

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



**INFORME FINAL DE LA TESIS DE GRADUACION**

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD DE LOS  
PACIENTES CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS, EN LAS  
EIDADES DESDE EL NACIMIENTO HASTA LOS 12 AÑOS, DIAGNOSTICADOS  
EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, ENTRE EL  
PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE JULIO DE 2002 Y JULIO DE 2012**

**Presentado por:**

**Dra. Alexandra Margarita Pacheco Pérez**

**Para Optar al Título de:**

**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**Asesor de Tesis:**

**Dr. Rolando Elías Julián**

**SAN SALVADOR, AGOSTO DE 2015**

## INDICE

I.	RESUMEN DEL PROYECTO.....	iii
II.	INTRODUCCIÓN.....	2
III.	OBJETIVOS.....	4
IV.	MARCO TEÓRICO.....	5
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
VI.	DISEÑO METODOLÓGICO.....	20
VII.	RESULTADOS.....	31
VIII.	DISCUSIÓN.....	34
IX.	ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE HIPOTESIS.....	37
X.	CONCLUSIONES.....	38
XI.	RECOMENDACIONES.....	39
XII.	BIBLIOGRAFÍA.....	40
XIII.	ANEXOS.....	43

## I. RESUMEN DEL PROYECTO

**Factores de riesgo asociados con la mortalidad de los pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans, en las edades desde el nacimiento hasta los 12 años, diagnosticados en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, entre el período comprendido entre julio de 2002 y julio de 2012.**

Dra. Alexandra Margarita Pacheco Pérez.

*Introducción:* La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es una patología compleja, infrecuente pero con mayor incidencia en niños. Hay pocos estudios al respecto y ninguno en nuestro país. Por ello, este estudio define factores de riesgo de mortalidad, encontrados en los pacientes con HCL en nuestro centro.

*Objetivo:* Definir factores de riesgo, asociados con la mortalidad de los pacientes con HCL.

*Materiales y Métodos:* El estudio realizado fue observacional, comparativo, analítico, retrolectivo, de corte transversal. Se registraron 65 pacientes con HCL, con expedientes clínicos completos, diagnóstico y seguimiento adecuado, en el período comprendido entre julio 2002 y julio 2012. Los datos se recolectaron a través de una ficha y el análisis se realizó con los programas EPIDAT y EXCEL. Previo a la ejecución, este estudio fue aprobado por el comité de ética en Investigación de nuestro centro.

*Resultados:* La mediana de la edad fue de 22 meses, con un promedio de 2.9 meses entre el inicio de síntomas y el diagnóstico. La relación Hombre-mujer fue de 1.5:1 y las tres manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: Hueso (61.5%), piel (35.4%) y linfadenopatías (23.1%). El 27.7 % de la población estaba desnutrida al debut de la enfermedad y la mortalidad general fue 15.4%. Los factores de riesgo asociados con la mortalidad fueron: sexo masculino, desnutrición al diagnóstico, debut de HCL en menores de 28 días de vida, afección

cutánea, afección hematológica con bicitopenia que incluya anemia y afección de la médula ósea.

*Conclusiones:* El presente estudio determinó los siguientes factores de riesgo, asociados con la mortalidad de los pacientes de nuestro centro: género masculino, debut de la enfermedad en menores de 28 días de vida, desnutrición, manifestaciones clínicas que incluyan lesiones cutáneas secundarias a HCL, afección hematológica con bicitopenia que incluya anemia y la afección de médula ósea.





## II. INTRODUCCIÓN

Históricamente la HCL fue descrita por Lichtenstein en 1959 como Histiocitosis X<sup>1,2</sup>, debido a que el origen de los histiocitos involucrados hasta ese momento era desconocido, fue hasta en 1987 que la Sociedad Internacional del Histiocito las agrupó bajo el nombre de Histiocitosis de Células de Langerhans.

Desde sus orígenes hasta nuestra época, la HCL se ha considerado una patología compleja, que consta de un grupo variado de enfermedades que se caracterizan por la proliferación, acumulación, e infiltración localizada o generalizada de células del sistema mononuclear fagocítico, a cualquier órgano o sistema. Pueden presentarse en edades que abarcan desde el período neonatal hasta la edad adulta, en una relación hombre: mujer de 1.5:1<sup>3</sup>. Tiene una incidencia variable en la población general de 2 a 5 casos por millón de habitantes al año<sup>4</sup> y en la edad pediátrica de 0 a 15 años se encuentra en 0,54 / 100 000 y de 1,64 / 100 000 en niños entre 0 y 2 años de edad según algunos estudios<sup>5</sup>.

Su etiología<sup>4, 5, 6</sup> aún es desconocida pero se ha llegado a considerar, que es producida por una señal inmune anormal, desencadenada por estímulos virales, linfocitos T, citoquinas, o anomalías propias de las células de Langerhans, que provocarían la activación y proliferación.

El espectro clínico puede variar<sup>4, 5, 7</sup>, desde una forma localizada, con compromiso de un solo órgano, hasta una diseminada que puede afectar diferentes sistemas de órganos en mayor y menor medida. Entre los sistemas con más frecuencia involucrados se incluyen hueso, piel, ganglios linfáticos, médula ósea, timo, el hígado, el bazo, tubo digestivo, sistema endócrino y el SNC.

Un estudio realizado desde 1968 hasta 2009<sup>2</sup>, mostró que la estandarización de un protocolo de tratamiento, de acuerdo a las características de cada paciente, según su clasificación en alto o bajo riesgo, ha sido de gran importancia ya que repercute en la toma de decisiones terapéuticas que conllevan a mejorar en forma positiva en el resultado final de la enfermedad.

Es por ello que al realizar este estudio, se ha tratado de identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad de los pacientes con HCL, diagnosticados en el Hospital de Niños Benjamín Bloom, en el período comprendido desde julio de 2002 a julio de 2012, con el objeto de establecer criterios de riesgo de esta patología, desde el momento de su diagnóstico, y con ello orientar la selección de los tratamientos, para obtener una modificación positiva de los resultados a largo plazo para cada paciente en nuestro medio.



### III. OBJETIVOS

- Objetivo general

Definir los factores de riesgo asociados con la mortalidad de los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans.

- Objetivos específicos

- Definir la forma de presentación clínica de la HCL: cutáneo, ósea, ganglionar, endocrinológica, hepática, pulmonar, hematológica y sistema nervioso central, que se asocia a una mayor mortalidad en nuestro centro.
- Establecer si la asociación de disfunción de varios órganos o sistema de órganos se relaciona a un mal pronóstico en los pacientes pediátricos.
- Describir la edad de debut de la HCL que se asocia a una mayor mortalidad.
- Determinar si el género del paciente es un factor de riesgo para un desenlace fatal.
- Determinar si el estado nutricional del paciente en el momento del diagnóstico es un factor de riesgo para un desenlace fatal.

## IV. MARCO TEÓRICO

### Generalidades

Las células de Langerhans (CL) fueron descritas en 1868 por Paul Langerhans. Su precursor celular en la médula ósea es CD34+ (ver gráfico 1), de este derivan dos líneas celulares, una CLA+ y otra CLA-. La primera línea celular se diferencia en células de Langerhans y la segunda en células dendríticas. Se encuentran localizadas habitualmente en la epidermis<sup>8</sup>, ganglios linfáticos, bazo, timo, mucosas del epitelio intestinal y respiratorio, y el cérvix. En la piel<sup>8, 9</sup>, el órgano más grande del cuerpo, representan menos del 1% de la población celular pero poseen digitaciones largas que ocupan el 25% de la superficie, de forma que crean una red que capta todos los antígenos, siendo con esto, las principales células presentadoras de antígenos en la piel.

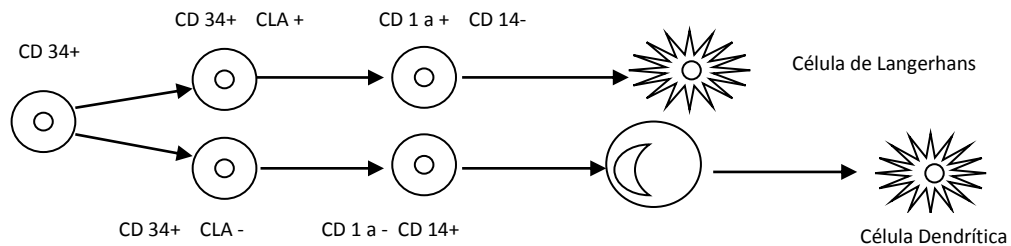


Gráfico 1. Ciclo vital de las CL<sup>8</sup>

Morfológicamente, con microscopía electrónica, se identifican por los gránulos de Birbeck<sup>8, 10</sup>, unas estructuras en forma de raqueta de tenis, que son invaginaciones de la membrana plasmática, implicadas en el procesamiento antigénico. A diferencia de otras células de la piel, no tienen desmosomas, ni tonofilamentos, ni melanosomas, y como se mencionó antes poseen prolongaciones digitantes.

Las moléculas que caracterizan a las Células de Langerhans<sup>5, 8</sup> son:

- La CD1a: tiene la función de presentación de antígenos no peptídicos, se manifiesta solamente en CL, tanto en tejidos normales como inflamados. Este las distingue de otras células dendríticas procesadoras de antígenos y del resto de histiocitos.
- *Lag*<sup>10</sup>: un antígeno presente en la membrana de los gránulos de Birbeck, y su identificación puede utilizarse para confirmar la presencia de células de Langerhans en los tejidos.
- CD34+: es un marcador común con el sistema fagocítico mononuclear<sup>9</sup> ya que pertenecen a la familia de las células dendríticas.
- HLA I y II: como parte de su función como células presentadoras de antígeno.
- Otros<sup>8</sup>: Receptores para la región Fc de la inmunoglobulina G (FcRI), un receptor de alta afinidad para la inmunoglobulina E y receptores para el complemento (C3bi/CR III). En la tabla 1 se describen además otras moléculas encontradas en las CL tanto residentes como activadas.

Tabla 1. Moléculas de superficie expresadas en CL <sup>8</sup>		
	CL residentes	CL activadas
Langerina CD <sub>207</sub>	+++	+/-
HLA clase I	+	++
HLA clase II	++	+++
CD <sub>1a</sub>	+++	+
CD <sub>1c</sub>	+++	+/-
F <sub>c</sub> RI	+++	-
GM-CSF-R	++	+++
TNF-RII	+++	+
CCR <sub>6</sub>	++	-

CCR7	-	++
------	---	----

La cantidad de CL varía con la región anatómica<sup>8</sup>: de 600 a 1000 por mm<sup>2</sup> en cabeza, cara, cuello y extremidades, a 200 por mm<sup>3</sup> en las palmas, plantas, región anogenital y la mucosa oral. Disminuye con la edad, en piel con lesión actínica crónica, pacientes con SIDA y pénfigo vulgar, y aumentadas en el liquen plano.

La función de las Células de Langerhans es clara<sup>8</sup>, capturan antígenos proteicos y los transportan a los ganglios linfáticos de drenaje, los procesan y los presentan a los linfocitos T CD4+ como moléculas peptídicas unidas a moléculas HLA, (los Linfocitos T CD4+ no son capaces de reconocer los antígenos por si mismos pero lo hacen en presencia de células presentadoras de antígenos) con ello se encargan de inducir respuestas inmunes adaptativas contra patógenos y neoantígenos introducidos en la piel o generados allí. Ver gráfico 2.

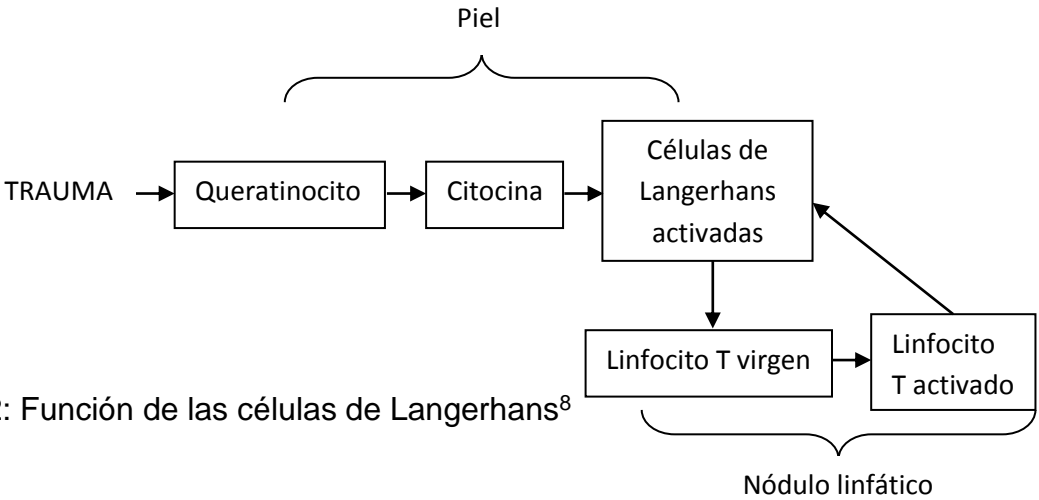


Gráfico 2: Función de las células de Langerhans<sup>8</sup>

**Histiocitosis de células de Langerhans**

**Epidemiología**

Es una patología generada por la proliferación de células del sistema fagocítico mononuclear, específicamente de CL, las cuales producen enfermedades con un espectro clínico variado<sup>4, 5, 7</sup>, el cual dificulta su clasificación y ha vuelto su incidencia desconocida. Diversos estudios consideran que hay alrededor de 2 a 5

casos por millón de habitantes al año<sup>4</sup>, describiéndose la relación hombre: mujer de 1.5:1<sup>3, 11</sup>.

En cuanto a la edad de aparición, es tan variable como la enfermedad misma. Predominando en la edad pediátrica entre el nacimiento hasta los 15 años<sup>12</sup>, con un pico de incidencia en torno a 1 a 3 años<sup>11</sup>.

En cuanto a los antecedentes epidemiológicos, no se han conseguido identificar, salvo algunos estudios que han relacionado la exposición de los padres a solventes, historia familiar de tumores benignos, transfusiones sanguíneas posnatales e infecciones perinatales pero se desconoce el significado real de estos hallazgos<sup>4</sup>.

### Patogénesis

El origen es desconocido<sup>4, 5, 6</sup> pero se ha demostrado que la enfermedad puede tratarse de una respuesta proliferativa clonal, sin embargo no se ha determinado que sea derivado de un fenómeno reactivo o neoplásico<sup>5, 10</sup> (ver tabla 2).

Neoplásico	Reactivo
Expansión clonal	La clonalidad no siempre es
Anormalidades citogenéticas	maligna
Alta incidencia de neoplasias en	Ausencia de aneuploidia
pacientes con HCL	Células altamente diferenciadas
Efectividad clínica de agentes	Casos familiares raros
antimitóticos	Casos de remisión espontánea
	Organización histológica de
	aspecto granulomatoso

Tabla 2: origen de HCL: Teoría de origen neoplásico vr. Teoría de origen reactivo<sup>10</sup>

## Clasificación

La clasificación ha variado a lo largo del tiempo, el más utilizado es el desarrollado por la Sociedad del Histiocito que las clasifica dentro de las Histiocitosis<sup>10</sup>, en la clase I:

- **Clase I:** Histiocitosis de células de Langerhans.
- **Clase II:** Histiocitosis del sistema fagocítico mono nuclear.
- **Clase III:** desórdenes Histiocíticos malignos

Otra clasificación de utilidad es una destinada a la enfermedad misma, según la extensión de la enfermedad<sup>11</sup> (Ver tabla 3):

Extensión	Descripción
<b>Forma localizada</b>	Afección cutánea exclusiva Lesiones asociadas o no a diabetes insípida, afección ganglionar o lesiones cutáneas Lesiones óseas en varios huesos o más de dos lesiones en el mismo hueso, asociadas o no a diabetes insípida o afección ganglionar regional o a lesiones cutáneas
<b>Forma diseminada</b>	Afección visceral en pulmón, hígado o sistema hematopoyético con o sin disfunción orgánica puede estar asociada a lesiones óseas, diabetes insípida o afección ganglionar regional o lesiones cutáneas

Tabla 3: Clasificación de Histiocitosis de células de Langerhans por su extensión<sup>11</sup>.

## Cuadro clínico

La HCL es un espectro clínico extremadamente variable<sup>1</sup> y depende de muchas variables, entre ellas:

1. La extensión de la enfermedad: en sus formas localizada y diseminada.

2. El tejido comprometido<sup>3</sup> los cuales con más frecuencia son los huesos, la piel, los ganglios linfáticos, la médula ósea, timo, el hígado, el bazo, sistema digestivo, sistema endócrino y el SNC.

Por tejido comprometido:

- Piel y mucosas

Con frecuencia es la manifestación inicial de la enfermedad<sup>3, 5, 10, 11, 12</sup>, llegando a ser del 40%, puede verse afectada de manera localizada o son variadas (TABLA 4) pero el cuero cabelludo es la localización más característica, le sigue las áreas flexurales en los pliegues inguinales, el área perianal, área inframamaria, cuello y las axilas

<b>TABLA 4: Manifestaciones cutáneas</b>
Pápulas marrones con una costra central
Dermatitis del pañal de difícil manejo
Petequias, púrpura
Placas granulomatosas
Ulceras con rodete eritematoso sobre elevado
Nódulos eritemato parduzcos (únicos o múltiples)
Pápulas levemente sobreelevadas en tronco y abdomen
Vesículo pústulas en manos y pies
Afección ungueal

La afección ungueal es poco frecuente<sup>11</sup>, suele afectar uñas de manos o pies produciendo surcos longitudinales, estrías pigmentadas y purpúricas, hiperqueratosis, engrosamiento subungueal, paroniquia, onicorrexia, onicolisis y distrofia ungueal permanente.

- Hueso<sup>5</sup>

Son las lesiones más frecuentes (50-60%) y se asocian generalmente con buen pronóstico y alrededor del 30% de las lesiones corresponden a una o dos localizaciones. Predominan en el cráneo, huesos largos y huesos planos. Las manifestaciones clínicas son escasas. (TABLA 5)

<b>TABLA 5: Manifestaciones óseas</b>
Inflamación, dolor, deformidad ósea, fracturas patológicas
Cráneo con lesiones en sacabocado únicas
Necrosis de mastoides con otitis media crónica, otitis externa
Cuadro similar a mastoiditis infecciosa con sordera por destrucción de huesecillos
Compromiso mandibular, inflamación gingival, dientes flotantes y dolor
Compromiso orbital, con edema, compromiso de las estructuras orbitales que puede llegar a proptosis <sup>22</sup>
Compromiso vertebras con fracturas por colapso de los cuerpos vertebrales
Huesos largos con lesiones líticas bordes demarcados e irregulares

- Pulmones:

Los hallazgos radiográficos característicos<sup>4, 5, 10, 12</sup> son un infiltrado micronodular, bullas, neumotórax espontáneo, cambios enfisematosos, fibrosis intersticial en fases finales. Las manifestaciones clínicas a su vez incluyen taquipnea, tos con hemoptisis y dolor torácico. El diagnóstico definitivo se realiza por la presencia de células CD1a positivas en el líquido del lavado bronquial.

- Tracto gastrointestinal

Puede presentarse con síntomas variables e inespecíficos producidos por infiltración masiva de la mucosa intestinal y asociarse al mal pronóstico, que



incluyen<sup>5, 10, 12</sup> dolor abdominal, vómito, hematoquezia, úlcera duodenal, enteropatía perdedora de proteínas, diarrea, retardo del crecimiento por mal absorción.

El diagnóstico es confirmado por biopsia y por lo general es un sitio inusual de HCL en la niñez.

- Sistema endocrino<sup>5, 10, 12</sup>

Hay diferentes manifestaciones endócrinas asociadas a esta patología, entre las cuales se incluyen las descritas en la tabla 6:

<b>Tabla 6: Manifestaciones del sistema endócrino</b>	
<b>Afección</b>	<b>Manifestaciones</b>
Diabetes insípida	Paciente con compromiso craneofacial y enfermedad multisistémica Síntomas de poliuria y polidipsia masiva Aparece en un tiempo promedio de 10-12 meses TAC y Resonancia magnética con engrosamiento de la región hipotálamo hipofisiaria y alteraciones óseas
Timo	Afección del crecimiento tímico evidente en radiografías
Adenohipófisis	Retraso del crecimiento

La forma más frecuente es la diabetes insípida, que puede aparecer en cualquier período (17,5% de los pacientes) aunque en la mayoría de casos surge en períodos avanzados de la evolución, como una secuela. Se asocia fundamentalmente cuando existen lesiones craneales o enfermedad multisistémica.

- Sistema nervioso central<sup>5, 10, 12</sup>

Esta forma de afección es de incidencia desconocida. Las manifestaciones pueden incluir: alteraciones de cerebelo, tallo cerebral, hemisferios cerebrales y médula espinal. Comúnmente se asocian a manifestaciones endocrinológicas pero

pueden aparecer: hipertensión intracraneal, déficit intelectual progresivo, encefalopatía, paraplejia tetraplejía, ataxia, signos extrapiramidales, visión borrosa, disartria. Los síntomas cerebelosos son la manifestación neurológica más común.

### **Evaluación diagnóstica**

Debido a la variedad en las formas clínicas, todo diagnóstico clínico debe ser confirmado por medio de histología. Desde el año 1987 la sociedad del histiocito definió criterios histológicos para el diagnóstico de HC, los cuales se agrupan de la siguiente manera<sup>10</sup>:

- a. Diagnóstico presuntivo:** La morfología en el microscopio de luz, más 2 ó más tinciones suplementarias positivas para:
  1. ATP-asa
  2. S-100
  3. alfa-D-manosidasa
  4. Lectina
- b. Diagnóstico definitivo:** Morfología en el microscopio de luz, más gránulos de Birbeck en la célula lesional con microscopía electrónica y/o tinción positiva para CD1a en las células lesionales

Cuando el diagnóstico ha sido establecido, debe realizarse una evaluación completa de la historia y examen físico de los pacientes, realizándose exámenes adicionales entre los cuales se incluyen<sup>10, 13</sup>:

- Perfil hemático completo
- Ferritina sérica
- Eritrosedimentación
- Tiempo de protrombina y tromboplastina
- Pruebas de función hepática y renal
- Radiografías de tórax Postero anterior y lateral

- Serie de huesos largos
- Ultrasonografía abdominal (USG)
- Aspirado de médula ósea.

Si hay signos particulares deben hacerse estudios adicionales de acuerdo a la siguiente tabla<sup>10, 13</sup>.

Indicación	Estudio
Radiografía de tórax anormal o síntomas respiratorios	TAC torácico Pruebas de función pulmonar u otros
Mal absorción	Endoscopia y biopsia
Anormalidades neurológicas y/o visuales	Resonancia magnética cerebral con contraste
Poliuria, polidipsia, talla baja o síndromes hipotalámicos	Resonancia magnética cerebral con contraste Evaluación por endocrinología
Compromiso gingival con pérdidas dentarias	Radiografía panorámica TAC mandibular Evaluación por maxilofacial
Sordera u otorrea	Evaluación por otorrinolaringología

Una vez realizados los estudios pertinentes es necesario estadificar la patología, a fin de poder evaluar la conducta a seguir, se puede guiar en base a la siguiente tabla<sup>10, 13, 14</sup>.

Órgano	Criterio
Hematopoyético Periférico	HB <10 g/dL

	Leucocitos <4,000/cc Plaquetas <100,000/cc
Medula ósea	Morfología + Marcadores positivos para HCL
<b>Bazo</b>	Palpable > 2cm confirmado por USG Infiltrados en USG
<b>Hígado</b>	Palpable >3cm confirmado por USG Pruebas de función hepática alteradas Ascitis o edema Confirmación histopatológica
<b>Pulmones</b>	Cambios típicos en TAC torácico Confirmación Histopatológica Radiografía de tórax sugestiva en caso confirmado
<b>SNC</b>	Compromiso de huesos orbital o temporal TAC de cráneo con lesiones extendidas a hueso mastoides, esfenoides, cigomático, etmoides y senos maxilares

## Tratamiento

Debido a que esta patología muestra múltiples formas clínicas y una evolución clínica que oscila entre la posibilidad de remisión espontánea hasta la necesidad de quimioterapia múltiple, y a la falta de estudios controlados que evalúen tratamiento, es difícil establecer un plan de tratamiento específico<sup>10</sup>, se debe por tanto individuar cada caso en particular según la extensión de la enfermedad<sup>13</sup>. Es por ello que se han definido estadios en los cuales es necesario ubicar al paciente para determinar el tratamiento idóneo<sup>10</sup>:

- Enfermedad localizada
- Enfermedad de bajo riesgo
- Enfermedad multisistémica con evidencia de disfunción orgánica o de alto riesgo
- Los casos refractarios a tratamiento y/o avanzados

La enfermedad localizada<sup>10, 12</sup>: Se manejan en general de forma conservadora, sin tratamiento agresivo. Como por ejemplo: en las formas cutáneas, pueden usarse corticoides, mostaza nitrogenada tópica u otros agentes quimioterapéuticos tópicos.

Las formas de bajo riesgo, o de órganos de bajo riesgo: pueden precisar tratamiento sistémico con corticoides, quimioterapia o radioterapia<sup>10, 12</sup>, circunstancia que depende de la localización y el número de lesiones. Por ejemplo con una lesión ósea única puede tratarse con cirugía con curetaje pero si la localización es en un área de difícil acceso o que comprometa estructuras cercanas, como puede ocurrir con una lesión vertebral o en la base del cráneo, puede que sea necesario el uso de quimioterapia o la radioterapia.

La forma de alto riesgo: Estas requieren quimioterapia<sup>13</sup> con prednisona vinblastina y mercaptopurina, en algunos casos puede ser necesaria la cirugía y la radioterapia.

Los casos refractarios a tratamiento y/o avanzados: en estos casos particulares la sociedad del Histiocito sugiere un régimen que combine 2-clorodesoxiadenosina (2- CdA) y Citarabina (ARA- C) <sup>13</sup>.

### **Factores pronósticos**

Debido al amplio espectro clínico que existe en la Histiocitosis de Células de Langerhans, la evolución de cada paciente es muy variable. Desde un cuadro clínico casi benigno hasta formas fatales, por lo cual todos los pacientes con diagnóstico de HCL deben ser estudiados en forma completa antes de proponer un pronóstico. Los principales criterios, utilizados con esa finalidad, se basan en la disfunción de órganos de alto riesgo<sup>13, 14</sup>, estos son:

1. La disfunción de órganos de riesgo se basan en la utilización de los criterios de Lahey<sup>13, 14</sup>, los cuales son:
  - a. Disfunción pulmonar: Taquipnea, disnea, tos, cianosis, neumotórax o derrame pleural atribuido a HCL.
  - b. Disfunción hepática: hipoproteinemia (<5.5 g/dL proteínas totales y < 2.5 g/dL albumina o ambos), edema, ascitis, and hiperbilirrubinemia (> 1.5mg/dL total y no atribuido a hemolisis)
  - c. Afección hematopoyética con o sin compromiso de la médula ósea: cuando la hemoglobina es menor de 10 g/dL, leucocitos menores de 4000 mm<sup>3</sup>, neutrófilos menores de 1500/mm<sup>3</sup> o plaquetas menos de 100,000 mm<sup>3</sup>. El compromiso de la médula ósea es definido como la demostración de células CD1a en el aspirado de médula ósea.
2. La edad del paciente en el momento del diagnóstico<sup>2, 3, 7, 16</sup>: se describe que los pacientes menores un año de edad, con múltiples órganos afectados tienen un pronóstico de progresión a muerte en los primeros dos años tras el diagnóstico<sup>16</sup>, es significativamente superior a otras edades.

3. El número de órganos afectados: se ha visto que el compromiso de un solo órgano tiene una supervivencia a los 3 años del 100% a diferencia de aquellos con compromiso multisistémico que a los 3 años evidencian un máximo de supervivencia de 70%<sup>6</sup>.
4. La rapidez de respuesta al tratamiento se ha descrito que una respuesta al tratamiento en 6 semanas<sup>10</sup>, es un buen factor pronóstico de supervivencia.

### **Pronóstico en grupos especiales**

- Lesiones óseas únicas<sup>16</sup>: El riesgo de reactivación y morbilidad causado en este grupo es baja siendo la tasa de reactivación en lesiones óseas únicas es de 7.6%, y la morbilidad asociada más común: los problemas ortopédicos secundarios a la localización de las lesiones.
- Lesiones óseas múltiples<sup>16</sup>: Pacientes con este tipo de lesiones tienen un riesgo de hasta 7 veces de reactivación, comparado al grupo previo por lo cual se sugiere que este grupo debe monitorizarse más por reactivaciones, independientemente del tratamiento empleado para tratarlas. Así mismo las complicaciones ortopédicas siguen siendo las más notables de este grupo. Un subgrupo de importancia es aquel con lesiones óseas múltiples pero con afección de cráneo en quienes la frecuencia de reactivación es de 39% comparado con aquellos que aún cuando son múltiples lesiones, no tienen afección de cráneo en quienes la tasa de reactivación cae al 18%, aunque este grupo es significativamente pequeño.
- Múltiples órganos afectados<sup>16</sup>: El riesgo reactivación y muerte es significativamente superior a los anteriores, así como mayor morbilidad entre lo cual es más frecuente la disfunción endócrina la cual se encuentra además la asociación de la presencia de lesiones en cráneo (70%) por lo cual se recomienda la evaluación endócrina de este tipo de pacientes.

## **V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados con la mortalidad de los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans, en las edades entre el nacimiento hasta los 12 años, diagnosticados en el HNNBB, entre el período comprendido entre julio de 2002 y julio de 2012?

### **HIPÓTESIS**

H<sub>0</sub> Las manifestaciones clínicas, así como el género, la edad del paciente y el estado nutricional en el momento del diagnóstico del paciente con HCL no son factores de riesgo para un desenlace fatal en esta enfermedad.

H<sub>1</sub> Las manifestaciones clínicas, así como el género, la edad de presentación y el estado nutricional en el momento del diagnóstico del paciente con HCL son factores de riesgo de mortalidad para los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans.



## **VI. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **MATERIAL Y MÉTODO**

#### Tipo de Estudio:

- Por el tiempo de seguimiento, el presente estudio fue de tipo TRANSVERSAL, pues se realizó la medición de las variables involucradas una sola vez para cada paciente
- En cuanto a la aplicación de una maniobra, se consideró que el estudio fue tipo OBSERVACIONAL, pues solo se observó la expresión de las variables en el estudio de cada paciente, sin aplicar ninguna maniobra experimental.
- En cuanto al procesamiento de los datos, se consideró que este estudio fue COMPARATIVO Y ANALÍTICO porque se comparó el desenlace de la enfermedad del paciente (vivo o muerto) con la forma de presentación de la enfermedad del paciente en el momento de hacer el diagnóstico por medio de un análisis multivariable.
- En cuanto a la generación de información se consideró que el estudio fue RETROLECTIVO, pues solamente se tomó la información ya generada en los expedientes clínicos de cada paciente.

Población Objetivo: el estudio fue dirigido a todos los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de Células de Langerhans en el período desde julio de 2002 hasta julio de 2012.

Población Elegible: fueron los pacientes de ambos géneros, con diagnóstico comprobado de Histiocitosis de Células de Langerhans, diagnosticados entre Julio

de 2002 y Julio de 2012, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, que cumplieron los criterios de inclusión y tenían ausentes los criterios de exclusión.

*Criterios de Inclusión:*

- Pacientes menores de 12 años al momento del diagnóstico.
- Ambos géneros.
- Diagnóstico comprobado de Histiocitosis de Células de Langerhans por inmunohistoquímica, con CD1a positivo en tejidos del paciente.

*Criterios de Exclusión:*

- Expediente clínico incompleto al momento del diagnóstico.
- Paciente con falta de seguimiento por más de un año sin definir desenlace de su enfermedad.

Calculo del Tamaño de la Muestra

Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico comprobado de HCL, a los que se les realizó el mismo entre Julio del 2002 y Julio del 2012, por lo que no se realizó cálculo del tamaño de la muestra.

Método:

- Después de la aprobación del comité de ética, se solicitó al departamento de Estadísticas del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom el número de expediente de los pacientes con diagnóstico de HCL, resultando inicialmente un total de 80 pacientes.
- Se procedió a solicitar al departamento de Archivo del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, los expedientes clínicos de los pacientes. Declarándose desaparecidos un pequeño número de expedientes.
- Se procedió entonces a la revisión de los expedientes clínicos, encontrándose expedientes incompletos y pacientes sin seguimiento clínico por más de un año.

- De los expedientes restantes se procedió a comprobar el diagnóstico de HCL por medio de la presencia de un estudio de inmunohistoquímica CD1a positivo en tejidos afectados del paciente.
- Tras realizar todos los pasos anteriores, el universo de pacientes se redujo a 65 pacientes.
- Del grupo aceptado se procedió a revisar las características clínicas, radiológicas y de laboratorio, al momento de hacer el diagnóstico o durante el rastreo inicial.
- Los datos obtenidos se plasmaron en una Hoja de Recolección de Datos (Ver Anexo).

## **EVALUACION ESTADISTICA**

### Tipo de Variables:

#### **Variables Independientes:**

- Edad del paciente al momento del diagnóstico
- Género del paciente
- Estado nutricional al momento del diagnóstico
- Desarrollo de enfermedad cutánea
- Desarrollo de enfermedad ósea
- Desarrollo de enfermedad ganglionar
- Desarrollo de enfermedad endocrinológica
- Desarrollo de enfermedad hepática
- Desarrollo de enfermedad pulmonar
- Desarrollo de enfermedad hematológica
- Desarrollo de enfermedad de sistema nervioso central

#### **Variables Dependientes:**

- Desenlace del paciente: fue una variable dicotómica (vivo, muerto)

Operativización de las variables

Variable		Tipo de variable	Definición	Indicador	Instrumento
Edad del paciente al momento del diagnóstico		Intervalo	Tiempo de vida del paciente, al momento del diagnóstico, calculado en base a la fecha de nacimiento.	Años Meses Días	Revisión del expediente clínico
Género del paciente		Nominal	Sexo del paciente según la hoja de identificación del expediente clínico	Masculino Femenino	Revisión del expediente clínico
Desarrollo de enfermedad cutánea		Nominal	Presencia de lesiones cutáneas en piel y mucosas compatibles con la enfermedad	Sí No	Revisión del expediente clínico
Desarrollo de enfermedad ósea	Sub variable: Afección de cráneo	Nominal	Cráneo con lesiones líticas características, confirmado por lectura de radiografía por médico radiólogo o por biopsia	Sí No	Revisión del expediente clínico

	Subvariable: afección huesos largos	Nominal	Huesos largos con lesiones líticas características, confirmadas por lectura de radiografía por médico radiólogo o por biopsia	Sí No	Revisión del expediente clínico
	Subvariable: afección ósea que no involucre cráneo ni huesos largos	Nominal	Compromiso óseo, que no incluya cráneo ni huesos largos, con lesiones líticas características confirmadas por lectura de radiografía por médico radiólogo o biopsia	Sí No	Revisión del expediente clínico
	Subvariable: número de lesiones óseas	Nominal	Cantidad de lesiones detectadas por radiografía al momento del diagnóstico, según la evaluación de un médico radiólogo	Única Múltiple	Revisión del expediente clínico

Desarrollo de enfermedad ganglionar	Sub variable: Afección de cadena ganglionar cervical	Nominal	Compromiso de cadena ganglionar cervical, al momento del diagnóstico, detectado por médico radiólogo en ultrasonografía o tomografía axial computarizada	Sí No	Revisión del expediente clínico
	Sub variable: Afección de cadena ganglionar axilar	Nominal	Compromiso de cadena ganglionar axilar, al momento del diagnóstico, detectado por médico radiólogo en ultrasonografía o tomografía axial computarizada	Sí No	Revisión del expediente clínico
	Sub variable: Afección de cadena ganglionar inguinal	Nominal	Compromiso de cadena ganglionar inguinal, al momento del diagnóstico, detectado por médico radiólogo en ultrasonografía	Sí No	Revisión del expediente clínico

			o tomografía axial computarizada		
	Sub variable: Afección de cadena ganglionar en región abdominal	Nominal	Compromiso ganglionar en abdomen y retroperitoneo, al momento del diagnóstico, detectado por médico radiólogo en ultrasonografía o tomografía axial computarizada	Sí No	Revisión del expediente clínico
Desarrollo de enfermedad endocrinológica		Nominal	Manifestaciones endócrinas asociadas a Histiocitosis de células de Langerhans: diabetes insípida con paciente con lesiones óseas craneofaciales asociadas, afección pancreática, tiroidea y/o gonadal determinada por biopsia, afección de timo evidente	Sí No	Revisión del expediente clínico

			en radiografías según lectura por médico radiólogo y retraso en el crecimiento pontoestatural insuficiencia hipofisaria		
Desarrollo de enfermedad hepática	Sub variable: Sin falla hepática	Nominal	Hígado palpable > 3 cm confirmado por ultrasonografía o tomografía axial computarizada	Sí No	Revisión del expediente clínico
	Sub variable: con falla hepática	Nominal	Pruebas de función hepática alteradas (Proteínas totales <5.5 g/dL, albúmina $\geq$ 2.5 g/dL, hiperbilirrubinemia >1.5 mg/dL total no atribuido a hemólisis), ascitis o edema	Sí No	Revisión del expediente clínico
Desarrollo de enfermedad esplénica		Nominal	Bazo palpable > 2 cm confirmado por ultrasonografía o Tomografía axial computarizada	Sí No	Revisión del expediente clínico



Desarrollo de enfermedad pulmonar		Nominal	Cambios típicos en TAC torácico con bullas, infiltrado micronodular, neumotórax espontáneo, cambios enfisematosos y fibrosis intersticial, confirmados por lectura radiológica por médico radiólogo o toma de biopsia	Sí No	Revisión del expediente clínico
Desarrollo de enfermedad hematológica	Subvariable: afección de línea eritrocitaria	Nominal	Anemia < 10 g/dL o 2 Desviaciones estándar abajo del valor normal para la edad	Sí No	Revisión del expediente clínico
	Subvariable: afección de línea leucocitaria	Nominal	Leucocitos <4, 000/cc	Sí No	Revisión del expediente clínico
	Subvariable: afección de línea plaquetaria	Nominal	Plaquetas < 100, 000/cc	Sí No	Revisión del expediente clínico
	Subvariable:	Nominal	Morfología compatible	Sí	Revisión del

	afección de médula ósea		según experto	No	expediente clínico
Desarrollo de enfermedad de sistema nervioso central	Nominal	Alteraciones a nivel de cerebelo, tallo cerebral, hemisferios cerebrales y médula espinal asociado al inicio de la patología y no a una causa orgánica subyacente determinada	Sí No	Revisión del expediente clínico	

### Análisis Estadístico:

Para determinar diferencias estadísticamente significativas en la expresión de las variables independientes entre los grupos en estudio (pacientes vivos y pacientes fallecidos al año del diagnóstico), se realizó una prueba de  $X^2$ , después de ello las variables independientes que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en estudio se sometieron a un análisis univariado por medio de un análisis de regresión logística y en caso de ser estadísticamente significativo estas se incluyeron en el análisis multivariado. Se utilizó el programa EPIDAT 4.1 y se consideró un valor de  $p \leq 0.05$  como estadísticamente significativo.

### Consideraciones éticas

El presente estudio pretende definir las principales características clínicas y factores de riesgo asociados con mortalidad de la HCL en nuestro medio, a fin de proveer de una nueva herramienta destinada a un mejor diagnóstico de esta enfermedad y con ello un mejor tratamiento. La metodología, incluyó la revisión de expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con HCL, en ningún momento se revelara la identidad de los sujetos investigados, ni detalles de cada caso a terceras personas con propósitos fuera del planteado para el estudio.

Previamente se solicitó una revisión por parte de un comité de ética y se atendieron las recomendaciones que este realizó a fin de proteger a los pacientes involucrados.

## VII. RESULTADOS

En total el número de pacientes fue de 65, en todos ellos se tuvo acceso completo a los expedientes clínicos. La distribución por sexos fue la siguiente: el 40% de la población eran niñas (26 pacientes) y el 60% niños (39 pacientes), con un rango de edad, al momento del diagnóstico, desde los 4 días hasta los 11 años y 7 meses. El 27.7 % de los pacientes, al debut de la enfermedad, mostraban algún grado de desnutrición.

En cuanto al tiempo promedio de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico, este fue en promedio de 2.9 meses. Las características clínicas encontradas en el grupo de pacientes estudiados se resumen en la tabla A, la mortalidad general encontrada fue de 15.4%.

**TABLA A:** Manifestaciones clínicas encontradas en los pacientes al momento del debut de la HCL.

<b>Manifestaciones clínicas de HCL</b>	<b>Pacientes</b>	<b>%*</b>
Afección cutánea	23	35.4
Afección ósea	40	61.5
Afección pulmonar	4	6.2
Afección gastrointestinal	1	1.5
Afección hepática sin insuficiencia	2	3.1
Afección hepática con insuficiencia	10	15.4
Afección esplénica	10	15.4
Afección endócrina	1	1.5
Afección del Sistema nervioso central	2	3.1
Afección hematopoyética: Anemia	10	15.4
Afección hematopoyética: Leucopenia	9	13.8
Afección hematopoyética: Plaquetopenia	1	1.5

Afección hematopoyética: Bicitopenia que incluye anemia	9	13.8
Afección hematopoyética: Compromiso de médula ósea	3	4.6
Afección renal	1	1.5
Afección ganglionar	15	23.1

\* La suma de los porcentajes sobrepasa el 100% debido a que cada paciente puede tener más de una manifestación clínica

En cuanto a los datos obtenidos, mediante el programa EPIDAT, se encontró que las variables independientes en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas, en su expresión en los grupos de estudio por medio de las pruebas de  $X^2$ , fueron: desnutrición al momento del diagnóstico, HLC congénita, neonato al momento del diagnóstico, género masculino, enfermedad cutánea y bicitopenia que incluya anemia e infiltración de medula ósea.

En el análisis univariado, por medio de un análisis de regresión logística, se obtuvo valores estadísticamente significativos, en las siguientes variables independientes: desnutrición, bicitopenia que incluye anemia, infiltración de medula ósea, HCL congénita, afección cutánea y género masculino (ver tabla B). Estas variables fueron incluidas en el análisis multivariado.

**Tabla B:** Análisis univariado de las posibles variables relacionadas a mortalidad\*

Órgano	Valor de p	Odss Ratio	IC de OR
Género	0.064	7.5	0.889-63.306
Desnutrición	0.004	9.333	2.072-42.05
Debut congénito de HCL	0.015	11.357	1.608-80.235
Debut en neonatos de HCL	0.077	6.625	0.814-53.897
Afección Cutánea	0.021	5.688	1.305-24.795

Compromiso de médula ósea	0.046	4.571	1.027-20.347
Afección hematológica: bicitopenia que incluye anemia	0.017	6.667	1.395-31.849

\* No se incluyen en la tabla las variables que no mostraron datos estadísticamente significativos

Las Odds Ratio obtenidas en el análisis multivariable fueron: desnutrición al diagnóstico 20,022; HCL congénita 21,852; género masculino 6,379; afección de médula ósea 5,521 y afección cutánea 1,7. Todos se comportan como factores de riesgo.

## VIII. DISCUSIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad no muy frecuente, pero se considera, de acuerdo a estudios publicados<sup>4</sup>, que la mayoría de los casos se presentan en edades inferiores a los 15 años, por lo cual se trata principalmente de una patología de la edad pediátrica.

Según los datos de este estudio la mediana de la edad de los pacientes al momento del diagnóstico era de 19 meses, con un rango de edad que se extiende desde los 4 días de vida hasta los 11 años y 7 meses, la cual es ligeramente más baja que los 22 meses publicados por Mazin en el 2008<sup>7</sup>.

La mortalidad general encontrada entre los pacientes de este estudio es de 15.4%, un valor similar al 14% publicado por Campos en 2007<sup>6</sup>, e inferior al 25 % publicado por Mazin en el 2008<sup>7</sup>.

En cuanto a la distribución por género, esta fue a predominio masculino en una relación de 1.5:1, la cual es muy semejante a la relación 1.4:1 publicada por Rojas en 2005<sup>17</sup> y a la publicada posteriormente por Campos en 2007<sup>6</sup> que la situaba entre 1.1-2:1, ambas siempre a predominio masculino.

En referencia a las manifestaciones clínicas encontradas en nuestro centro, estas demostraron ser tan variables como las descritas en la literatura mundial<sup>1, 2, 3, 7, 8, 10 y 12</sup>, siendo las más frecuentes la afección ósea con un porcentaje de 61.5% y la afección cutánea con un 35.4 %, lo cual coincide con reportes semejantes realizados<sup>2, 3, 8, 12</sup>.

Es de señalar además que, en los pacientes de este estudio, se encontró una alta frecuencia de linfadenopatías, llegando a presentarse en el 23.1% de los pacientes. Un hallazgo menor al 52% del estudio de Narula en 2007<sup>14</sup> y que el 48.5% publicado por Campos en 2007<sup>6</sup>.

### **Pronóstico de la Histiocitosis de Células de Langerhans**

Se hizo el análisis de las características clínicas encontradas en los pacientes al momento del debut de la enfermedad, con la finalidad de identificar en ellas los factores de riesgo de mortalidad de nuestros niños, los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Basados en el género, se detectó que hay mayor mortalidad entre los pacientes masculinos que en los femeninos, un evento que ha sido reportado previamente por Cándara en 2010<sup>3</sup> y por Toro En 2009<sup>10</sup>.

En cuanto la edad de debut de la HCL, que representa mayor riesgo de mortalidad, se encontró que la HCL desarrollada en forma congénita y en período neonatal fueron las que resultaron de mayor riesgo, coincidiendo con el reporte de Jubran en 2003<sup>16</sup> que sugería mayor mortalidad en los pacientes de menos de 1 año de vida.

Un factor encontrado en este estudio que puede ser gran importancia, es la desnutrición al momento del diagnóstico, la cual tras el análisis mostró ser un factor de riesgo de mortalidad para el paciente, sin embargo no hay reportes que tengan en consideración este aspecto, pero al ser un factor de riesgo potencialmente modificable sería de gran utilidad profundizar en él en futuras investigaciones.



Otros factores de riesgo encontrados son referentes a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, al momento del diagnóstico, estas son: la enfermedad cutánea, la afección hematológica en forma de bicitopenia que incluya anemia y la afección de médula ósea.

Respecto a la afección cutánea, se encontró que esta afectó el 35.4% de los pacientes de este estudio, siendo la segunda manifestación clínica más frecuente entre nuestros pacientes, muy similar al 33.3% reportado por Campos en 2007<sup>16</sup> pero abajo del 52.38% publicado por Mazin en el 2008<sup>7</sup>. El posterior análisis del riesgo de mortalidad en este grupo de pacientes, revela que se comporta como un factor de riesgo, tal como lo han publicado reportes a nivel mundial como Egeler en 2005<sup>12</sup> y Mazin en 2008<sup>7</sup>.

La siguiente manifestación a considerar es la afección hematológica con bicitopenia que incluya anemia. Esta se presentó en nuestros pacientes con una frecuencia de 13.5 %, pero aumenta el riesgo de mortalidad cuando se encuentra presente al momento del diagnóstico, coincidiendo con la literatura que la incluye entre los órganos de riesgo, aceptados por la sociedad del Histiocito, en 2009<sup>17</sup>

Otro factor de riesgo de mortalidad en nuestros pacientes es la infiltración de la médula ósea, coincidiendo con lo propuesto por la Sociedad del Histiocito en 2009<sup>17</sup>. Es una manifestación poco frecuente, solo el 4.6%, el cual coincide con otros reportes como el de Toro y en 2008<sup>10</sup> en donde además es descrito como una afección rara.

La importancia de este estudio es que determina la población con HCL que posee mayor riesgo de mortalidad, respecto a variables encontradas al momento del diagnóstico, sin embargo dada la variedad de la patología es necesario continuar realizando más estudios, con el fin de mejorar la evaluación, manejo y pronóstico de los niños afectados.



## **IX. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE HIPOTESIS**

Al analizar los datos obtenidos, podemos determinar:

H1: Las manifestaciones clínicas, así como el género, la edad de presentación y el estado nutricional en el momento del diagnóstico del paciente con HCL son factores de riesgo de mortalidad para los pacientes con Histiocitosis de células de Langerhans.

## **X. CONCLUSIONES**

- La forma de presentación clínica asociada a mayor mortalidad entre los pacientes con HCL en nuestro centro son: la afección cutánea, la afección hematológica con bicitopenia que incluya anemia y la infiltración de médula ósea.
- Los pacientes que debutan con HCL a una edad de menos de 28 días de vida son los que tienen mayor mortalidad.
- Los pacientes masculinos que desarrollan HCL tienen mayor mortalidad, en comparación a los pacientes femeninos.
- La desnutrición en los pacientes que debutan con HCL en nuestro centro es un factor de riesgo para mortalidad.

## **XI. RECOMENDACIONES**

- Se sugiere que la depuración de los expedientes clínicos de los pacientes fallecidos por HCL, y por otras patologías, no sea una práctica realizada en forma sistemática, ya que preservar dicha información para futuros estudios es lo que nos permitirá avanzar en conocimiento que beneficie a la población infantil de El Salvador, a la cual debemos nuestros esfuerzos.
- Se recomienda realizar estudio de endoscopia y biopsia en aquellos pacientes en que se sospeche afección del sistema gastrointestinal, debido a que existe un subregistro de este tipo de manifestación clínica.
- Por los orígenes aún no esclarecidos y inmensa variedad clínica de esta patología, es indispensable continuar realizando estudios para beneficio de nuestros pacientes.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Del pozo H, Liberman R, Beresi V, Latorre J. Histiocitosis X. Rev. ChilPediatría [Internet]. 1973 [Citado 11 ene 2014]; 44(2): 133-137. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v44n2/art04.pdf>
2. Postini AM, Brach A, Pagano M, Rivetti E, et al. Langerhans Cell Histiocytosis: 40 Years' Experience. J PediatrHematolOncol [Internet]. 2012 [Citado 12 ene 2014]; 34(5): 353–358. Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/225060853\\_Langerhans\\_cell\\_histiocytosis\\_40\\_years\\_experience](http://www.researchgate.net/publication/225060853_Langerhans_cell_histiocytosis_40_years_experience)
3. Murcia Gándara, J. y Bárcenas, W. Histiocitosis. [Internet]. Sociedad Colombiana de Pediatría - CCAP [Internet]. 2012 [Citado 12 ene 2014] 11(4): 36-48. Disponible en: [http://www.scp.com.co/precop/precop\\_files/ano12/12\\_4.pdf](http://www.scp.com.co/precop/precop_files/ano12/12_4.pdf)
4. Valdivielso M, Bueno C. Histiocitosis de células de Langerhans. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2005 [Citado 13 ene 2014] 96(5):275-84. Disponible en: <http://actasdermo.org/es/histiocitosis-celulas-langerhans/articulo/13076096/>
5. Svarch E, Arteaga R, Pavón Morán V, González Otero A. Las Histiocitosis. Rev Cubana HematolInmunolHemoter [Internet] 2001 [Citado 14 ene 2014]; 17(3):151-63. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol17\\_3\\_01/hih01301.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol17_3_01/hih01301.htm)
6. Campos M, Borato M, Oliveira B, Dias D, Resende CM. Histiocitosis de células de Langerhans: una experiencia de 16 años. J Pediatr (Rio J). [Internet] 2007 [Citado 20 ene 2014]; 83(1):79-86. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v83n1/v83n1a14.pdf>
7. Mazin F. Al-Jadiry, Salma A. Al-Hadad; Khalid Q. Abd. Langerhans Cell Histiocytosis in Children. J Fac Med Baghdad [Internet] 2008 [Citado 3 feb

- 2014]; 50(3): 296-302. Disponible en: <http://www.iasj.net/iasj?func=fulltext&ald=1146>
8. Ordóñez, DM. Células de Langerhans en la inmunidad cutánea. RevAsoc Col Dermatol [Internet] 2007 [Citado 12 feb 2014]; 15(4): 280-285. Disponible en: <http://revistasocolderma.org/files/Articulo%20de%20revisi%20%20Celulas%20de%20langerhans%20en%20la%20inmunidad.pdf>
  9. Castrillón A, Palma A, Padilla C. La función inmunológica de la piel. Dermatología Rev Mex [Internet] 2008 [Citado 4 mar 2014]; 52(5):211-24. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2008/rmd085b.pdf>
  10. Toro AM, Restrepo R, Ochoa A. Histiocitosis de células de Langerhans. RevAsoc Col Dermatol [Internet] 2009 [Citado 13 ene 2014]; 17(1): 34-44. Disponible en: <http://revistasocolderma.org/files/Articulo%20de%20revisi%20-%20Histiocitosis%20de%20celulas%20de%20Langerhans.pdf>
  11. Barberá JF, Cruz Martínez O. Histiocitosis. En: Protocolos de Dermatología [Internet]. 2nd ed. España: Asociación Española de Pediatría. 2007 [Citado 20 ene 2014]. p. 165-172. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/histiocitosis.Pdf>
  12. Egeler, R. Maarten. LCH: The symptoms, diagnosis and treatment. Histiocyte Society[Internet] 2003 [Citado 4 mar 2014]. Disponible en: [http://www.kintera.org/atf/cf/%7BD4A695A1-BE28-4E18-B7EF-2CAE01D9FC5%7D/Egeler%20-%20LCH,%20The%20Symptoms,%20Diagnosis%20and%20Treatment%20\(gs%20edit\).pdf](http://www.kintera.org/atf/cf/%7BD4A695A1-BE28-4E18-B7EF-2CAE01D9FC5%7D/Egeler%20-%20LCH,%20The%20Symptoms,%20Diagnosis%20and%20Treatment%20(gs%20edit).pdf)
  13. Histiocyte Society. LCH Treatment Guidelines. [Internet] 2009 [Citado 23 mar 2014]. p. 1-21. Disponible en: <https://www.histiocytesociety.org/document.doc?id=290>
  14. Narula G, Bhagwat y col. Clinico-biologic profile of Langerhans cell histiocytosis: A single institutional study. Indian Journal of Cancer. [Internet]

2007 [Citado 23 mar 2014]. 44(3): 93-98. Disponible en:  
<http://www.bioline.org.br/pdf?cn07015>

15. Ruiz Arellano M. A., Larrañaga Zulaica J., Blanco García C., Zubillaga Garmendia G. Histiocitosis de células de Langerhans en vulva y hueso. An. Med. Interna (Madrid) [Internet] 2003 [Citado 24 mar 2014] 20(8):440 Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v20n8/carta3.pdf>
16. Jubran R, Marachelian A, Dorey F and Malogolowkin M. Predictors of Outcome in Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer. Pediatr Blood Cancer.* 2005;45:37–42
17. Rojas R, García C, Parra D, Solar A et al. Compromiso óseo en Histiocitosis de células de Langerhans en el niño. Estudio radiológico simple. Presentación clínica y diagnóstico radiológico. *Revista Chilena de Radiología* [Internet] 2005 [Citado 24 mar 2014] 11(3): 122-128. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchradiol/v11n3/art05.pdf>



### XIII. ANEXOS: Hoja de Recolección de Datos

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



**TEMA DE INVESTIGACIÓN:** FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS, EN LAS EDADES DESDE EL NACIMIENTO HASTA LOS 12 AÑOS, DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, ENTRE EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE JULIO DE 2002 Y JULIO DE 2012

<b>DATOS DE IDENTIFICACIÓN</b>		CODIGO	
FECHA:			
EXPEDIENTE:	INICIALES:	SEXO:	
FECHA DE NAC:	PESO: Kg	TALLA cm	
VIVO	FALLECIDO	RECAÍDA	
DIRECCIÓN:			
FECHA DE INGRESO:		REFERIDO DE:	
DIAGNÓSTICO INICIAL:		TIEMPO EVOLUCIÓN:	
INMUNOHISTOQUIMICA			
AFECCIÓN CUTÁNEA		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
AFECCIÓN OSEA		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Cráneo <input type="checkbox"/> Huesos largos		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Otros
AFECCIÓN PULMONAR		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Leve <input type="checkbox"/>		Grave <input type="checkbox"/>	

AFECCIÓN GASTROINTESTINAL	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No
AFECCIÓN HEPÁTICA	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No
Hepatomegalia <input type="checkbox"/>	Esplenomegalia <input type="checkbox"/>	Insuficiencia hepática <input type="checkbox"/>		
AFECCIÓN ENDÓCRINA	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No
AFECCIÓN DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No
AFECCIÓN HEMATOPOYÉTICA	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No
Anemia <input type="checkbox"/>	Leucopenia <input type="checkbox"/>	Plaquetopenia <input type="checkbox"/>		
Afección médula ósea	S <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	o	
AFECCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL	Si <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
AFECCIÓN DE CADENA GANGLIONAR	Si <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Cuello <input type="checkbox"/>	Axilar <input type="checkbox"/>	Inguinal <input type="checkbox"/>	Abdominal <input type="checkbox"/>	