

## El síndrome hemofagocítico y su relación con la COVID-19 en pacientes pediátricos

*Hemophagocytic syndrome and its relationship with COVID-19 in pediatric patients*

Allamey Torres Herrera <https://orcid.org/0000-0002-3367-076X>

Marcos Guerra González <https://orcid.org/0000-0001-7972-237X>

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana  
Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García"

### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome hemofagocítico constituye una enfermedad muy rara de encontrar en la población pediátrica a nivel mundial y especialmente en Cuba pero sin embargo representa una de las principales comorbilidades para el contagio de la Covid-19.

**Objetivo:** Explicar el comportamiento del síndrome hemofagocítico en pacientes pediátricos con Covid-19.

**Método:** En este trabajo se realizó una revisión bibliográfica donde se recuperaron artículos de revistas nacionales e internacionales; se emplearon bases de datos tales como Scielo Regional y PubMed. Además se consideró como criterio de selección aquella literatura publicada más recientemente en concordancia con lo novedoso de esta enfermedad, de esa revisión quedó un total de 20 referencias bibliográficas.

**Desarrollo:** Las personas infectadas con el virus SARS-CoV-2 y que tienen como enfermedad base el

síndrome hemofagocítico presentan a la inflamación como mecanismo de defensa, donde ocurre un desbalance inflamatorio que trae como resultado una hiperactivación de la respuesta inmune con daño a los tejidos. En cuanto al tipo de tratamiento no es aconsejable aplicar el antiviral sino el antimicrobiano.

**Conclusiones:** El síndrome hemofagocítico en los pacientes pediátricos condiciona un estado de hiperactividad inmunitaria que es ineficaz cuando el sistema está expuesto al virus SARS-CoV-2. Esto produce un deterioro rápido de su salud que puede llegar al fallo multiorgánico y a la muerte si no es tratado a tiempo.

### ABSTRACT

**Introduction:** Hemophagocytic syndrome is a very rare disease to be found in the pediatric population worldwide and especially in Cuba, but nevertheless it represents one of the main comorbidities for the spread of Covid-19.

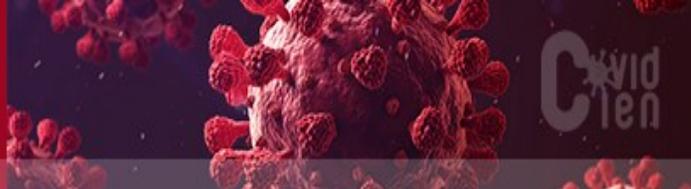
**Objective:** To explain the behavior of the hemophagocytic syndrome in pediatric patients with Covid-19.

**Method:** In this work, a bibliographic review was carried out where articles from national and international journals were recovered; Databases such as Scielo Regional and PubMed were used. In addition, the most recently published literature in accordance with the novelty of this disease was considered as a selection criterion, from that review a total of 20 bibliographic references remained.

**Development:** People infected with the SARS-CoV-2 virus and whose underlying disease is hemophagocytic syndrome present inflammation as a

defense mechanism, where an inflammatory imbalance occurs that results in an over-activation of the immune response with damage to the tissues. Regarding the type of treatment, it is not advisable to apply the antiviral but rather the antimicrobial.

**Conclusions:** Hemophagocytic syndrome in pediatric patients conditions a state of immune hyperactivity that is ineffective when the system is exposed to the SARS-CoV-2 virus. This produces a rapid deterioration of your health that can lead to multiple organ failure and death if it is not treated in time.



## INTRODUCCION:

El síndrome hemofagocítico (SHF) también conocido como linfohistiocitosis hemofagocítica es una enfermedad muy poco frecuente que se produce como resultado de una inadecuada respuesta inmune a un agente patógeno, ya sea de origen infeccioso, neoplásico, reumatológico o metabólico, el cual actúa como un desencadenante de esta reacción inflamatoria exagerada del sistema inmune. Tiene dos formas de presentación: la hereditaria (primaria) y la adquirida (secundaria).<sup>1</sup>

Esta patología fue descrita por primera vez en 1939 por los pediatras Scott y Robb Smith, los cuales la describieron como una condición que llegaría a ser mortalmente fatal para el paciente, caracterizada por una inflamación desproporcionada que puede producir desde fiebre hasta proliferación histiocítica de la médula ósea. En 1952 se identificó como un desorden inmune familiar llamado reticulosis familiar hemofagocítica. Posteriormente, se describió como un desorden que podía presentarse de forma hereditaria por alteraciones genéticas o asociada a infecciones, enfermedades malignas o autoinmunes.<sup>2</sup>

Actualmente en el mundo su incidencia es de uno cada 1 000 000 de individuos por año, sin embargo la esperanza de vida es poca. En Las Américas 1 de cada 500 00 niños la padecen y en Cuba el SHF tiene una tasa de mortalidad de 8.5% por cada mil habitantes.<sup>3</sup>

Por otra parte los coronavirus son virus de ARN que varían de 60 nm a 140 nm de diámetro con proyecciones en forma de púas en su superficie que le dan una apariencia de corona bajo el microscopio electrónico; de ahí el nombre de coronavirus. Cuatro virus corona (HKU1, NL63, 229E y OC43), han estado en circulación en humanos y generalmente causan una enfermedad respiratoria leve.<sup>4</sup> Sin embargo en el 2019 ha sido identificado en Wuhan, en la República Popular China una nueva variedad de coronavirus: el SARS-CoV-2, que es el agente causal de la enfermedad COVID-19, el cual se puede clasificar como un virus de ARN monocatenario positivo con envoltura. La COVID-19 es una enfermedad infecciosa que puede llegar a provocar insuficiencia respiratoria, sepsis, falla multiorgánica e inflamación sistémica.<sup>5</sup>

Esta enfermedad representa un peligro potencial especialmente para las personas desde el momento del nacimiento hasta los 18 años, es decir, para las personas en edad pediátrica debido al gran número de complicaciones que pueden desarrollarse en el paciente llegando incluso a necesitar de la ventilación mecánica invasiva para mantener su función respiratoria.<sup>6</sup> El virus SARS-CoV-2 puede agravar de forma rápida el estado del menor especialmente los que tienen SHF como enfermedad de base provocándole desde daños neurológicos hasta el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico.<sup>7</sup>

Los autores plantean que en estos últimos tres años la COVID-19 ha sido una pandemia que ha transformado a la humanidad. Esta infección ha tenido numerosas repercusiones en pacientes con SHF, especialmente a los menores de 18 años, llevando a algunos de los que la han padecido a la muerte. En Cuba solo existió un caso de una paciente en edad pediátrica contagiada de Covid-19 y que tenía como comorbilidad el síndrome hemofagocítico, lo que ha alertado a los equipos de Terapia Intensiva y Urgencias en todo el país y ha estimulado a su vez, a los científicos cubanos a investigar la relación existente entre estas dos enfermedades. De ahí que podemos preguntarnos: **¿De qué forma puede afectar el SARS-CoV-2 a los pacientes pediátricos con síndrome hemofagocítico?**

Por esta razón el presente trabajo tiene como **objetivo** explicar el comportamiento del síndrome hemofagocítico en pacientes pediátricos con COVID-19

## METODO:

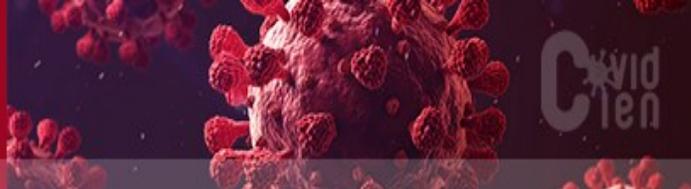
En este trabajo se realizó una revisión bibliográfica donde se consultó sitios web como Infomed. Se recuperaron artículos de revistas nacionales e internacionales como Revista Anales de Pediatría, Revista Chilena de Infectología, Revista Cubana de Hematología, Revista del Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milán Castro", Revista de Medicina Clínica, Revista Cubana de Pediatría, Revista Anales Europeos de Alergia e Inmunología Clínica, Revista de Oncología y Hematología, Revista 16 de Abril, Revista Pediátrica de Cáncer y Sangre, y Revista Opinión Actual de Inmunología. Se emplearon bases de datos tales como Scielo Regional, PubMed y Biomed Central, usando los términos en español: "síndrome hemofagocítico", "COVID-19" y "Linfohistiocitosis hemofagocítica en pediatría". Además se consideró como criterio de selección aquella literatura publicada más recientemente en concordancia con lo novedoso de esta enfermedad, de esa revisión quedó un total de 20 referencias bibliográficas utilizadas y ha sido comprobada la calidad, fiabilidad y validez metodológica de los artículos seleccionados para realizar una adecuada revisión.

## DESARROLLO:

**El síndrome hemofagocítico: Etiología, cuadro clínico, diagnóstico, fisiopatología y tratamiento.**

Cuando los macrófagos activados incorporan eritrocitos, leucocitos, plaquetas u otras células sanguíneas se produce un proceso denominado hemofagocitosis. La hemofagocitosis tiene como consecuencia la destrucción de las células sanguíneas en tejidos como el hematopoyético, sin embargo cuando existe una respuesta inmune altamente estimulada pero ineficaz este proceso comienza a denominarse síndrome hemofagocítico.<sup>(8)</sup>

El Dr. Luis González Granado, et.al<sup>(1)</sup> plantea que este síndrome puede aparecer en cualquier etapa de la vida pero su forma primaria suele ocurrir en la infancia. Se ha asociado inicialmente a infecciones virales, y posteriormente con otras infecciones por hongos, bacterias y parásitos, aunque también un desencadenante común, tanto en SHF primario como secundario es el virus Epstein-Barr (VEB).



Los autores de este trabajo coinciden con el Dr. Luis González Granado, et. al<sup>(1)</sup>, sin embargo plantean que también se puede manifestar en pacientes que presentan enfermedades autoinmunes como la artritis idiopática juvenil o la enfermedad de Kawasaki por lo que se puede concluir que la forma secundaria de esta enfermedad puede ser desencadenada por medio de una estimulación intensa de la inmunidad celular y sin embargo cuando ocurre en pacientes con enfermedades reumáticas recibe el nombre de síndrome de activación macrófaga.

El cuadro clínico inicial que presenta el paciente al momento del diagnóstico es el mismo que los procesos infecciosos graves, de ahí que se dificulta la detección de la patología. Entre las principales manifestaciones que presenta se encuentran la fiebre alta prolongada, que vincula pancitopenia y hepatoesplenomegalia, conjuntamente con fallos multiorgánicos como afectación hepática, renal y neurológica. Otros pacientes presentan pérdida capilar, edema, hipoalbuminemia, citopenias en sangre, coagulopatía, hiperfibrinogenemia, hipertigliceridemia, hipertransaminasemia e hiperferritinemia.<sup>(9)</sup>

Según la Dra. Karen Cecilia Valdés Díaz, et.al<sup>(2)</sup> existen ocho criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico del SHF entre los que se encuentran la fiebre igual o mayor a 38.5 °C, esplenomegalia, citopenias, la hemoglobina menos de 90g/l, la concentración de plaquetas inferior a 100.000/mm<sup>3</sup> y la de neutrófilos menor de 1000/mm<sup>3</sup>, la concentración de triglicéridos en ayunas mayor o igual a 3 mmol/l, la de fibrinógeno inferior a 1,5 g/l, la de ferritina mayor a 500 µg/l y la de sCD25 igual o mayor a 2400 U/ml., descenso o ausencia de actividad citotóxica NK y hemofagocitosis en médula ósea, líquido cefalorraquídeo o ganglios linfáticos.

Con respecto a la opinión aportada anteriormente, el Dr. Alberto Alfaro Murillo, et. al<sup>(3)</sup> no está totalmente a favor ya que él considera que para el diagnóstico de esta patología solo son necesarios cinco de los ocho criterios; además añade que es imprescindible realizar la detección de mutaciones genéticas PRF1, UNC13D, Munc18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A o BIRC4.

Los autores de esta investigación coinciden con el criterio de la Dra. Karen Cecilia Valdés Díaz, et.al<sup>(2)</sup> ya que es necesario tener un diagnóstico certero de esta enfermedad y para ello es indispensable confirmar la presencia de estos ocho criterios para identificar de forma segura el SHF u otra patología que puede no cumplir completamente esta norma.

El diagnóstico se ve obstaculizado en cuanto a la presencia de hemofagocitosis en tejidos como la médula ósea debido a que se manifiesta solamente en el 40% de los casos y aumenta en un 80-90% a medida que la enfermedad progresa. Los niveles séricos del receptor de interleucina-2-soluble (rIL2s o CD25s) al ser un indicador de la activación linfocitaria presenta niveles superiores a 2400 U/mL pero el estudio de la actividad NK es el método más transversal a la mayoría de los defectos debido a la alteración de la capacidad de citotoxicidad característica.<sup>(10)</sup>

En cuanto a la fisiopatología el SHF al ser un cuadro inflamatorio grave causado por una proliferación y activación de linfocitos y macrófagos, secretan grandes cantidades de citocinas. Dicho proceso a menudo es precipitado por un desencadenante infeccioso, que actúa sobre un sistema inmune disfuncional, ya sea por un defecto primario o secundario a diferentes enfermedades como son las autoinmunes, autoinflamatorias, oncológicas y las metabólicas o tratamientos inmunomoduladores. Por otro lado la función citotóxica de las células CD8+ y NK permite la lisis de células afectadas como las infectadas, neoplásicas y las envejecidas a través de la exocitosis de sus gránulos citotóxicos, que contienen proteínas citolíticas llamadas granzimas y perforinas. La retirada deficiente de las células afectadas estimula la presentación antigénica por parte de células dendríticas y se perpetúa la activación linfocitaria.<sup>(11)</sup>

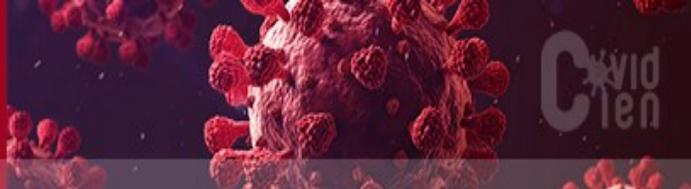
La activación sostenida e incontrolada de estos linfocitos, que producen grandes cantidades de interferón-gamma (IFN-γ), tiene como consecuencia la activación macrófaga, que a su vez producirán hemofagocitosis y liberarán citocinas inflamatorias como TNFα, IFN-α, IL-6, IL-18 y IL-12, las cuales perpetúan la presentación antigénica y activación T, contribuyendo todo ello a las manifestaciones clínicas. Se produce un círculo vicioso inflamatorio y de citocinas liberadas. Dada la disfunción de la citotoxicidad, la función citotóxica suele evaluarse para el diagnóstico y suele estar disminuida o ausente, tanto en formas primarias como secundarias. La diferencia es que en las formas primarias, el defecto de citotoxicidad persiste en el tiempo incluso sin síntomas clínicos de SHF.<sup>(12)</sup>

La severidad se ha correlacionado con la función citotóxica residual, por ello, la intensidad de los síntomas puede variar según el defecto genético, tipo de mutación, y agente secundario desencadenante. Por último, en las formas de SHF secundario, la fisiopatología no está bien definida. Se sabe que no todo agente infeccioso puede desencadenar un SHF, dicho agente debe poseer unas características especiales.<sup>(9)</sup>

Por otro lado la Dra. Ana R. Cofré, et. al<sup>(4)</sup> realizó una investigación relacionada al tratamiento del SHF donde expresó que el objetivo general es la supresión y control de la hiperinflamación e hipercitocinemia y la eliminación de células activadas e infectadas. Los diferentes medicamentos prescritos incluyen corticoides que constituyen el primer escalón terapéutico. Habitualmente se prescribe Dexametasona de 10 mg/m<sup>2</sup> según protocolos HLH-94, HLH-2004, en formas primarias, Metilprednisolona en secundarias, inmunosupresores, citostáticos, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales y agentes anticitocinas.

Coincidiendo con la opinión anterior los autores de este trabajo añaden que el tratamiento debe ajustarse al grado de gravedad y evolución del paciente debido a que esta patología puede abarcar tratamientos como la ingestión de medicamentos hasta la terapia y medidas de soporte intensivo de forma empírica y urgente, como en los estadios graves.

La Dra. Gina Nieto Duarte, et. al<sup>(5)</sup> comparte el criterio de la Dra. Ana R. Cofré, et. al<sup>(4)</sup> ya que plantea que se



necesitan administrar fármacos inmunosupresores como esteroides, bloqueantes de citocinas, gammaglobulinas o incluso citostáticos para destruir las células activadas. En formas graves los pacientes precisan ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos porque requieren ventilación mecánica, soporte hemodinámico y transfusiones.

La duración del tratamiento varía según la evolución y respuesta. Por esta razón las decisiones terapéuticas son complejas porque muchos pacientes presentan infecciones por lo que se debe priorizar el tratamiento antimicrobiano que resulta insuficiente para frenar la cascada inflamatoria.<sup>(10)</sup>

Sin un tratamiento correcto, el SHF puede ser fatal donde el riesgo de una rápida progresión a fallo multiorgánico y de afectación del sistema nervioso central con secuelas a largo plazo, son las consecuencias más graves de un diagnóstico tardío.<sup>(11)</sup>

Se aconseja consultar con expertos y trasladar a los pacientes graves a centros terciarios. En las formas primarias la terapia inicial es un puente hasta el trasplante: intenta conseguir la remisión y búsqueda del mejor donante disponible. En formas secundarias, la duración puede ser de pocos días o semanas si alcanza la remisión clínica, vigilando aparición de recaídas posteriores.<sup>(12)</sup>

#### **COVID-19 en pacientes pediátricos con síndrome hemofagocítico.**

Los pacientes hematológicos, en especial las personas que padecen de síndrome hemofagocítico tienen un riesgo aumentado de presentar variantes graves de la infección por SARS-CoV-2. Es por ello que, hasta que se disponga de un tratamiento efectivo, en estos pacientes la prevención es fundamental.<sup>(13)</sup>

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 son menos frecuentes y graves en niños que en adultos; sin embargo, recientes publicaciones sugieren la posibilidad de un cuadro clínico severo secundario a la infección por este coronavirus en pacientes pediátricos, denominado síndrome inflamatorio multisistémico.<sup>(14)</sup>

La enfermedad por COVID-19 se presenta de forma parecida en pacientes con y sin antecedentes de enfermedad hematológica, siendo los síntomas más habituales fiebre mantenida, tos y disnea. Radiológicamente se presenta con opacidades en la radiografía de tórax, que afectan habitualmente ambos pulmones. También hay fallo multiorgánico con marcado nivel de inflamación de diversos órganos y una liberación excesiva de citoquinas acompañado de distrés respiratorio grave, como consecuencia del estado de desregulación inmunológica causada por el SARS-CoV-2.<sup>(15)</sup>

En los menores de 18 años que padecen SHF y que se contagien con la COVID-19, la inflamación forma parte del mecanismo de defensa. Debido a la presencia del síndrome, ocurre un desbalance inflamatorio, con consecuente hiperactivación inmune y daño tisular. La liberación excesiva de citocinas pro-inflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12, IL-16, IL-18, FNT $\alpha$  e IFN provoca esta hiperinflamación. Esta hiperliberación junto con depleción profunda de células T e inflamación extensa pulmonar, son síntomas comunes en los estadios más graves de COVID-19.<sup>(16)</sup>

Atendiendo a este comportamiento se han realizado estudios donde se determinó que el 76% de los pacientes infectados por este virus que se encuentran en estado grave presentaban un índice de citopenias en sangre igual o superior a 2 con una hemoglobina de 9,2g/dL, una concentración de plaquetas igual a 110.000/mm<sup>3</sup> y de leucocitos igual a 5.000/mm<sup>3</sup>.<sup>(17)</sup>

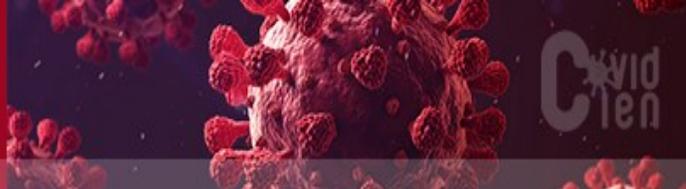
La mayoría de los casos graves de COVID-19 y que presenten a su vez síndrome hemofagocítico cursan con neutrofilia; una observación interesante desde el punto de vista hematológico, ya que, asociado a la neutrofilia, existe linfopenia profunda en los pacientes con COVID-19 moderado o grave.<sup>(18)</sup>

Relacionado a otras manifestaciones de la COVID-19 en este tipo de pacientes el Dr. Héctor Nuñez Paucar, et. al<sup>(19)</sup> hizo referencia a la infección directa de los linfocitos resultando en muerte celular, destrucción de órganos linfáticos como timo y bazo por el propio virus, apoptosis linfocítica por la desregulación citoquinica e inhibición de los linfocitos T por acidosis metabólica hiperlactatémica en el paciente crítico linfopenia, a expensas de disminución de linfocitos T CD3+, así como de linfocitos CD3+/CD4+, CD3+/CD8+ y células NK. El agotamiento de estas subpoblaciones es debido al proceso inflamatorio persistente y consecuente liberación constante de citoquinas por células inmunes, tanto innatas como adaptativas. Por otra parte, los niveles aumentados de fibrinógeno en conjunto con elevaciones del dímero D así como la presencia elevada de ferritina.

En cuanto a la hiperferritinemia presente en estas personas los autores del trabajo plantean que la existencia del elevado nivel de ferritina en sangre generalmente está acompañado de hipoxemia, ya que estas concentraciones aumentadas inducen mecanismos inmunosupresores con el objetivo de tratar de controlar el estado hiperinflamatorio adyacente por medio de la anergia de linfocitos T, la inhibición de los linfocitos B, supresión de la fagocitosis por granulocitos y regulación de la granulomonocitopoyesis.

Entre los tipos de tratamientos el antiviral no es recomendable, sin embargo el tratamiento antimicrobiano es posible aplicarlo mediante la combinación de ceftriaxona más vancomicina o meropenem más vancomicina; pero en pacientes que tienen lesiones renales la vancomicina debe ser sustituida por linezolid. En las personas con sospecha de padecer eritrodermia, es decir, sospecha de enfermedad mediada por toxinas, se debe agregar clindamicina si en el tratamiento no incluye el linezolid.<sup>(18)</sup>

Con respecto al tratamiento que se debe emplear en pacientes con SHF y Covid-19 deberá valorarse de manera individualizada por parte del equipo médico multidisciplinario. En el caso del paciente pediátrico el tipo de tratamiento empleado debe ser acorde a la severidad de ambas patologías y el grado de afectación multiorgánica que

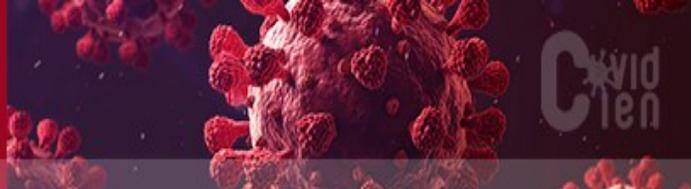


## CONCLUSIONES:

En los pacientes pediátricos que presentan el síndrome hemofagocítico existe una hiperactividad del sistema inmune que es ineficaz a la hora de responder a virus como el SARS-CoV-2, lo cual induce a un deterioro rápido de su estado clínico como consecuencia de las complicaciones que poseen ambas enfermedades. Esto trae como resultado daño a diversos tejidos llegando incluso al fallo orgánico que conduce a la muerte del paciente sino es diagnosticado y tratado a tiempo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. González Granado, L; et al. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. Rev. Anales Ped. [Internet] 2018 [citado 2021 Dic 25]; 89 (2): 124. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.05.003>.
2. Valdés Díaz, K.C; et. al. Linfocitosis hemofagocítica, un síndrome potencialmente fatal. Presentación de tres casos. Rev. Cub. Hem. [Internet] 2020 [citado 2021 Dic 25]; 36(1):e1048. Disponible en: [https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es\\_ES](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES).
3. Alfaro Murillo, A; Lazo Paéz, G. Linfocitosis hemofagocítica secundaria y síndrome de liberación de citoquinas en Covid-19, ¿entidades iguales o diferentes? Rev. Chil. Infect. [Internet] 2021 [citado 2021 Dic 25]; 38 (2). Disponible en: <https://www.reinf.cl/index.php/revinf/article/view/797>.
4. Cofré A. R; Cruz, A; Garibotti G; Piccilli K; Abdelnur, M; Godou, L; et al. Disfunción olfativa y gustativa en pacientes con COVID-19 de Argentina. Rev. Arg. Salud Pùb. [Internet] 2021 [citado 2021 Dic 25]; 13 (1): 6. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1853-810X2021000200006&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1853-810X2021000200006&lng=es).
5. Nieto Duarte, G; Pichilingue P; Aivasovsky Trotta, I; Castellanos Fernández, M; Gustavo Celis L. COVID-19: una revisión de la evidencia en el ámbito pediátrico. Rev. [Internet] 2020 [citado 2021 Dic 25]; 18 (35): 87-94. Disponible en: [http://scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1794-24702020000300087&lng=en](http://scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702020000300087&lng=en).
6. Aizpurua Galdeano, P; Aparicio Rodrigo, M; Cuervo Valdés, J.J; Díaz Cirujano, A. I; Esparza Olcina, M.J; Fernández Rodríguez, M.M. COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. [Internet] 2021 [citado 2021 Dic 25] Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/covid-19\\_en\\_pediatria\\_valoracion\\_critica\\_de\\_la\\_evidencia\\_rev\\_ext.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/covid-19_en_pediatria_valoracion_critica_de_la_evidencia_rev_ext.pdf)
7. Rabha, A.C; Oliveira J.F; Oliveira T.A; Cesar R.G; Fongaro G; Mariano R. F. Manifestaciones clínicas de niños y adolescentes con COVID-19: informe de los primeros 115 casos del Hospital Infantil de Sabará. Rev. Paul. Pediatr. [Internet] 2021 [citado 2021 Dic 25]; 39: e2020305. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-05822021000100445&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822021000100445&lng=en).
8. Santos Pérez, L.A; et. al. Síndrome hemofagocítico. Informe de caso y revisión de la enfermedad. Rev. Hosp. Clín. Quir. "Arnaldo Milán Castro" [Internet] 2017 [citado 2021 Dic 25]; 11 (4). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/861>.
9. García Górriz, M; Munar Bauzà, F. Peculiaridades del Paciente Pediátrico. Sociedad Catalana de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. [Internet] 2012 [citado 2021 Dic 25] Disponible en: [http://scartd.org/arxius/pedia1\\_2012.pdf](http://scartd.org/arxius/pedia1_2012.pdf)
10. Hernández Jiménez, P; et. al. Linfocitosis hemofagocítica: análisis de 18 casos. Rev. Med. Clín. [Internet] 2016 [citado 2021 Dic 25]; 147 (11). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-meidcina-clinica-2-articulo-linfocitosis-hemofagocitica-analisis-18-casos-S0025775316303840>.
11. Akenroye, A; et al. La linfocitosis hemofagocítica imita muchas afecciones comunes: series de casos y revisión de la literatura. Eur. Ann. Aleg. Clin. Inmunol. [Internet] 2017 [citado 2021 Dic 25]; 49:31-41.
12. Dávila Dupont, D; Peña López, I.R. Síndrome Hemofagocítico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev. Fac. Med. [Internet] 2019 [citado 2021 Dic 25]; 62(2): 15-21. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422019000200015&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422019000200015&lng=es).
13. Noda Albelo, A.L. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. Rev. Cub. Ped. [Internet] 2020 [citado 2021 Dic 25]; 92: 1202. Disponible en: [https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es\\_ES](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES).
14. Machowicza, R; et. al. Similar pero no igual: diagnóstico diferencial de HLH y sepsis. Rev. Oncol. Hematol. [Internet] 2017 [citado 2021 Dic 25]; 114.
15. López López, J.M; et. al. Linfocitosis hemofagocítica familiar. Reporte de un caso. Rev. 16 de Abril. [Internet] 2018 [citado 2021 Dic 25]; 57 (269): 195-200. Disponible en: <http://www.rev16deabril.sld.cu>
16. Marsh, M.B, et. al. Grupo de Trabajo de Terapia de Salvamento de la Sociedad de Histiocitos. Terapia de rescate para linfocitosis hemofagocítica refractaria: una revisión de la experiencia publicada. Rev. Pediat. Cánc. Sang. [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 25]; 64 (4).



17. Sepúlveda, G. Síndrome Hemofagocítico: formas primarias y condiciones predisponentes. Rev. Curr. Opin. Inmunol. [Internet] 2017 [citado 2021 Mar 25]; 49:20-26.
18. Reina R. Tratamiento con Dexametasona para la neumonía por COVID-19. Rev. Argent. Salud Púb. [Internet] 2021 [citado 2021 Mar 25]; 13 (1):1- Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1853-810X2021000200001&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1853-810X2021000200001&lng=es).
19. Nuñez Paucar, H; Candela Herrera, J.L; Aranda Paniara, F; Huby Muñoz, C; Coll Vela L.E; Bernal Mancilla R., et al. Características clínicas, de laboratorio y radiológicas de pacientes pediátricos hospitalizados con COVID-19: serie de casos. Rev. Per. Med. Exp. Salud Púb. [Internet] 2020 [citado 2021 Mar 25]; 37(4): 767-772. Disponible en: [http://scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342020000400767&lng=es](http://scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000400767&lng=es).
20. Peña López, B.O; Rincón Orozco, B; Castillo León, J.J. SARS-CoV-2: generalidades bioquímicas y métodos de diagnóstico. Rev. Nova [Internet] 2020 [citado 2021 Mar 25]; 18(35): 11-33. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1794-24702020000300011&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702020000300011&lng=en).