Leishmania*.

El tratamiento HLH 2004 (dexametasona, etoposido y ciclosporina) se administró a un paciente con EGC que evolucionó a disfunción multiorgánica y muerte.

Se utilizó inmunoglobulina intravenosa en dos pacientes que sobrevivieron y permencieron asintomáticos en el seguimiento.

Se utilizó la combinación de prednisolona y ciclosporina en una paciente que sobrevivió.

En dos pacientes no se usó tratamiento específico para HLH solo para leishmaniasis visceral con evolución a muerte en un paciente y con recuperación en el otro paciente.

Durante el curso clínico de los pacientes se documentó: sepsis, falla respiratoria, falla multiorgánica y coagulopatía.

Conclusiones

Se desconoce la tasa de incidencia de HLH en pacientes con EGC.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con EGC y HLH corresponden a las de un proceso infeccioso sistémico grave y a la progresión de HLH.

El tratamiento antibiótico acompañado de tratamiento inmunomodulador a base de esteroides sistémicos, ciclosporina o GGIV puede favorecer la recuperación de los pacientes con EGC y HLH.

La presencia de HLH asociada a infección en un paciente con EGC no es un diagnóstico común en la práctica hospitalaria.

En el abordaje de un paciente con EGC e infección sistémica grave con las mínimas manifestaciones se debe sospechar HLH para iniciar tratamiento oportuno ya que implica una mortalidad elevada (33%).

La presencia de sepsis por *B cepacea* o Leishmaniasis visceral en un paciente con EGC debe alertar sobre esta posibilidad de HLH aún en ausencia de hemofagocitosis en el examen de médula ósea.

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA, REVISIÓN SISTEMATIZADA DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES.

INTRODUCCION

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una deficiencia de fagocitosis que se presenta en 1 por cada 200,000 nacidos vivos al año; es producida por alteraciones genéticas que codifican para las subunidades de la enzima nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato-oxidasa (NADPH oxidasa). La forma de herencia puede ser ligada al X (>60%) o autosómica recesiva (30-40%) [Wintergerst 2008]

La NADPH oxidasa es responsable de la producción de ion superóxido en los fagocitos activados (estallido respiratorio), en la EGC la NADPH oxidasa no es funcional y los neutrófilos de éstos pacientes son incapaces de destruir a los patógenos fagocitados.[Van den Berg 2009]

Estos pacientes son especialmente susceptibles a infecciones graves (1 a 2 por año) especialmente por estafilococos, hongos y algunas bacterias gram negativas; las manifestaciones clínicas de la enfermedad son: infecciones graves recurrentes especialmente neumonías, linfadenitis, abscesos superficiales o profundos, osteomielitis, sepsis y formación de granulomas, como se muestra en el cuadro 1. [Van den Berg 2009, Segal 1998, Winkelsten 2000]

Cuadro 1. Frecuencia de infecciones por sitio anatómico en pacientes con EGC

Tipo de infección	EEUU (n=368) %	Japón (n=221) %	Iran (n=41) %	Alemania (n=39)%	México (n=23) %	Unión Europea (n= 429)%
Neumonía	79	88	65	67	56	66
Abscesos	68	77	53	41	69	53
Linfadenitis	53	85	75	72	–	50
Osteomielitis	25	22	21	15	26	13
Sepsis	18	28	–	23	21	20

Tomado de Alvarez-Cardona 2009

La evolución clínica de los pacientes con EGC es afectada por el número, gravedad y cronicidad de los procesos infecciosos que padecen y que pueden condicionar daño pulmonar crónico (10%), formación de granulomas (43%), obstrucción de vísceras huecas (43%), colitis inflamatoria (13%), linfadenitis crónica (82%) y finalmente un estado de inflamación sistémica crónica que puede favorecer el desarrollo de síndrome Hemofagocítico secundario. [Martín 2009, Liese 2000]

El síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) se ha dividido en primaria (genéticamente determinada) y secundaria; el síndrome hemofagocítico secundario descrito inicialmente por Scott 1939 se asocia generalmente a episodios infecciosos por patógenos (Ej. *Burkholderia cepacea* y *Leishmania*) y que ocurren en infantes o pacientes con enfermedades autoinmunes [Fisman 2000, Filipovich 2006, Castillo 2009]

El síndrome hemofagocítico secundario es una complicación rara (0.36 por 100,000 individuos) pero potencialmente fatal (60% de mortalidad) de los procesos infecciosos de pacientes pediátricos, especialmente en aquellos con alteraciones del sistema inmune o estados inflamatorios crónicos. [Castillo 2009]

Los criterios diagnósticos para Linfohistiocitosis hemofagocítica propuestos por la Sociedad de Histiocitosis son los siguientes:

Cuadro 2. Criterios Diagnósticos de HLH. 2004

1. Diagnóstico molecular consistente con HLH

2. Cinco o más de los siguientes criterios:

- a) Fiebre
- b) Esplenomegalia
- c) Citopenias (dos o más líneas celulares)
Hemoglobina < 9g/L
Plaquetopenia < 100,000/dl
Neutropenia < 1000/dl
- d) Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
Triglicéridos > 265mg/dl
Fibrinógeno < 1.5g/L
- e) Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos, líquido cefalorraquídeo. Ausencia de malignidad
- f) Ausencia o disminución de actividad de Linfocitos NK
- g) Ferritina elevada >500mcg/L
- h) Niveles elevados de CD25 soluble

El diagnóstico de HLH se hace con uno de los criterios descritos (1 o 2)

Tomado de Henter 2006.

El desarrollo de HLH parece estar relacionado con la presencia de altos niveles de citocinas inflamatorias en pacientes con infecciones severas o estados inflamatorios crónicos, todo secundario a la activación masiva de linfocitos T, macrófagos y monocitos. [Castillo 2009]

La evolución clínica de los pacientes con HLH depende del diagnóstico temprano, el tratamiento y la atención de paciente críticamente enfermo que puede evolucionar a coagulopatía, pancitopenia, falla respiratoria, disfunción multiorgánica y si no se establece un tratamiento adecuado puede evolucionar a muerte, como es el caso de los pacientes con HLH primaria que tienen una media de supervivencia menor a 2 meses si no son tratados. [Henter 2004]

El protocolo de tratamiento aceptado actualmente para estos pacientes (HLH-2004) se basa en el uso de: dexametasona, etoposido y ciclosporina A. [Henter 2004]

PREGUNTAS DE INVESTIGACION.

1. ¿Cuál es la tasa de incidencia de HLH en pacientes de cualquier edad con EGC reportados en la literatura a nivel mundial hasta el 2010?
2. ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes de HLH en pacientes con EGC de cualquier edad reportados en la literatura a nivel mundial hasta el 2010?
3. ¿Cuáles son las alteraciones de laboratorio más frecuentes en pacientes con EGC y HLH de cualquier edad reportados en la literatura a nivel mundial hasta el 2010?
4. ¿Cuáles son los gérmenes más frecuentes en pacientes con EGC y HLH de cualquier edad reportados en la literatura a nivel mundial hasta el 2010?
5. ¿Cuál es el tratamiento de HLH en pacientes con EGC de cualquier edad reportados en la literatura a nivel mundial hasta el 2010?
6. ¿Cuál es el curso clínico de los pacientes con EGC y HLH de cualquier edad reportados en la literatura a nivel mundial hasta el 2010?

OBJETIVO GENERAL.

Conocer el curso clínico de HLH en pacientes con EGC de cualquier edad reportados en la literatura a nivel mundial hasta el 2010

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Conocer la tasa de incidencia de HLH en pacientes con EGC de cualquier edad reportados en la literatura a nivel mundial.
2. Conocer las características clínicas más frecuentes de HLH en pacientes con EGC de cualquier edad reportados en la literatura.
3. Observar las alteraciones de laboratorio más frecuentes en pacientes con EGC y HLH de cualquier edad.
4. Identificar los gérmenes más frecuentes en pacientes con EGC y HLH de cualquier edad.
5. Analizar el tratamiento de HLH en pacientes con EGC de cualquier edad hasta el 2010

JUSTIFICACION

La EGC es una deficiencia de fagocitosis que se presenta en uno de cada 200,000 nacimientos vivos y que es producida por defectos en el estallido respiratorio de los fagocitos, lo que condiciona susceptibilidad a infecciones graves e inflamación crónica.

La HLH asociada a infección es un padecimiento raro (0.36 por cada 100,000 individuos) pero potencialmente fatal debido al curso clínico con el que evoluciona dicha patología principalmente en población pediátrica (mortalidad de 60%).

Los pacientes con EGC son susceptibles a infecciones graves y recurrentes (1 a 2 por año) lo cual hace sospechar que implica un mayor riesgo para presentar HLH secundaria y por lo tanto una mayor morbilidad en dicha población.

Cuando la HLH se presenta en pacientes con EGC incrementa su morbilidad debido a que el tratamiento de elección es el uso de inmunosupresores de forma intensa, sin embargo estos agraban el estado inmunitario del paciente favoreciendo mayor frecuencia de complicaciones.

El Instituto Nacional de Pediatría se ha consolidado como centro de referencia para la atención de pacientes con EGC y durante su tratamiento no es infrecuente que presenten infecciones graves favoreciendo con esto la presencia de HLH; sin embargo a pesar de los reportes en la literatura no se conoce de forma íntegra las características clínicas, las alteraciones de laboratorio y la evolución de éstos pacientes, lo cual ha llevado que se administren tratamientos a conveniencia.

Por todo lo anterior, surge la necesidad de realizar una revisión sistemática para conocer dichos factores para así generar nuevos programas de detección y tratamiento de esta patología para realizar diagnósticos oportunos, establecer tratamiento tempranos, con lo que se reduciría los costos de atención hospitalaria y mejoraría la calidad de vida de nuestros pacientes.

LECTORES OBJETIVO

El presente estudio está dirigido a: médicos pediatras, inmunólogos clínicos, infectólogos y personal de salud encargados del cuidado y atención de los pacientes con EGC.

MATERIALES Y METODOS

Criterios de inclusión de estudios

Caso clínico, serie de casos, transversales, casos y controles, cohorte y ensayos clínicos hasta el 2010.

Tipos de participantes

Pacientes humanos de cualquier sexo, de cualquier edad, con diagnóstico de EGC y HLH.

Criterios de Exclusión de los estudios

Se excluyeron de la revisión aquellos estudios en los cuales se descartó la patología de interés.

Estrategia de búsqueda

En una primera etapa se buscaron documentos relacionados con el tema, en la base de datos PubMed. Se utilizó la siguiente terminología:

"Granulomatous Disease, Chronic"[Mesh]

"Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh]

Hemophagocytic syndrome

Los resultados de esta búsqueda solo fueron cuatro y se analizaron para el presente estudio.

Búsqueda	Resultado obtenido
("Granulomatous Disease, Chronic"[Mesh] OR "granulomatous"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "chronic"[All Fields] OR "chronic granulomatosis disease"[All Fields] OR "chronic"[All Fields] AND "granulomatous"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) AND ("Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh] OR "lymphohistiocytosis"[All Fields] AND "hemophagocytic"[All Fields] OR "hemophagocytic lymphohistiocytosis"[All Fields] OR "hemophagocytic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields] OR "hemophagocytic syndrome"[All Fields])	4

El algoritmo de búsqueda fue el siguiente:

1. "Granulomatous Disease, Chronic"[Mesh]
2. "chronic granulomatosis disease"[All Fields]
3. "granulomatous"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]
4. "Granulomatous Disease, Chronic"[Mesh] OR "chronic granulomatosis disease"[All Fields] OR "granulomatous"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]
5. "Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh]
6. "hemophagocytic lymphohistiocytosis"[All Fields]
7. "lymphohistiocytosis"[All Fields] AND "hemophagocytic"[All Fields]
8. "Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh] OR "hemophagocytic lymphohistiocytosis"[All Fields] OR "lymphohistiocytosis"[All Fields] AND "hemophagocytic"[All Fields]
9. "hemophagocytic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]
10. "hemophagocytic syndrome"[All Fields]
11. "hemophagocytic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields] OR "hemophagocytic syndrome"[All Fields]

12. "Granulomatous Disease, Chronic"[Mesh] OR "chronic granulomatosis disease"[All Fields] OR "granulomatous"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "chronic"[All Fields] AND "Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh] OR "hemophagocytic lymphohistiocytosis"[All Fields] OR "lymphohistiocytosis"[All Fields] AND "hemophagocytic"[All Fields] AND "hemophagocytic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields] OR "hemophagocytic syndrome"[All Fields]

En una segunda etapa se efectuaron búsquedas en las bases de datos EMBASE, LILACS y Cochrane, solamente en la primera se obtuvieron 18 resultados de los cuales 17 de ellos no fueron específicos para el presente estudio.

Adicionalmente se revisaron las referencias de los artículos obtenidos.

Selección de artículos.

Dos revisores de manera independiente analizaron los resúmenes de los artículos, incluyendo solo aquellos que reportaban pacientes con EGC y HLH, para el diagnóstico de EGC se debía contar con pruebas alteradas de producción de radicales libres y/o la mutación específica y para diagnóstico de HLH se tomaron en cuenta los criterios del 2004 [Henter 2006] y que los estudios reportaran al menos: tasa de incidencia o características clínicas o alteraciones de laboratorio o tratamiento administrado o evolución clínica de los pacientes.

Se identificaron 4 artículos con reporte de pacientes con EGC y HLH [Hisano 2007, Sirinavin 2004, Van Montfrans 2009, Martín 2009].

Artículos excluidos: Nagler A. 2009, Titman P 2008, Oliveira 2008, Petrovic 2009, Dvorak 2008, Fahnehjelm 2007, Ringden 2007, Elhasid 2007, Notarangelo 2006, Lim 2004, Spigelman 2006, Inoue 2006, Davies 2006, Notarangelo 2004, Matthes-Martin 2003, Horwitz 2000. Estos estudios no se incluyeron por que incluían: revisiones narrativas sobre inmunodeficiencias primarias, clasificación de las inmunodeficiencias primarias, trasplante de células hematopoyéticas para inmunodeficiencias primarias y métodos diagnósticos, pero ninguno incluía las dos patologías asociadas de interés.

Clasificación de la evidencia de los artículos

Se clasificaron los artículos de acuerdo a la escala de evaluación del nivel de evidencia y recomendación clínica de la Universidad de Oxford del grupo MBE (Anexo 1).

RESULTADOS.

Los resultados de los 4 artículos incluidos en el estudio (Anexo 2) fueron:

1. La frecuencia de presentación de HLH en EGC a nivel mundial.

En ninguno de los estudios incluidos se reporta de forma específica la tasa de incidencia de HLH en pacientes con EGC, ya que solo se reportan casos aislados encontrando un total de 6 casos.

2. Características clínicas más frecuentes de los pacientes con HLH y EGC

Los signos de los pacientes con EGC y HLH reportados en los cuatro estudios son:

Hepato-esplenomegalia en 100% (6/6), Petequias 16% (1/6), Consolidación pulmonar 30% (2/6), Nódulos cutáneos 16% (1/6), Linfadenopatía cervical 16% (1/6) y Ascitis 16% (1/6). [Sirinavin 2004, Hisano 2007, Van Montfrans 2009, Martín 2009] | 4 |

Los síntomas de los pacientes con EGC y HLH reportados en los cuatro estudios son:

Fiebre sin especificar en el 100% (6/6) de los pacientes, fiebre >39°C en 33% (2/6), dolor abdominal en 33% (2/6), sangrado transvaginal 16% (1/6), descarga vaginal 16% (1/6) y Disnea 16% (1/6). [Sirinavin 2004, Hisano 2007, Van Montfrans 2009, Martín 2009] | 4 |

Otros hallazgos clínicos incluyen: Microabscesos esplénicos 16% (1/6), Aborto espontáneo 16% (1/6), Embolos sépticos pulmonares 16% (1/6) y consolidaciones pulmonares bilaterales 16% (1/6). [Sirinavin 2004, Hisano 2007, Van Montfrans 2009, Martín 2009] | 4 |

Cuadro 4. Características Clínicas más frecuentes de los pacientes con HLH y EGC.

Característica Clínica	Autor	Frecuencia	%
Hepato-Esplenomegalia	Sirinavin	1/1	100%
	Hisano	1/1	100%
	Van Montfrans	1/1	100%
	Martín	3/3	100%
Consolidación pulmonar	Sirinavin	1/1	100%
	Van Montfrans	1/1	100%
Petequias	Martín	1/3	30%
Nódulos cutáneos	Sirinavin	1/1	100%
Linfadenopatía cervical	Martín	1/3	30%
Ascitis	Van Montfrans	1/1	100%
Fiebre	Sirinavin	1/1	100%
	Hisano	1/1	100%
	Van Montfrans	1/1	100%
	Martín	3/3	100%
Dolor abdominal	Hisano	1/1	100%
	Martín	1/3	30%

3. Las alteraciones de laboratorio más frecuentes de los pacientes con EGC y HLH reportados.

Citopenias 100% (6/6) de los pacientes de las cuales se reportan: Pancitopenia 50% (3/6), Anemia <9gr/L 50% (3/6), Trombocitopenia 16% (1/6) y Leucopenia 16% (1/6). [Sirinavin 2004, Hisano 2007, Van Montfrans 2009, Martín 2009] | 4 |

Hemofagocitosis en médula ósea 83% (5/6), Hemofagocitosis esplénica, hepática o en ganglios linfáticos 16% (1/6). [Sirinavin 2004, Hisano 2007, Van Montfrans 2009, Martín 2009] | 4 |

Otras alteraciones de laboratorio son: Hipertrigliceridemia 66% (4/6), Hiperferritinemia 66% (4/6), Amastigotes en médula ósea 50% (3/6), Elevación de enzimas hepáticas 50% (3/6), Coagulopatía 50% (3/6), Elevación de PCR 50% (3/6), Elevación de sIL-2R 33% (2/6), Serología positiva para *Leishmania* 50% (3/6), Elevación de VSG 33% (2/6), Colestasis 16% (1/6), Bandemia 16% (1/6), [Sirinavin 2004, Hisano 2007, Van Montfrans 2009, Martín 2009] | 4 |

Cuadro 5. Características de laboratorio más frecuentes de los pacientes con HLH y EGC.

Característica de Laboratorio	Autor	Frecuencia	%
Citopenias	Sirinavin	1/1	100%
	Hisano	1/1	100%
	Van Montfrans	1/1	100%
	Martín	3/3	100%
Pancitopenia	Martín	3/3	100%
Anemia < 9gr/L	Sirinavin	1/1	100%
	Van Montfrans	1/1	100%
Trombocitopenia	Sirinavin	1/1	100%
Leucopenia	Hisano	1/1	100%
Hipertrigliceridemia	Sirinavin	1/1	100%
	Van Montfrans	1/1	100%
	Martín	2/3	60%
Hiperferritinemia	Hisano	1/1	100%
	Van Montfrans	1/1	100%
	Martín	2/3	60%
Elevación de AST/ALT	Sirinavin	1/1	100%
	Hisano	1/1	100%
Coagulopatía	Hisano	1/1	100%
	Van Montfrans	1/1	100%
	Martín	1/3	30%
PCR elevada	Hisano	1/1	100%
	Van Montfrans	1/1	100%
	Martín	1/3	30%
VSG elevada	Van Montfrans	1/1	100%
	Martín	1/3	30%
Elevación sIL-2R	Hisano	1/1	100%
	Van Montfrans	1/1	100%
Hemofagocitosis-médula ósea	Sirinavin	1/1	100%
	Hisano	1/1	100%
	Martín	3/3	100%
Hemofagocitosis esplénica	Van Montfrans	1/1	100%

4. Los gérmenes más frecuentes en los pacientes con EGC y HLH son:

Burkholderia cepacia se aisló en 50% de los pacientes (3/6) [Sirinavin 2004, Hisano 2007, Van Montfrans 2009] | 4 |

Stenotrophomonas maltophilia en 16% (1/6) [Van Montfrans 2009] | 4 |

Leishmania en 50% (3/6). [Martín 2009] | 4 |

Cuadro 6. Gérmenes aislados más frecuentes de los pacientes con HLH y EGC.

Microorganismo	Autor	Frecuencia	%
<i>Burkholderia cepacia</i>	Sirinavin	1/1	100%
	Hisano	1/1	100%
	Van Montfrans	1/1	100%
<i>Stenotrophomonas m.</i>	Van Montfrans	1/1	100%
<i>Leishmania</i>	Martín	3/3	100%

5. El tratamiento para HLH y el curso clínico de los pacientes con EGC reportados

El tratamiento HLH 2004 (dexametasona, etoposido y ciclosporina) se administró a un paciente con EGC ligada al X (16% del total) presentando disfunción multiorgánica y muerte al día 10 posterior a su admisión. [Van Montfrans 2009] | 4 |

Se utilizó inmunoglobulina intravenosa en 33% (2/6), en el reporte de Sirinavin 2004 el paciente con EGC ligada al X egresó al día 92 de hospitalización y continuaba asintomático hasta el día 240, la paciente del reporte de Martín 2009 con EGC autosómica recesiva egresó después de 28 días y permanecía asintomática 6 meses después. | 4 |

Se utilizó la combinación de prednisona y ciclosporina en una paciente (16%) con EGC Autosómica recesiva que egresó al día 54 de hospitalización y permanecía asintomática 2 meses después. [Hisano 2007] | 4 |

En dos pacientes no se usó tratamiento específico para HLH [Martín 2009], solo para Leishmaniasis visceral con evolución a muerte 25 días después de su ingreso en un paciente con EGC ligada al X y con recuperación en el otro paciente con EGC ligada al X y que permanece asintomático 2 años después de su egreso. | 4 |

Durante el curso clínico de los pacientes se documentó: Sepsis 50% (3/6), falla respiratoria 50% (3/6), falla multiorgánica 33% (2/6), Coagulopatía 50% (3/6) [Sirinavin 2004, Hisano 2007, Van Montfrans 2009, Martín 2009] | 4 |

Tratamiento	Número de Pacientes	%	Evolución	Autor
HLH-2004	1/1	100%	Murió	Van Molfrans.
GGIV	1/1	100%	Sobrevivió	Sirinavin
	1/3	30%	Sobrevivió	Martin
Prednisona+ciclosporina	1/1	100%	Sobrevivió	Hessano
Ninguno	1/3	30%	Sobrevivió	Martin
	1/3	30%	Murió	Martin

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Se analizaron 4 estudios de pacientes con EGC y con HLH (N = 6), pero ninguno reporta incidencia de HLH en EGC, debido a que no es una manifestación frecuente en éstos pacientes.

En base a lo reportado se observó la siguiente presentación clínica: fiebre, respuesta inflamatoria sistémica, disnea, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y sangrados, hallazgos que son frecuentes en pacientes que cursan con infecciones graves [Castillo 2009]

Es de notar que los pacientes con procesos producidos por *B. cepacea* tuvieron un cuadro clínico más agudo en comparación de los pacientes con *Leishmania* a excepción de uno de los pacientes que presentó microabscesos esplénicos (28días) [Sirinavin 2004], lo que se explica por el periodo de incubación y diseminación del parásito intracelular [Chappuis 2007]

Las alteraciones de laboratorio que se reportan en los estudios, obedecen de la misma manera que las manifestaciones clínicas a una infección sistémica grave, de manera que las más comunes fueron: 1) citopenias en todos los pacientes, con un espectro que incluye anemia, trombocitopenia, leucopenia o pancitopenia. 2) Hipertrigliceridemia 3) Hiperferritinemia 4) Elevación de enzimas hepáticas 5) Coagulopatía y 6) Elevación de PCR, éstas alteraciones no sorprenden ya que son las esperadas dentro del espectro de HLH. [Castillo 2009]

La presencia de hemofagocitosis en el examen de médula ósea estuvo presente en casi todos los casos, sin embargo se han descrito pacientes con HLH sin hemofagocitosis en médula ósea, especialmente pacientes con diagnóstico de sepsis o choque séptico, [Francois 1995, Stephan 1997] por lo anterior, debemos considerar el diagnóstico aún en la ausencia de hemofagocitosis en médula ósea, especialmente en pacientes críticamente enfermos y con manifestaciones evidentes de HLH.

La presencia de amastigotes en médula ósea y serología positiva para Leishmaniasis en 50% de los pacientes está en relación al diagnóstico de Leishmaniasis en zonas endémicas. [Martin 2009]

Los gérmenes más frecuentes aislados en los pacientes con EGC y HLH reportados fueron 3: *Burkholderia cepacea*, *Stenotrophomonas Maltophilia* y *Leishmania*.

Burkholderia cepacea se aisló en 50% de los pacientes lo que pudiera estar relacionado con factores intrínsecos al germen o el hospedero que favorecen el estado proinflamatorio y en consecuencia HLH.

En 75% de los pacientes sobrevivientes se administró tratamiento inmunomodulador, lo que nos sugiere que el uso de éstos puede tener un papel importante al limitar el proceso inflamatorio masivo y coadyuvar al tratamiento antibiótico; sin embargo en los pacientes con EGC y HLH la terapia inmunomoduladora esta limitada por la inmunodeficiencia primaria concomitante por lo que su uso intenso pudiera favorecer más morbilidad y complicaciones, por esto es importante notar que en 50% de los sobrevivientes se administró GGIV a dosis alta (>1gr/kg/dosis) lo que apoya el uso de éste medicamento en éste tipo de pacientes, especialmente teniendo en consideración que no produce inmunosupresión pero que es de gran utilidad para limitar el proceso inflamatorio-séptico.

2 pacientes fallecieron por disfunción multi orgánica, uno de ellos que recibió el protocolo HLH 2004 falleció [Van Montfrans 2009] lo que sugiere que el uso intenso de inmunomoduladores pudo favorecer el desenlace, sin embargo el paciente era portador de una sustitución heterocigota en el gen *PRF1* [Van Montfrans 2009]

El curso clínico de éstos pacientes incluye progresión de sepsis, falla respiratoria, coagulopatía y falla multiorgánica, con tasa de mortalidad de 33% por lo que el tratamiento antibiótico y de sostén acompañado de tratamiento inmunomodulador a base de esteroides sistémicos, ciclosporina o GGIV puede favorecer la recuperación de los pacientes con EGC y HLH.

La presencia de HLH asociada a infección en un paciente con EGC no es un diagnóstico común en la práctica hospitalaria, sin embargo en el abordaje de un paciente con EGC e infección con las mínimas manifestaciones de hemofagocitosis ésta se debe sospechar, así mismo la presencia de sepsis por *B cepacea* o Leishmaniasis visceral debe alertar sobre esta posibilidad ante la presencia de manifestaciones clínicas o de laboratorio aún en ausencia de hemofagocitosis en el examen de médula ósea.

Finalmente, la sospecha clínica de HLH debe ser fundamental en el diagnóstico de EGC e infección grave de manera que el inicio de tratamiento inmunomodulador no se retrase y mejore las posibilidades de supervivencia, además que resulta necesario evidenciar los factores predisponentes de éstos pacientes para el desarrollo de HLH mediante investigación básica y clínica sobre su relación.

REFERENCIAS

- Alvarez-Cardona A, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-Padilla SE. Enfermedad granulomatosa crónica. *Rev Alerg Mex* 2009;56(5):165-74.
- Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome shares common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med* 2009 (10); 387-391
- Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nature Reviews Microbiology*. 2007; 5: 873-888
- Davies E.G. Impaired immunity in children. *Current Paediatrics*. 16(1)(pp 16-28), 2006
- Dvorak C.C. Cowan M.J. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency disease. *Bone Marrow Transplantation*. 41(2)(pp 119-126), 2008
- Elhasid R. Arush M.B. Zaidman I. Leiba R. Barak A.B. Postovsky S. Et al. Safe and Efficacious Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Nonmalignant Disorders Using Partial T Cell Depletion and No Posttransplantation Graft-Versus-Host-Disease Prophylaxis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 13(3)(pp 329-338), 2007
- Fahnehjelm K.T. Tomquist A.-L. Olsson M. Winiarski J. Visual outcome and cataract development after allogeneic stem-cell transplantation in children. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 85(7)(pp 724-733), 2007
- Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr Op Allergy Clin Immunol*. 2006; 6: 410-415
- Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601-608.
- François B, Trimoreau F, Vignon P, Verger G, Gastinne H. Reactive hemophagocytic syndrome: a probably underestimated cause of thrombocytopenia in intensive care patients. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1995;14(6):514-6.
- Garcia-Paez JI, Costa SF. Risk factors associated with mortality of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review *Journal of Hospital Infection* (2008) 70, 101e108
- Henter JI, Home AC, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ped Blood Cancer* 2006;48(2):124-31.
- Hisano M, Sugawara K, Tatsuzawa O, Kitagawa M, Murashima A, Yamaguchi K. Bacteria-associated haemophagocytic syndrome and septic pulmonary embolism caused by *Burkholderia cepacia* complex in a woman with chronic granulomatous disease. *Journal of Medical Microbiology* 2007; 56: 702-705
- Horwitz M.E. Stem-cell transplantation for inherited immunodeficiency disorders. *Pediatric Clinics of North America*. 47(6)(pp 1371-1387), 2000.
- Inoue M. Okamura T. Yasui M. Sawada A. Sakata N. Koyama, et al. Increased intensity of acute graft-versus-host disease after reduced-intensity bone marrow transplantation compared to

- conventional transplantation from an HLA-matched sibling in children. *Bone Marrow Transplantation*. 37(6)(pp 601-605), 2006
- Jackson SH, Devadas S, Kwon J, Pinto LA, Williams MS. T cells Express a phagocyte-type NADPH oxidase that is activated alter T cell receptor stimulation. *Nature Immunology* 2004; 5 (8): 818-827
- Liese J, Kloos S, Jëndrossek V, Petropoulou T, Wintergerst U, Notheis G, et al "Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease". *J Pediatrics* 2000; 137 (5): 687-693
- Lim M.S. Elenitoba-Johnson K.S.J. The molecular pathology of primary immunodeficiencies. *Journal of Molecular Diagnostics*. 6(2)(pp 59-83), 2004
- Lodge, R., Diallo, T.O. & Descoteaux, A. *Leishmania donovani* lipophosphoglycan blocks NADPH oxidase assembly at the phagosome membrane. *Cell. Microbiol*. 8, 1922-1931 (2006).
- Martin A, Marques L, Soler-Palacin P, Caragol I, Hernández M, Figueras C, Español T. Visceral Leishmaniasis associated hemophagocytic syndrome in patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr infect disease J* 2009; 28(8): 753-754
- Matthes-Martin S, Lion T, Haas O.A, Frommlet F, Daxberger H, König M, Printz D. Et al. Lineage-specific chimaerism after stem cell transplantation in children following reduced intensity conditioning: Potential predictive value of NK cell chimaerism for late graft rejection. *Leukemia*. 17(10)(pp 1934-1942), 2003
- Nagler A. Recent Developments in Human Umbilical Cord Blood Transplantation in Israel. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 15(1 SUPPL.)(pp 99-103), 2009
- Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R. Primary immunodeficiency diseases: An update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 114(3)(pp 677-687), 2004
- Notarangelo L.D, Gambineri E, Badolato R. Immunodeficiencies with Autoimmune Consequences. *Advances in Immunology*. 89 (pp 321-370), 2006
- Oliveira J.B, Notarangelo L.D, Fleisher T.A. Applications of flow cytometry for the study of primary immune deficiencies. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 8(6)(pp 499-509), 2008.
- Petrovic A, Dorsey M, Miotke J, Shepherd C, Day N. transplantation for pediatric patients with primary immunodeficiency diseases at All Children's Hospital. *Immunologic Research*. 44(1-3)(pp 169-178), 2009
- Ringden O, Remberger M, Svenberg P, Svahn B.-M, Dahllof G, Gustafsson B. Et al. Fludarabine-based disease-specific conditioning or conventional myeloablative conditioning in hematopoietic stem cell transplantation for treatment of non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplantation*. 39(7)(pp 383-388), 2007
- Rittig, M.G. & Bogdan, C. *Leishmania*-host-cell interaction: complexities and alternative views. *Parasitol. Today* 16, 292-297 (2000).
- Scott R, Robb-Smith A. Histocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939;2:194-8.

- Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine* 1998; 79: 170-200
- Sirinavin S, Techasaensiri C, Pakakasama S, Vorachit M, Pornkul R, Wacharastin R. Hemophagocytic syndrome in *Burkholderia cepacia* splenic microabscesses in a child with chronic granulomatous disease. *Pediatr infect disease J* 2004; 23(9): 882-884
- Spigelman M, Pap I, Donoghue H.D. A death from Langerhans cell histiocytosis and tuberculosis in 18th Century Hungary - What palaeopathology can tell us today. *Leukemia*. 20(4)(pp 740-742), 2006
- Stéphan F, Thiolière B, Verdy E, Tulliez M. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis*. 1997 Nov;25(5):1159-64.
- Titman P, Pink E, Skucek E, O'Hanlon K, Cole T.J, Gaspar J, Et al. Cognitive and behavioral abnormalities in children after hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital immunodeficiencies. *Blood*. 112(9)(pp 3907-3913), 2008
- van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, et al. (2009) Chronic Granulomatous Disease: The European Experience. *PLoS ONE* 4(4): e5234. doi:10.1371/journal.pone.0005234
- Van Montfrans JM, Rudd E, van de Corput L, Henter JI, Nikkels P, Wulffrat N, Boelens JJ. Fatal lymphohistiocytosis in X-linked chronic granulomatous disease associated with a perforine gene variant. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(4):527-529.
- Wintergerst U, Rosenzweig SD, Abinum M, Malech HL, Holland SM, Rezai N. Phagocytes defects. In Rezai N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, Ed. *Primary Immunodeficiency Diseases*. Springer (Berlin) 2008. pp. 131-159
- Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB jr, Boyle J, Curnnute J, Gallin JI, et al. Chronic Granulomatous disease. Report in a nacional registry of 368 patients. *Medicine* 2000; 79: 155-169

ANEXOS

Anexo 1.

TABLAS DE EVALUACION DEL NIVEL DE EVIDENCIA Y RECOMENDACION CLINICA DE LA UNIVERSIDAD DE OXFORD DEL GRUPO DE MBE.

Centre for Evidence Based Medicine, Oxford

ESTUDIOS SOBRE TRATAMIENTO, PREVENCIÓN, ETIOLOGÍA Y COMPLICACIONES

Tipo de Estudio.	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, que se incluye estudios con resultados comparables y en la misma dirección.	A	1 a
ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)		1 b
Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación.		1 c
Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, que son estudios con resultados comparables y en la misma dirección.		2 a
Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento).	B	2 b
Investigación de resultados en salud.		2 c
Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.		3 a
Estudios de casos y controles individuales.		3 b
Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.	C	4
Nota: *Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D.		

ESTUDIOS SOBRE HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO.

Tipo de Estudio	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas.	A	1 a
Estudios de cohortes individuales con > 80% de seguimiento.		1 b
Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de un estudio de cohortes.		1 c
Revisión sistemática de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.	B	2 a
Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un ECA, o GPC no validadas.		2 b
Investigación de resultados en salud.		2 c
Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad.	C	4
Nota: *Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D.		

ESTUDIOS DE DIAGNOSTICO

Tipo de Estudio	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas.	A	1 a
Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico.		1 b
Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico.		1 c
Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.	B	2 a
Estudios exploratorios que, a través de p. e. una regresión logística, determinan qué factores son significativos, y que sean validados con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba), o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico, o de validación de muestras separadas.		2 b
Comparación cegada u objetiva de un espectro una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio.		3 b
Los estándares de referencia no son objetivables, cegados ó independientes. Las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes. El estudio compara pacientes con un trastorno determinado conocido con pacientes diagnosticados de otra condición.	C	4
Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales.	D	5

ANÁLISIS ECONÓMICO Y ANÁLISIS DE DECISIONES

Tipo de Estudio	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.	A	1 a
Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas; revisiones sistemáticas de la evidencia; e inclusión de análisis de análisis de sensibilidad.		1 b
Análisis en términos absolutos de riesgos y beneficios clínicos: claramente tan buenas o mejores, pero más baratas, claramente tan malas o peores pero más caras.		1 c
Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.	B	2 a
Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas; revisiones sistemáticas con evidencia limitada; estudios individuales; e inclusión de análisis de análisis de sensibilidad.		2 b
Investigación de resultados en salud.		2 c
Análisis sin medidas de coste precisas pero incluyendo un análisis de sensibilidad que incorpora variaciones clínicamente sensibles en las variables importantes.		3 b
Análisis que no incluye análisis de la sensibilidad.	C	4
Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en teorías económicas.	D	5

Autor Año de publicación	Tipo de Estudio	Características de pacientes Número de pacientes	Tipo de EGC De Mutación	Cuadro Clínico	Alteraciones de Laboratorio	Microorganismo aislado	Tratamiento para HLH	Careo Clínico	Conclusiones	Oxford
Sirinavin 2004	Reporte de caso	N=1 Masculino de 17 meses	Ligada al X NBT 4%	Fiebre de 26 días Hepato-Esplenomegalia Consolidación superior derecha Microabscesos esplénicos Nódulos cutáneos violáceos (paniculitis) Sepsis	Hb 5gr/dl Leucocitos 11,300 Bandas 36% Plaquetas 33,000 Triglicéridos 266 AST 205 ALT 113 Médula ósea: incremento en histiocitos y actividad hemofagocítica.	<i>Burkholderia cepacia</i>	Inmunoglobulina intravenosa	Sobrevivió.	La infección comunitaria por <i>B. cepacia</i> es común en FQ y EGC. El caso es inusual por la asociación de EGC, B cepacia y HLH.	4 C
Hisano 2007	Reporte de caso	N=1 Femenino 26 años	Autosómica recesiva P22 ^{del}	Fiebre de alto grado 39.5° Aborto espontáneo 7 SDG Dolor abdominal en hipogastrio Sangrado transvaginal anormal Descarga vaginal purulenta Sepsis Embolos pulmonares sépticos	Hb 9.0 Leucocitos 3680 Plaquetas 133,000 AST 151 ALT 101 Ferritina 820 ng/ml PCR 133mg/L (<3) DD 20.4 mcg/ml (<4) sIL-2R 2400 U/ml (220-530) Médula ósea: hemofagocitosis	<i>Burkholderia cepacia</i>	Prednisona 50mg/día IV en disminución progresiva y Ciclosporina A	Sobrevivió El aislamiento temprano permitió triple esquema antibiótico y posteriormente el uso de inmunomoduladores	En los pacientes con EGC el ambiente pro-inflamatorio favorece el desarrollo de HLH secundario a infección.	4 C
Van Montfrans 2009	Reporte de caso	N=1 Masculino 42 meses	Ligado al X CYBB Sustitución heterocigota p.Asp491 Asn en el gen <i>PRF1</i> (Perforina)	Fiebre de alto grado 39.8° de 10 días de evolución Respuesta inflamatoria sistémica Dianes Consolidaciones bilaterales SIADH Hepato-esplenomegalia Ascitis	Hb 4.8 PCR 169mg/L VSG 140mm/hr Ferritina 6539 mcg/L Fibrinógeno 0.7g/L (>2.0) Triglicéridos 3.2mmol/L (<2.2) sIL-2R 18,115 U/ml (200-700) Aspirado de médula: normal. Postmortem: hemofagocitosis esplénica, hepática y en ganglios linfáticos	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	HLH 2004 Dexametasona Etoposido Ciclosporina A	Falleció. Infección multibacteriana por dos microorganismos	La alteración en <i>PRF1</i> pudo ser un factor de riesgo para HLH en este paciente. La presencia de HLH puede depender de la severidad de los defectos genéticos	4 C

<p>Martin 2009</p>	<p>Serie de casos</p>	<p>N=3 1. Masculino de 18 años 2. Masculino de 15 años 3. Femenino de 9 años</p>	<p>1. Ligado al X CYBB 2. Ligado al X CYBB 3. Autosómico Recesivo NCF1</p>	<p>1. Fiebre de 3 semanas Infadenopatía cervical hepato-esplenomegalia masiva falla multiorgánica. 2. Fiebre de 2 semanas hepato-esplenomegalia masiva Falla respiratoria 3. Fiebre de una semana Dolor abdominal Petequias en tórax Hepato-esplenomegalia masivas</p>	<p>1. Pancytopenia Serología para <i>Leishmania</i> positiva Transaminasas elevadas Hipertrigliceridemia Hiperferritinemia Colestasis Coagulopatía Hipoproteinogenemia Médula ósea: Amastigotes y hemofagocitosis. 2. Pancytopenia Serología positiva para <i>Leishmania</i> Aspirado de médula: Amastigotes y hemofagocitosis. 3. Pancytopenia Trombocitopenia Elevación de PCR Elevación de VSG Hiperferritinemia Hipertrigliceridemia Serología para <i>Leishmania</i> positiva. Médula ósea: hemofagocitosis</p>	<p>1. <i>Leishmania</i> 2. <i>Leishmania</i> 3. <i>Leishmania</i></p>	<p>1. -- 2. -- 3. Inmunoglobulina intravenosa</p>	<p>1. Falleció 2. Sobrevivió Se trató con anfotericina liposomal y miltefosine oral con mejoría y remisión de HLH 3. Sobrevivió. Recibió tratamiento con anfotericina liposomal y dosis altas de IGIV</p>	<p>La LV se asocia frecuentemente a HLH. LA LV en pacientes inmunocomprometidos. El desbalance de citocinas por activación crónica de monocitos macrófagos favorece HLH. El tratamiento de LV incluye anfotericina liposomal y se ha sugerido la utilidad de IFN gamma como adyuvante. La LV es considerada un iniciador de HLH pero en EGC el riesgo parece incrementarse.</p>	<p>4 C</p>
------------------------	---------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------