



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS,
LABORATORIALES Y DE TRATAMIENTO DEL
SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO DE ETIOLOGÍA
INFECCIOSA EN UN HOSPITAL DOCENTE DEL PERÚ:
UNA SERIE DE CASOS”.

“EPIDEMIOLOGIC, CLINICAL, LABORATORY AND
TREATMENT CHARACTERISTICS OF
HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME OF INFECTIOUS
ETIOLOGY IN A TEACHING HOSPITAL IN PERU: A CASE
SERIES.”

PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OPTAR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
MEDICINA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
TROPICALES

AUTOR

MICHELL JERSON ESPINAL RAMIREZ

ASESOR

DALILA YOLINDA MARTINEZ MEDINA

LIMA – PERÚ

2024

“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS, LABORATORIALES Y DE TRATAMIENTO DEL SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO DE ETIOLOGÍA INFECCIOSA EN UN HOSPITAL DOCENTE DEL PERÚ: UNA SERIE DE CASOS”.

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	www.em-consulte.com Fuente de Internet	2%
2	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	2%
3	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	2%
4	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	2%
5	www.sefh.es Fuente de Internet	1%
6	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
7	www.actamedicacolombiana.com Fuente de Internet	1%
8	alicia.concytec.gob.pe Fuente de Internet	1%

9	www.clinicaltrialsregister.eu Fuente de Internet	1 %
10	www.ene-enfermeria.org Fuente de Internet	1 %
11	Itziar Astigarraga, Luis I. Gonzalez-Granado, Luis M. Allende, Laia Alsina. "Haemophagocytic syndromes: the importance of early diagnosis and treatment", Anales de Pediatría (English Edition), 2018 Publicación	1 %
12	renati.sunedu.gob.pe Fuente de Internet	1 %
13	www.scribd.com Fuente de Internet	1 %
14	docplayer.es Fuente de Internet	<1 %
15	repositorio.uas.edu.mx Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

Resumen

El síndrome hemofagocítico, también llamada linfocitosis hemofagocítica, es una entidad poco frecuente, infradiagnosticada y con una alta tasa de mortalidad reconocida en muchas enfermedades infecciosas y no infecciosas. Caracterizada por una activación excesiva y anormal de la respuesta inmunitaria que puede ser fatal sin un tratamiento oportuno y temprano. Generalmente es consecuencia de una etapa crítica, en algunos casos una última etapa, de la evolución de la propia enfermedad *per se* y que presenta múltiples manifestaciones clínicas y laboratoriales características de dicho síndrome. El objetivo del proyecto de investigación es describir las manifestaciones clínicas, laboratoriales y de su evolución de los pacientes con síndrome hemofagocítico en un hospital docente. Estudio de tipo descriptivo y retrospectivo con la finalidad de tener mejores datos epidemiológicos acerca de dicho síndrome, serie de casos. El análisis estadístico se realizará utilizando el software estadístico SPSS versión 24 y se describirán las variables cuantitativas con mediana y rangos intercuartiles, mientras que para las variables cualitativas se presentará frecuencias y porcentajes.

Palabras clave: síndrome hemofagocítico, infección, VIH.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico es un fenómeno poco frecuente potencialmente mortal de intensa activación inmunitaria caracterizado por fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias y el hallazgo de macrófagos activados en órganos hematopoyéticos. El síndrome está caracterizado por una profunda alteración del estado general, hepatitis, pancitopenia, hipofibrinemia e hiperferritinemia importante. Se muestra como una vía final común de déficits inmunitarios primarios, de síndromes linfoproliferativos, de ciertas infecciones, de reacciones a fármacos o de enfermedades sistémicas. Papo et al. (1) plantea que la alta tasa de mortalidad obliga a realizar un diagnóstico precoz, con búsqueda sistemática de la causa de base e instaurar un tratamiento del factor desencadenante. Jordan et al. (2) refiere que la definición del síndrome hemofagocítico no sólo es citohistológica, sino también clínica y biológica.

Los pacientes con esta patología presentan una sintomatología diversa y duración variables antes de establecer el diagnóstico final, que van de unos pocos días a varios meses (4). La fiebre, es el síntoma más característico y el primer signo de alerta, asociándose mayormente con astenia, anorexia y pérdida de peso. Al examen físico se describe hepato-esplenomegalia como signo más frecuente (5); un compromiso dérmico como la paniculitis histiocítica citofágica que es específica del síndrome hemofagocítico. En el aspecto biológico, la citopenia es un parámetro constante, siendo un hallazgo frecuente bicitopenias, en especial eritrocitos y plaquetas, y que evoluciona hacia la pancitopenia (1). También presenta coagulopatía principalmente de consumo y en etapas finales puede evolucionar una coagulación intravascular diseminada y subsecuente muerte. Entre otras

alteraciones laboratoriales es frecuente observar elevación de la enzima lactato deshidrogenasa, triglicéridos, hipertransaminasemia, hiponatremia y gran hiperferritinemia. La prueba diagnóstica más sensible es el mielograma, donde los histiocitos constituyen más del 5% de las células nucleadas a nivel medular. Daver et al. (6) indicó que la estirpe roja puede mostrarse displásica con eritroblastosis. La inmunohistoquímica mediante marcaje de macrófagos a través de CD163 facilita el diagnóstico de hemofagocitosis.

Henter y el Study Group of the Histiocyte Society (2-4) distinguen entre dos formas de síndrome hemofagocítico: las formas primarias y hereditarias, que están ligadas a vínculo familiar o esporádica, que aparecen en la infancia, y las formas secundarias del adulto, que habitualmente se asocian a tratamiento inmunosupresor, neoplásica, toxicológica, autoinmunitaria o infecciosa. Los cuadros asociados a infecciones pueden presentarse en cualquier edad y no hay variación por sexo. La incidencia de este síndrome no está definida con precisión y es del orden de 1-10 por millón y por año en niños y de 1 de cada 100.000 al año en adultos, teniendo en cuenta que su frecuencia real se encuentra subestimada (2). El anexo 01 muestra los principales agentes infecciosos asociados al desarrollo de síndrome hemofagocítico (7). Frecuentemente, estas infecciones y las enfermedades subyacentes, están intrincadas, en particular en los estados de inmunosupresión. En conclusión, las etiologías del síndrome hemofagocítico están dominadas por la tríada: infección, déficit inmunitario y neoplasias (1, 8). Donde el agente infeccioso etiológico podría actuar como un factor desencadenante sobre un contexto predispuesto, con una respuesta inmunitaria inadecuada a la infección, que provocaría la proliferación y exacerbación de las funciones de los macrófagos. Es preciso subrayar que el VIH

podría inducir un síndrome de activación macrofágica, tanto en el estadio de primoinfección como en el estadio SIDA y en el síndrome de reconstitución inmunitaria (9). Por lo cual es importante hacer un diagnóstico precoz, ya que el tratamiento antirretroviral resulta eficaz en la inactivación de la hemofagocitosis. No obstante, Brastianos et al (10) asocian de forma preferente a los agentes infecciosos intracelulares y en un contexto de inmunosupresión, incluida la de tipo iatrogénico.

En la epidemiología nacional, dicho síndrome ha sido poco documentado; la mayor parte de investigaciones ha sido en poblaciones pediátricas. Romero (14) reporta una serie de casos pediátricos, en Arequipa, donde identificó 7 pacientes que cumplían los criterios diagnósticos, con una incidencia de 1.97/10000 y con una edad promedio de 2.8 años. Dentro de las etiologías virales asociadas se encuentran el virus de Epstein Barr (11, 12), también han sido reportados en infecciones fúngicas, tales como: paracoccidiomicosis (13) con evoluciones favorables. También se reportaron casos de síndrome hemofagocítico en pacientes inmunosuprimidos por trasplante renal, cuyo agente más frecuente fue citomegalovirus (15). Además, Montenegro-Idrogo et al. (16) han reportado en Lima, una serie de casos de este síndrome asociado a histoplasmosis diseminada, cuya población en su mayoría tenía infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) estadio de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) con una mortalidad elevada.

Finalmente, debido a ser una complicación poco frecuente a nivel nacional y mundial, la identificación oportuna de los médicos tratantes es muy difícil y compleja debido a la falta de pericia y limitación de recursos de pruebas

diagnósticas, que permitan brindar un diagnóstico certero y otorgar un tratamiento precoz. Por lo expuesto, el presente proyecto de investigación tiene la finalidad de identificar las características epidemiológicas, clínicas y laboratoriales que nos obligue a sospechar en esta entidad, describir los agentes asociados, el tratamiento ofrecido a los pacientes diagnosticados con dicho síndrome. El reconocimiento de las características de esta población de estudio nos permitirá a futuro reconocer tempranamente esta entidad, hacer un diagnóstico temprano y consecuentemente manejo precoz con el fin de disminuir su morbimortalidad, en particular en los pacientes inmunosuprimidos, como los pacientes con infección con VIH/SIDA, en los cuales las causas infecciosas de fondo suele ser el desencadenante principal.

La pregunta de investigación del proyecto es: ¿Qué características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales y de tratamiento presentan los pacientes con síndrome hemofagocítico de etiología infecciosa en un hospital docente de Lima durante el periodo 2019 - 2023?

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

Determinar las características epidemiológicas, clínicas, laboratoriales y tratamiento de pacientes con síndrome hemofagocítico de etiología infecciosa en un hospital docente del Perú durante el periodo de 2019 - 2023.

2.2. Objetivo específico:

Determinar la etiología infecciosa que desencadena el síndrome hemofagocítico en pacientes atendidos en un hospital docente.

Determinar la mortalidad que presentaron los pacientes con síndrome hemofagocítico de etiología infecciosa en un hospital docente.

Determinar la frecuencia de los criterios diagnósticos de los pacientes con síndrome hemofagocítico.

Determinar la frecuencia de los hallazgos clínicos de los pacientes con síndrome hemofagocítico.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Diseño de estudio

El presente estudio será de tipo descriptivo y retrospectivo, tipo serie de casos de los pacientes que tuvieron síndrome hemofagocítico de etiología infecciosa en un hospital docente durante el periodo de 2019 - 2023.

3.2. Población y muestra

La población y el muestreo que se estudiará serán los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de síndrome hemofagocítico hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia (HCH) durante el periodo de 2019 - 2023.

El método de muestreo será por conveniencia, que incluirá la totalidad de los casos reportados de síndrome hemofagocítico, que cumplan los criterios diagnósticos mencionados en el anexo 02, de etiología infecciosa del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo 2019-2023. No obstante, se ha eliminado el criterio genético por no contar con dicho examen auxiliar. Se excluirá a los pacientes que no cumplan con los criterios diagnósticos de dicho síndrome.

3.3. Definición operacional de variables

VARIABLES				
Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valor probable
Edad	Tiempo cronológico de vida	Cuantitativa discreta	De razón	Desde 18 hasta “x” edad, “x” representa edad máxima
Sexo	Sexo biológico registrado	Cualitativa	Dicotómica Nominal	Masculino Femenino
Lugar de nacimiento	Región y provincia en que ha nacido una persona, es decir, el lugar de la madre en el momento del nacimiento.	Cualitativa	Nominal	Lima/Lima, Iquitos/Loreto, Piura/Piura, Huaraz/Ancash, etc.
Lugar de procedencia	Región y provincia en que reside una persona, es decir, el lugar de residencia habitual del paciente al momento del estado mórbido.	Cualitativa	Nominal	Lima/Lima, Iquitos/Loreto, Piura/Piura, Huaraz/Ancash, etc.

Antecedente patológico	Se define como las enfermedades que presentó o presenta actualmente un paciente que tengan alguna relación con el síndrome hemofagocítico o la complique.	Cualitativa	Nominal	VIH, tuberculosis, histoplasmosis, infección citomegalovirus, criptococosis, dengue, diabetes, tratamiento inmunosupresor (corticoides, anti-TNF, ciclosporina, tacrolimus, azatriopina, micofenolato, metotexate), neoplasia, intoxicaciones, etc.
Historia de viajes	Se define como el lugar (región y provincia) donde se trasladó el paciente en estudio. El tiempo a considerar de haber realizado el viaje será por conveniencia que incluye hasta no mayor de 30 años.	Cualitativa	Nominal	Lima/Lima, Iquitos/Loreto, Piura/Piura, Huaraz/Ancash, etc.
Tiempo de enfermedad	Se define como el tiempo en días de enfermedad actual del paciente, desde el inicio del primer síntoma.	Cuantitativa	Discreta	Número de días del tiempo de enfermedad.
Síntomas y signos.	Se enunciará los signos y síntomas de la presentación del proceso de la enfermedad.	Cualitativa	Politómicas Nominal	Fiebre, malestar general, ictericia, equimosis, disnea, hemorragia digestiva, cefalea, convulsiones, encefalopatía, vómitos, náuseas, etc.

Diagnóstico etiológico	Causa infecciosa identificada (confirmada y probable) que desencadenó el síndrome hemofagocítico	Cualitativa	Nominal	VIH, tuberculosis, histoplasmosis, infección citomegalovirus, Virus Epstein Barr, criptococosis, dengue, Zika, mucormicosis, etc
Datos laboratoriales a estudiar	Exámenes de laboratorio dirigidos a evaluar función de órganos blanco: médula ósea, función hepática, renal.	Cuantitativa continua	Continua	Resultados en hemograma: leucocitos, hemoglobina y plaquetas; pruebas bioquímicas: glucosa, urea, creatinina, triglicéridos; pruebas de función hepática: TGP, TGO, bilirrubinas totales y fraccionadas, albúmina, fosfatasa alcalina, GGT; pruebas de fase reactante aguda: Proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, ferritina; perfil de coagulación: TP, TPPa, fibrinógeno, Dímero-D; electrolitos séricos: Sodio, Cloro.
Evolución clínica	Se define como la evolución de un proceso patológico con intervención médica.	Cualitativa	Nominal	Favorable Desfavorable Estacionaria
Desenlace clínico	Es un evento clínico, que busca identificar el final del estado mórbido del paciente.	Cualitativa	Nominal	Sobreviviente Muerto

Tratamiento dirigido a síndrome hemofagocítico	Se define como conjunto de medidas y estrategias terapéuticas para tratar el síndrome hemofagocítico.	Cualitativa	Nominal	Dexametasona Metilprednisolona Hidrocortisona Etopósido Metotrexate Doxorrubicina
Tratamiento dirigido a infección	Se define como conjunto de medidas y estrategias terapéuticas para tratar la infección que desencadena dicho síndrome hemofagocítico	Cualitativa	Nominal	Antimicrobianos: meropenem, vancomicina, piperacilina/tazobactam, entre otros. Antifúngicos: anfotericina, fluconazol, posaconazol, itraconazol, entre otros. Antivirales: TARGA, ganciclovir, valganciclovir.
Complicaciones.	Se define como resultados desfavorables transitoria o propia de la etapa final del síndrome hemofagocítico.	Cualitativa	Nominal	Tromboembolia pulmonar. Hemorragia digestiva. Accidente cerebrovascular Convulsiones

3.4. Procedimientos y técnicas:

Posterior a la aprobación del presente protocolo por las entidades correspondientes, se solicitará en la oficina de estadística del HCH la relación de historias clínicas correspondientes a los diagnósticos de: Linfocitosis hemofagocítica (CIE-10 D76.1), Síndrome hemofagocítico asociado a infección (CIE-10 D76.2) en pacientes adultos (edad mayor o igual a 18 años) atendidos y hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia durante el periodo del 2019 al 2023. Tras la obtención

de los números de historias clínicas, también se buscará información de pacientes en el cuaderno de alta de enfermería, cuaderno de interconsultas y de epicrisis, mediante la obtención de dicha información se solicitará a la oficina de archivo el acceso a las historias identificadas, se revisará cada una de estas y se incluirán únicamente aquellas que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Se registrará de manera anónima los datos de interés de cada participante en una ficha de recolección de datos elaborada por el equipo para el presente estudio (Anexo 2). Estos datos serán posteriormente analizados, discutidos, presentados y diseminados.

4. Aspectos éticos del estudio

El protocolo se desarrollará cumpliendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki. El presente trabajo será sometido a la evaluación por el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y por el Comité de Ética Institucional del Hospital Cayetano Heredia. No se requerirá consentimiento informado ya que la información se obtendrá de las historias clínicas. La confidencialidad de los participantes se guardará asignándoles un código de manera que no se les pueda identificar. La base de datos empleada para organizar y analizar los resultados estará protegida y encriptada en la computadora de los autores y solo tendrán acceso estos y los asesores del estudio.

5. Plan de análisis

Por ser un proyecto de investigación de una serie de casos, se describirán las variables cuantitativas utilizando mediana y rangos intercuantiles y las variables

cualitativas en porcentajes, para lo cual se utilizará el software estadístico SPSS versión 24.

6. Referencias bibliográficas:

1. Papo T. Síndromes hemofagocíticos, síndrome de activación macrofágica. EMC - Tratado de medicina 2019;23(2):1-8
2. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66: e27929.
3. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:124–31.
4. Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology* 2012; 78:1150.
5. Daver N, McClain K, Allen CE, Parikh SA, Otrrock Z, Rojas-Hernandez C, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer* 2017; 123:3229–40.
6. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118:4041.
7. Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:814–22.
8. Sato S, Kawashima H, Oshiro H, Hasegawa D, Kashiwagi Y, Takekuma K, et al. Virological and immunological characteristics of a 19-year-old Japanese female with fatal outcome with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Clin Virol* 2004; 31:235–8.
9. Chen TL, Wong WW, Chiou TJ. Hemophagocytic syndrome: an unusual manifestation of acute human immunodeficiency virus infection. *Int J Hematol* 2003; 78:450.
10. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2006;6:447–54.
11. Romero C, Saul FJ. “Incidencia y características clínico epidemiológicas de Pacientes Pediátricos con Síndrome Hemofagocítico en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo 2012 - 2018”. 2019; Disponible en: <https://repositorio.unsa.edu.pe/items/05800d9d-89fe-4f7d-9180-8474ebf89c98>
12. Consuelo Luna-Muñoz, Olguita del Águila-del Águila, Matilde Estupiñan-Vigil, Erick Mattos-Villena. Síndrome hemofagocítico o linfocitosis

hemofagocítica por virus epstein barr[Reporte de Caso]. Rev. Fac. Med. Hum. 2016;16(2):81-84

13. De La Cruz-Armijo Frank, Povea-Palomino Juan C, Javier-Najarro Rosario, Altamirano-Molina Milagros, Abarca-Salazar Susan. Tratamiento exitoso de síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus de Epstein Barr: Reporte de caso. Acta méd. Peru ; 36(3): 227-230.
14. Rodríguez-Portilla R, Freundt-Thurne AP del R, Tokumura-Tokumura CC, Rojas-Soto NJ, Valdés-Gómez J. Shock séptico, hipercalcemia y síndrome hemofagocítico por paracoccidioidomicosis en una niña de 3 años. Rev. Cuerpo Med. HNAAA. 14 de diciembre de 2021;14(3):375-8.
15. Gonzales-Hamada Liliana, Fernández Anticona Liliana, Molina Bellido Carlos, Bacilio Calderón Wilmer. Síndrome hemofagocítico secundario a infección por Citomegalovirus post trasplante renal: Reporte del primer caso en Perú. Rev Med Hered. 2017 Jul; 28(3): 182-186.
16. Montenegro-Idrogo JJ, Chiappe-Gonzalez A, Vargas-Gonzales R, Arévalo J, Ñavincopa M, Ticona E. Histoplasmosis diseminada y síndrome hemofagocítico en pacientes VIH: serie de casos en un hospital peruano. Rev Iberoam Micol. 2020;37(1):28–33.

7. Presupuesto y cronograma.

7.1. Presupuesto.

Los recursos de este proyecto serán autofinanciados por el mismo investigado, durante todas fases de dicho proceso.

Con la colaboración de la Unidad de Docencia e Investigación del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Se realizará un cálculo aproximado del presupuesto total de la ejecución total del proyecto de investigación anteriormente mencionado.

MATERIAL DE ESCRITORIO	CANTIDAD	PRECIO POR UNIDAD (S/.)	TOTAL (S/.)
EQUIPOS E INSTRUMENTOS			
Lapiceros	05	1.50	7.50
Hojas A4	1000	40.00	40.00
Cuaderno	01	12.50	12.50
Taxi	10	12	120
Resaltador	01	5	5
Unidad de memoria USB	01	20	20
TOTAL			S/.205.00

7.2. Cronograma.

FASES / MESES	2024						
	05	06	07	08	09	10	11
Búsqueda bibliográfica	X	X	X				
Elaboración del proyecto	X	X	X				
Aprobación ética	X	X	X				
Búsqueda de la relación de pacientes y sus historias clínicas				X	X		
Análisis de los resultados					X	X	
Elaboración del informe final					X	X	X

8. ANEXOS:

ANEXO 01: Etiologías infecciosas del síndrome hemofagocítico.

Virus	Bacterias	Parásitos
VEB	Micobacterias	<i>Leishmania</i>
CMV	Salmonelas (tifoide)	<i>Toxoplasma gondii</i>
VHS-1 y 2	<i>Rickettsia conorii</i>	<i>Babesia</i>
VHH-6, VHH-8	<i>Coxiella burnetii</i>	<i>Plasmodium</i>
VVZ	<i>Brucella</i>	<i>Strongyloides</i>
VIH	<i>Legionella</i>	<i>stercoralis</i> (estrongiloidiasis)
VHA-VHB-VHC	<i>Chlamydiae</i>	diseminada)
VRS	<i>Mycoplasma</i>	<i>Candida albicans</i>
Parvovirus B19	<i>pneumoniae</i>	Criptococo
Adenovirus	<i>Ehrlichia</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>
Coxsackie	<i>Borrelia</i>	<i>Histoplasma</i>
Virus ECHO	<i>Treponema</i>	<i>Aspergillus</i>
Sarampión	<i>Campylobacter</i>	<i>Fusarium</i>
Rubéola	<i>Fusobacterium</i>	
Dengue	<i>Haemophilus</i>	
Gripe	<i>influenzae</i>	
	Bacterias piógenas	

VEB: virus de Epstein-Barr; CMV: citomegalovirus; VHS: virus del herpes simple; VHH: virus herpes humano; VVZ: virus de la varicela-zóster; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VRS: virus respiratorio sincitial.

ANEXO 02: Criterios diagnóstico de Síndrome Hemofagocítico.

Síndrome hemofagocítico: todo paciente hospitalizado que presente un proceso infeccioso que desencadene el estado mórbido del paciente y que debido a dicha patología provoque dicho síndrome cumpliendo con los siguientes criterios diagnósticos:

- Cinco criterios de validación sobre ocho:
 - fiebre;
 - esplenomegalia;
 - citopenia: hemoglobina (Hb) inferior a 9 g/dl; plaquetas por debajo de 100.000/mm³; polimorfonucleares neutrófilos por debajo de 1.000/mm³;
 - hipertrigliceridemia (>300 mg/dL ó > 3 mmol/l) y/o hipofibrinogenemia (<150 mg/dL ó < 1,5 g/l);
 - hemofagocitosis medular (u otro tejido: ganglio, bazo, etc.);
 - ferritina superior a 500 mg/l;
 - grupo de diferenciación (CD25) soluble superior a 2.400 U/ml;
 - actividad de células asesinas naturales (NK, natural killer) nula o disminuida.

- El diagnóstico molecular (genes PRF, SAP, MUNC13-4, STX11, etc.) de una hemofagocitosis linfohistiocítica es suficiente para el diagnóstico. **(Dicho criterio molecular, no será incluido en el presente estudio por carecer de dicho examen auxiliar).**

ANEXO 03. Anexo de distribución de tabulación de la matriz de datos de cada paciente en estudio.

MANIFESTACIONES EPIDEMIOLOGICAS	PACIENTE				
	01	02	03	04	05
SITUACION SOCIOECONÓMICA					
Edad					
Sexo					
Ocupación laboral anterior y actual					
Lugar de nacimiento					
Lugar de procedencia					
ANTECEDENTES Y HISTORIA DE LA ENFERMEDAD					
Antecedentes patológicos					
Historia de viajes					
Tiempo de enfermedad					
Síntomas y signos					

Diagnóstico etiológico						
Criterios diagnósticos de síndrome hemofagocítico						
Hemograma	Hemoglobina (14-18 g/dL)					
	Leucocitos (5-10x10 ³ /uL),					
	Plaquetas (250-450x10 ³ /uL)					
Pruebas bioquímicas	Glucosa (70-125 mg/dL)					
	Urea (17-42 mg/dL)					
	Creatinina (0.5-1.5 mg/dL)					
	Triglicéridos (40-160 mg/dL)					
Pruebas de función hepática	Transaminasa glutámico oxalacética (TGO) (10-40 U/mL)					
	Transaminasa glutámico pirúvica					

	(TGP) (10-40 U/mL)				
	Bilirrubinas totales (0.3-1 mg/dL) y fraccionadas (Directa 0.1-0.3 mg/dL / Indirecta 0.2-0.7 mg/dL)				
	Fosfatasa alcalina (30-120 U/L)				
	Albúmina (3.5-5.5 g/dL)				
	Gamma-glutamyl transferasa (GGT) (4-60 U/L)				
Pruebas de fase reactante aguda	Proteína reactiva (<5ug/mL) C				
	Velocidad de sedimentación globular (0-9 mm/h)				
	Ferritina (15-200 ng/mL)				

Electrolitos séricos	Sodio (136-145 mEq/L)					
	Cloro (98-106 mmol/L)					
Perfil de coagulación	Fibrinógeno (200-400 mg/dL)					
	Tiempo de protrombina (11-15 seg.)					
	Tiempo de tromboplastina activada (20-35 seg.)					
	Dimero D ($\leq 0,3$ mg/l)					
Estudios microbiológicos	Cultivo microbiológico y/o prueba antigénica o serológica					
EVOLUCIÓN CLÍNICA						
Evolución clínica						
Desenlace						

Tratamiento	Tratamiento dirigido a síndrome hemofagocítico					
	Tratamiento dirigido a infección					
Complicaciones.						

ANEXO 04: Ficha de recolección de datos.

Ficha de recolección de datos

Fecha:

Historia clínica:

Código del paciente:

Sexo:

Edad:

Lugar de nacimiento:

Lugar de procedencia:

Criterios de inclusión: Criterios diagnóstico de Síndrome Hemofagocítico.

Síndrome hemofagocítico: todo paciente hospitalizado que presente un proceso infeccioso que desencadene el estado mórbido del paciente y que debido a dicha patología provoque dicho síndrome cumpliendo con los siguientes criterios diagnósticos:

Cinco criterios de validación sobre ocho:	SI	NO
Fiebre		
Esplenomegalia		
Citopenia: hemoglobina (Hb) inferior a 9 g/dl; plaquetas por debajo de 100.000/mm ³ ; polimorfonucleares neutrófilos por debajo de 1.000/mm ³		
Hipertrigliceridemia (>300 mg/dL ó > 3 mmol/l) y/o hipofibrinogenemia (<150 mg/dL ó < 1,5 g/l)		
Hemofagocitosis medular (u otro tejido: ganglio, bazo, etc.)		
Ferritina superior a 500 mg/l		
Grupo de diferenciación (CD25) soluble superior a 2.400 U/ml		

Cumple criterios de inclusión: (SI) (NO)

Antecedente patológico:

Historia de viajes:

Tiempo de enfermedad: _____

Síntomas y signos:

Diagnóstico etiológico: _____

Datos laboratoriales:

Resultados laboratoriales		Fecha		
		Al ingreso hospitalario	Al diagnóstico de Sínd. hemofagocítico	Al desenlace
Hemograma	Hemoglobina (14-18 g/dL)			
	Leucocitos (5-10x10 ³ /uL),			

	Plaquetas (250-450x10 ³ /uL)			
Pruebas bioquímicas	Glucosa (70-125 mg/dL)			
	Urea (17-42 mg/dL)			
	Creatinina (0.5-1.5 mg/dL)			
	Triglicéridos (40-160 mg/dL)			
Pruebas de función hepática	Transaminasa glutámico oxalacética (TGO) (10-40 U/mL)			
	Transaminasa glutámico pirúvica (TGP) (10-40 U/mL)			
	Bilirrubinas totales (0.3-1 mg/dL) y fraccionadas (Directa 0.1-0.3 mg/dL / Indirecta 0.2-0.7 mg/dL)			

	Fosfatasa alcalina (30-120 U/L)			
	Albúmina (3.5-5.5 g/dL)			
	Gamma-glutamyl transferasa (GGT) (4-60 U/L)			
Pruebas de fase reactante aguda	Proteína C reactiva (<5ug/mL)			
	Velocidad de sedimentación globular (0-9 mm/h)			
	Ferritina (15-200 ng/mL)			
Electrolitos séricos	Sodio (136-145 mEq/L)			
	Cloro (98-106 mmol/L)			
Perfil de coagulación	Fibrinógeno (200- 400 mg/dL)			

	Tiempo de protrombina (11-15 seg.)			
	Tiempo de tromboplastina activada (20-35 seg.)			
	Dimero D ($\leq 0,3$ mg/ l)			
Estudios microbiológicos	Cultivo microbiológico y/o prueba antigénica o serológica			

Evolución clínica: Favorable () Desfavorable () Estacionaria ()

Desenlace clínico: Sobreviviente () Muerto ()

Tratamiento dirigido a síndrome hemofagocítico:

Tratamiento dirigido a infección:

Complicaciones:

Anexo 5: Recopilación grupal y reordenamiento de datos objetivos en el proyecto de investigación

CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS, CLINICAS Y DE TRATAMIENTO

	E D A D	S E X O	LUGAR DE NACI MIENT O	LUGAR DE PROCE DENCIA	ANTEC. PATOL OGICO S	HIS TO RIA DE VIA JES	TIEMP O DE ENFER MEDAD	SINT OM AS Y SIG NOS	DIAGNÓS TICO ETIOLOG ICO	EVOLUCI ÓN CLÍNICA	DESENLACE	TRATAMIENTO DIRIGIDO A SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO	TRATAMIENTO DIRIGIDO A INFECCIÓN	COMPLICACIONES
0 0 1														
0 0 2														
0 0 3														
0 0 4														

Anexo 6: Recopilación grupal y reordenamiento de datos laboratoriales objetivos en el proyecto de investigación

PACIENTE	DATOS LABORATORIALES _____																		
	HEMOGRAMA			Pruebas bioquímicas				Pruebas de función hepática						Electrolitos séricos		Perfil de coagulación			
	Hb	Leucocitos	Plaquetas	Glucosa	Urea	Creatinina	Triglicéridos	TGO	TGP	Bil. totales y frac.	Fosf. alcalina	Albúmina	GGT	Sodio	Cloro	Fibrinógeno	T. de protrombina	T. tromboplastina act.	Dimero D
0001																			
0002																			
0003																			
0004																			
0005																			
0006																			