



HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

San Andrés Cholula, Puebla a 13 de enero de 2025
Memorandum HNP IMSS BIENESTAR/ENS/011/2025
Asunto: Impresión de tesis.

DRA. DIANA PAOLA LÓPEZ MÉNDEZ
RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
P R E S E N T E

Por este medio le envié un cordial saludo y al mismo tiempo informo que se le autoriza imprimir su tesis titulada **“SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO ADQUIRIDO EN EL PACIENTE POST TRASPLANTADO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS”**; solicitando sean 4 juegos empastados y 4 CD’s, teniendo como fecha límite para entregar en este Departamento el 20 de enero de 2025.

Sin más por el momento, quedo de Usted



ATENTAMENTE
JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. YANETH MARTÍNEZ TOVILLA

Archivo
DRA YMT/*rirs



Por medio de la presente me dirijo al Comité de Investigación del Hospital Para el Niño Poblano., para informar que autorizo la impresión de Tesis del Protocolo denominado: (NOMBRE DE NUESTRO PROTOCOLO)

Con número de registro: HNP-037-2024

Del Dr. Diana Paola López Méndez

Para la obtención del Diploma de la Especialidad de Pediatría.

Fecha: Febrero 2025

Asesor Experto: Cynthia Shanat Cruz Medina

Nombre

Firma

Asesor Metodológico: Froylan Eduardo Hernández Lara González

Nombre

Firma

Se autoriza impresión de Tesis

FECHA: Febrero, 2025.

DRA. YANETH MARTÍNEZ TOVILLA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

Blvrd del Niño Poblano 5307, Reserva Territorial Atlixcáyotl,
Concepción la Cruz, 72190 San Andrés Cholula, Puebla.
Te: (222) 404 0904 Ext. 193 Email: ensenanzahnp@gmail.com



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO
TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA

SINDROME HEMOFAGOCÍTICO ADQUIRIDO EN EL PACIENTE POST
TRASPLANTADO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

PRESENTA:

DIANA PAOLA LÓPEZ MÉNDEZ
RESIDENTE DE PEDIATRÍA

ASESOR EXPERTO: DRA.CYNTHIA SHANAT CRUZ MEDINA

ASESOR METODOLÓGICO: DR. FROYLAN EDUARDO HERNÁNDEZ LARA
GONZÁLEZ

PUEBLA, PUEBLA. FEBRERO 2025

AGRADECIMIENTOS

Luis, Emiliano y Pablo, gracias por ser mi motor y motivación durante toda la residencia, por reiniciarme con su amor todas las veces que llegué agobiada, por ser pacientes conmigo todas las veces que me quedé dormida contándoles un cuento, este logro es por y para nosotros.

Papá y mamá, gracias por su apoyo incondicional, por siempre creer en mí y por darme las herramientas para poder lograr lo que me proponga, gracias a ustedes soy la mujer que hoy soy.

A mis pacientes, mis maestros más grandes de vida que me permitieron aprender de su patología, de su diagnóstico y tratamiento, pero sobre todo, aprendí de su fe y valentía, así como a valorar cada segundo de esta vida.

CONTENIDO

I.	Resumen	Pag 6
II.	Antecedentes	Pag 9
III.	Justificación	Pag 18
IV.	Planteamiento del problema	Pag 19
V.	Objetivo general	Pag 20
VI.	Objetivo específico	Pag 20
VII.	Material y métodos	Pag 21
	a. Tipo de estudio	Pag 21
	b. Diseño del estudio	Pag 21
	c. Criterios de inclusión	Pag.21
	d. Criterios de exclusión.....	Pag 21
	e. Análisis estadístico	Pag 21
VIII.	Resultados	Pag 23
IX.	Discusión	Pag 28
X.	Conclusiones.....	Pag 31
XI.	Aspectos bioéticos	Pag 32
XII.	Referencias.....	Pag 33

RESUMEN

Introducción: El síndrome hemofagocítico (SHF) es un conjunto de signos y síntomas causados por hipercitoquinemia secundaria a una respuesta inmunológica descontrolada de etiología genética o adquirida. La forma adquirida de SHF asociado a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se presenta después de un TCPH alogénico y genera falla de injerto y falla multiorgánica.

Objetivo: Determinar las características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con síndrome hemofagocítico post trasplantados de células hematopoyéticas.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, homodémico y unicéntrico en el periodo de Agosto 2014 a Agosto 2024 en pacientes sometidos a TCPH.

Resultados: De los 16 pacientes recibieron TCPH en los últimos 10 años en el HNP, el 25% desarrolló SHF adquirido. El 75% de los pacientes son del sexo masculino, con promedio de edad al diagnóstico es de 108 meses +/- 64, el 75% recibió un régimen de acondicionamiento mieloablativo, los agentes desencadenantes de SHF al Citomegalovirus 50%, *Aspergillus fumigatus* 25% y *Klebsiella pneumoniae* 25%.

Palabras clave: hipercitoquinemia, trasplante de células hematopoyéticas, citomegalovirus.

ABSTRACT

Introduction: Hemophagocytic syndrome (HFS) is a set of signs and symptoms caused by hypercytokinemia secondary to an uncontrolled immune response of genetic or acquired etiology. The acquired form of HFS associated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) occurs after allogeneic HSCT and causes graft failure and multiple organ failure.

Objective: Determine the epidemiological, clinical and paraclinical characteristics of patients with hemophagocytic syndrome after hematopoietic cell transplantation.

Material and methods: An observational, retrospective, cross-sectional, homodemic and single-center study was carried out in the period from August 2014 to August 2024 in patients undergoing HSCT.

Results: Of the 16 patients who received HSCT in the last 10 years at the HNP, 25% developed acquired HFS. 75% of the patients are male, with average age at diagnosis is 108 months +/- 64, 75% received a myeloablative conditioning regimen, HFS triggering agents Cytomegalovirus 50%, Aspergillus fumigatum 25% and Klebsiella pneumoniae 25%.

Key words: hypercytokinemia, hematopoietic stem cell transplantation, Cytomegalovirus.

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico (SHF) es un conjunto de signos y síntomas causados por hipercitoquinemia secundaria a una respuesta inmunológica descontrolada; existen causas genéticas que lo predisponen, así como causas adquiridas, siendo la etiología infecciosa una de las más comunes para su desarrollo (1).

Afecta a la población pediátrica con una incidencia de 1:100,000 nacidos vivos en Norteamérica. En los últimos 10 años se ha reportado un preocupante incremento de casos en la población pediátrica (2).

Los hallazgos clínicos son muy inespecíficos y el pronóstico en general es malo, por lo que su diagnóstico y tratamiento precoz son los factores más importantes que condicionan la supervivencia (3).

Palabras clave: síndrome hemofagocítico, hipercitoquinemia, inmunocompromiso, trasplante de células hematopoyéticas, neutropenia.

I. ANTECEDENTES GENERALES:

El síndrome hemofagocítico (SHF) secundario fue descrito por primera vez en 1979 por Risdall y colaboradores, quienes proponen las infecciones virales en pacientes inmunocomprometidos como causa de la desregulación inmune que lo origina (1,2).

El SHF se define como un conjunto de signos y síntomas caracterizados por una activación exagerada del sistema inmunitario (actividad linfocítica citotóxica y macrofágica) que puede presentarse como una complicación grave asociada a diversas patologías sistémicas adquiridas, incluyendo neoplasias, padecimientos infecciosos y enfermedades autoinmunes (1,3)

El SHF adquirido se diagnostica, habitualmente en la edad adulta, sin embargo, también se puede presentar en el paciente pediátrico con inmunocompromiso (4).

La forma adquirida del SHF se debe a varios factores como infecciones, cáncer, enfermedades autoinmunes y en pacientes post trasplante, principalmente el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) (5).

El SHF asociado a infecciones fue originalmente descrita en pacientes durante inmunosupresión. Los patógenos más frecuentemente asociados son los virus, especialmente de la familia de los herpes virus, siendo el más frecuente el virus de Epstein barr (VEB) (1).

La forma adquirida de SHF asociado a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se presenta después de un TCPH alogénico y genera falla de injerto y falla multiorgánica. Se caracteriza por un estado de inflamación severo desencadenado por respuesta aloinmune, daño de los tejidos del huésped, neoplasias residuales e infecciones que generan activación de macrófagos y hemofagocitosis (5).

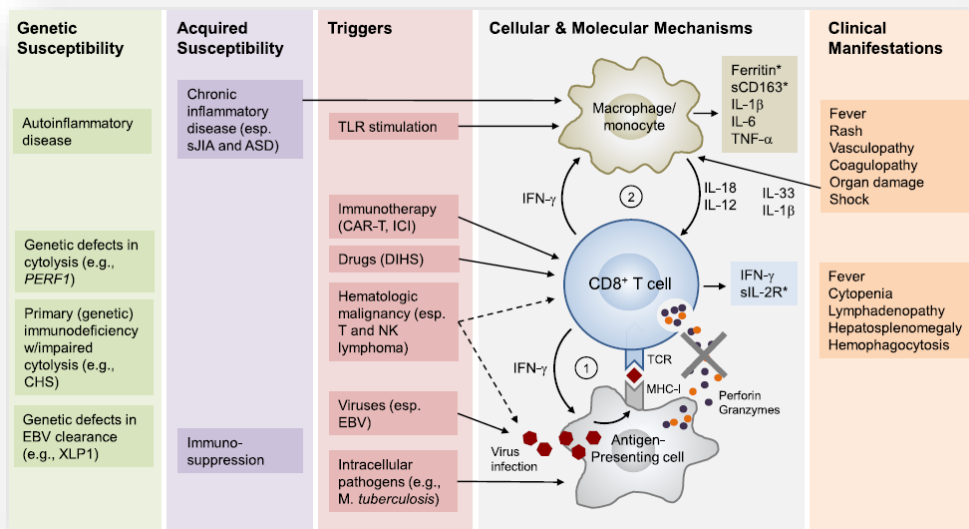
Es difícil hacer el diagnóstico, comparado con otros tipos de SHF ya que puede presentarse en situaciones que generan activación del sistema inmune, inflamación, como en la enfermedad injerto contra hospedero aguda (EICHa), síndrome de injerto y el síndrome de fuga capilar. La incidencia reportada fue de 23%, ya que, de los 94 pacientes trasplantados, 22 presentaron SHF secundario al TCPH (5). Una vez diagnosticado la mortalidad es superior al 80% (6).

PATOGENIA

En términos generales SHF se debe principalmente a una respuesta inmunológica aberrante, sin desencadenantes subyacentes. La respuesta inmune parece no tener como objetivo los auto antígenos como se puede observar en las enfermedades autoinmunes. La activación no controlada de las células T (especialmente linfocitos citotóxicos CD8), no macrófagos, es la raíz de las alteraciones en varias formas de SHF (2).

La presencia de un estímulo mantenido por un antígeno (Ag) y la incapacidad para su eliminación por el sistema inmunitario conlleva a una estimulación mantenida entre las células presentadoras de Ag y las células T citotóxicas, así como por los receptores tipo Toll y el interferón (IFN)- γ . Por otro lado, alteraciones en la degranulación que suponen defectos en la liberación de perforinas y granzimas en la sinapsis entre las células NK y los linfocitos Th1 con los macrófagos conllevan una regulación anómala del proceso inmunitario. Esto desemboca en una hiperactivación de macrófagos y una hipersecreción de citocinas proinflamatorias (IFN- γ , TNF- α , interleucina [IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-18] que constituyen la llamada tormenta de citocinas responsable de los hallazgos clínicos, de laboratorio, del daño tisular y del progresivo fallo multiorgánico (4,7) (imagen 1).

Imagen 1. Fisiopatogénia del síndrome hemofagocítico, imagen tomada de (2).



La función citotóxica de los linfocitos T citotóxicos y las células NK se realiza a través de dos mecanismos: a) una vía directa relacionada con la secreción de proteínas (sistema perforina-granzimas), y b) una segunda vía, indirecta, a través de la expresión de señales de apoptosis como la vía Fas (FasL) (8).

La perforina es una proteína soluble, citolítica, sintetizada en los linfocitos T citotóxicos y almacenada, con proteasas serinas de granzima, en los gránulos secretores citotóxicos. Cuando las células citotóxicas se unen a sus células diana, los gránulos citotóxicos entran en contacto con las sinapsis inmunológicas donde se lleva a cabo la degranulación, permitiendo que la perforina permeabilice la membrana celular y que la granzima B entre en contacto con la célula diana. Una vez internalizada, la granzima B inicia las vías apoptóticas dependientes e independientes de caspasa, destruyendo así a la célula diana (8).

La característica patognomónica del SHF es la activación de macrófagos bien diferenciados, con capacidad de fagocitar eritrocitos, leucocitos y plaquetas en el hueso médula, ganglios linfáticos, bazo, hígado y otros órganos, que puede infiltrarse en casi cualquier sitio (9).

Relacionado al trasplante de medula ósea, la alorreactividad, tanto en dirección donante-receptor como receptor-donante, genera la liberación de citoquinas como resultado de la interacción entre las células presentadoras de antígeno (PCA) del receptor y los linfocitos T citotóxicos del donante, activando a los macrófagos tisulares y amplificando la respuesta inflamatoria sistémica previamente descrita (9).

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

DIAGNOSTICO

De acuerdo con el criterio diagnóstico propuesto por la Sociedad del Histiocito en 2004 (3), el síndrome se identifica cuando un paciente presenta alteraciones moleculares genéticas específicas o cuando el paciente presenta al menos cinco de ocho criterios clínicos y de laboratorio (tabla 1). Su diagnóstico preciso y tratamiento oportunos son muy importantes, ya que el desarrollo de este síndrome en cualquier paciente ensombrece claramente el pronóstico determinando alta mortalidad (4). La mortalidad descrita en pacientes sin tratamiento es mayor a 90% a 2 meses del diagnóstico, principalmente en aquellos con enfermedad neoplásica u homocigotos para mutaciones asociadas (2).

Los síntomas cardinales son: fiebre prolongada, hepatomegalia, esplenomegalia y pancitopenia. Los parámetros paraclínicos son elevación de ferritina, triglicéridos, transaminasas, bilirrubina, deshidrogenasa láctica, cadena alfa de receptor de IL2, disminución de fibrinógeno (3,10).

La fiebre y esplenomegalia están presentes en el 75% de los pacientes al momento del diagnóstico, mientras que la bicitopenia, hipertrigliceridemia y ferritina > 500 ng/ml se encuentran en un 50% (1).

La prevalencia de hemofagocitosis va del 25-100%, aunque este fenómeno morfológico puede deberse a otras situaciones más comunes como la presencia de infecciones, enfermedades autoinmunes o transfusiones (10).

Un tercio de los pacientes se presentan con síntomas neurológicos: convulsiones, meningismo, parálisis nervios craneales, ataxia, disminución del estado de conciencia, etc.

En el 50% de los pacientes el líquido cefalorraquídeo (LCR) es anormal. La neuropatía periférica difusa, secundaria a destrucción de la mielina por macrófagos, puede presentarse en el 69-70% de los casos (10).

Tabla 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO (SHF) Sociedad del Histiocito 2004

A.- Diagnóstico molecular consistente con SHF

(Mutaciones en los genes PRF1, UNC13D, STXBP1, RAB27A, STX11, SH2D1A, XIAP)

B.- Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{c}$

C.- Visceromegalias (Esplenomegalia)

D.- Bicitopenia (≥ 2 de las 3 líneas)

Hemoglobina ≤ 9 g/dL

Plaquetas $\leq 100\ 000$ $\mu\text{/L}$

Neutrófilos $\leq 1000/\mu\text{L}$

E.- Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia

Triglicéridos ≥ 265 mg/dL

Fibrinógeno ≤ 150 mg/dL

F.- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos

G.- Ferritina ≥ 500 mg/dL

H.- Actividad citotóxica natural baja o ausente

I.- IL 2 ≥ 2400 UI/mL

Crterios diagnósticos de la Sociedad del Histiocito, tabla tomada de (4).

Los criterios para establecer el diagnóstico de SHF post TCPH comprenden: dos criterios mayores; falla de injerto, hemofagocitosis, y 4 criterios menores; fiebre, hepatoesplenomegalia, ferritina elevada, deshidrogenasa láctica elevada (5).

Tabla 2. Condiciones asociadas a SHF adquirido

Infecciones	Enfermedades autoinmunes	Otras
Virus: Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes, virus de la inmunodeficiencia humana, influenza, parainfluenza	Lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta de tejido conectivo, esclerosis sistémica, sjogren	Inmunodeficiencia común variable asociada a X
Bacterias: brucelosis, tuberculosis	Artritis reumatoide	Enfermedad de Kawasaki
Parásitos: leishmaniasis	Enfermedad de Still	Leucemias y linfomas
Hongos	Poliarteritis nodosa	Fase acelerada de Chediak Higashi
	Síndrome DRESS	Uso de terapia antiretroviral

Datos tomados de (2, 3)

Muchos pacientes, de forma simultánea, presentan infecciones bacterianas, virales o fúngicas que pueden desempeñar un papel desencadenante en el contexto de un sistema inmune disfuncional debido a la quimioterapia o a la producción de citocinas por las células neoplásicas. (10)

El virus de Epstein Barr (VEB) es la infección más frecuentemente asociada, puede ser desencadenado por otros virus (citomegalovirus, hepatitis A, B y C, virus herpes simple, virus de inmunodeficiencia adquirida, etc.), bacterias (*Mycobacteria tuberculosis*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia conorii*), espiroquetas (*Borrelia burgdorferi*, *Leptospira sp*, *Treponema pallidum*), hongos (*Aspergillus sp*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*) y parásitos (*Babesia microti*, *Leishmania sp*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*) (10).

En la infección primaria por VEB, el virus se multiplica en células B, estas expresan proteínas altamente inmunogénicas derivadas del VEB como lo son EBNA2 y EBNA3 (latencia III). En Individuos inmunocompetentes, las células B infectadas con VEB se convierten en objetivos de los linfocitos T citotóxicos (CTL) y la infección por VEB disminuye como resultado de su ataque. Sin embargo, los pacientes con vías citotóxicas alteradas (como aquellos con enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X) no pueden controlar la infección por VEB y, por lo tanto, desarrollan enfermedades fatales como mononucleosis infecciosa y SHF (13).

El SHF secundario a VEB puede desarrollarse en individuos sin trastornos inmunes subyacentes obvios (idiopática). En estos casos, las células infectadas por VEB son principalmente células T CD8 positivas.. Estas células muestran una regulación negativa de CD5 y una regulación positiva del antígeno leucocitario humano (HLA), expresión de DR y proliferación clonal con receptor V β de células T específico. Las células T infectadas por VEB no expresan proteínas altamente inmunogénicas; más bien, expresan la proteína de membrana latente 1 (LMP1) en su superficie (latencia II). Esto ayuda a los CTL infectados por EBV a escapar del ataque de otros CTL.

Los CTL infectados con EBV también producen citocinas inflamatorias a través de las vías LMP1- factor nuclear kappa B, (NF- κ B). (13)

El SHF también se ha asociado a enfermedades malignas, principalmente con linfomas o leucemias T o NK, pero también se han reportado casos en linfomas anaplásicos, linfomas de células grandes, leucemia linfoblástica B, leucemias mieloides y menos frecuente con tumores germinales mediastinales y otros tumores sólidos, aunque menos frecuente en niños que en adultos.

La leucemia linfoblástica B aguda es la neoplasia maligna más frecuentemente asociada a SHF, y este puede estar presente antes de que se detecte la neoplasia maligna subyacente (11).

La fisiopatología del SHF en el contexto del cáncer puede ser explicada desde el contexto del microambiente inflamatorio creado por el propio cáncer o bien derivado del uso de

quimioterapia ya que se genera un efecto inmunomodulador o inmunosupresor por los fármacos o bien por infección. Se ha identificado que en los niños SHF se asocia en un 8% con neoplasias, en adultos este porcentaje es del 1% (12).

Se cree que el SHF asociado al linfoma surge de citoquinas producidas por las células del linfoma mismas que activan CTL, células NK y macrófagos. En algunos casos, una mutación perforina o Munc13-4 puede asociarse con el desarrollo de leucemia/linfoma. (13)

Entre las enfermedades reumáticas, la Artritis reumatoide juvenil es la que se asocia con mayor frecuencia a SHF, también enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso sistémico juvenil, dermatomiositis juvenil, síndromes antifosfolípidos y enfermedad mixta del tejido conectivo. (10,12)

El SHF puede ser desencadenado por un brote de la enfermedad subyacente o puede ser la primera presentación del diagnóstico reumático (13).

En el caso particular del SHF asociado a trasplante de células hematopoyéticas, la hipercitoquinemia es inducida por factores compuestos como daño tisular debido al acondicionamiento mieloablatoivo principalmente, así como la producción de citocinas a partir de células hematopoyéticas que proliferan en el momento del injerto, las interacciones inmunológicas entre el huésped células presentadoras de antígenos y linfocitos del donante, así como la reactivación de algún virus que se encontrase latente. También se ha reportado SHF a menudo, seguido de la pérdida del injerto (6, 14).

TRATAMIENTO

El SHF tiene una alta mortalidad, con una supervivencia aproximada de 2 meses sin tratamiento, por lo que es prioritario iniciar manejo en cuanto se establezca el diagnóstico. En el año 2004, la Sociedad Internacional del Histiocito (SIH) modificó el tratamiento, incluyendo el manejo con ciclosporina desde el inicio de la inducción y añadió hidrocortisona al metotrexato intratecal. (10)

Independiente de la causa o factor desencadenante, el tratamiento del SHF se basa en los esquemas HLH 94 y 04 (Tabla 3) con este esquema se logra una sobrevida global de 55% a 6,2 años. Los pacientes con SHF asociado a enfermedad reumatológica (también llamado

síndrome de hiperactivación macrofágica) pueden ser tratados inicialmente con corticoides únicamente, con estrecho seguimiento y ante refractariedad agregar precozmente etopósido. (2,7)

Tabla 3. Esquema HLH 94 y 04 para el tratamiento del síndrome hemofagocítico

Dexametasona 10 mg/m ² /día en semanas 1 y 2, luego 5 mg/m ² /día en semanas 3 y 4; 2,5 mg/m ² /día en semanas 5 y 6; 1,25 mg/m ² /día en semana 7, reduciendo dosis hasta suspender durante semana 8
Etopósido 150 mg/m ² dos veces por semana las primeras 2 semanas, luego una dosis semanal hasta cumplir 8 semanas
Metotrexato intratecal asociado a hidrocortisona: máximo 4 dosis (semanal desde semana 3 a 6) en caso de compromiso neurológico o en caso de LCR comprometido: <ul style="list-style-type: none"> a. 6 mg MTX (< 1 año de edad) + 4 mg hidrocortisona b. 8 mg MTX (1-2 años de edad) + 6 mg hidrocortisona c. 10 mg MTX (2-3 años de edad) + 8 mg hidrocortisona d. 12 mg MTX (> 3 años de edad) + 10 mg hidrocortisona
Ciclosporina ajustada para niveles basales entre 250-300 ng/mL. (La ciclosporina varía en los dos protocolos. En el HLH 94 se inicia a la semana 9, mientras que en el HLH 04 se inicia al momento del diagnóstico).

Tomada de (2,5)

En estudios recientes se muestra la eficacia de Ruxolitinib que es un inhibidor de janus kinasa, así como de emapalumab que es un anticuerpo humano anti interferón γ se ha postulado que pueda así mismo ser útil en el tratamiento secundaria a TCHP. (5)

El protocolo de tratamiento establecido para pacientes post TCHP que presenta SHF incluye de primera línea; metilprednisolona intravenosa 1g/día por 3 a 5 días más inmunoglobulina humana 1g/kg por dos días, mismo que puede repetirse cada 14 días. Si no hay mejoría o hay mayor gravedad se adiciona al tratamiento anakinra 1 a 2 mg/kg/día dosis de incremento hasta 8 mg/kg/día hasta tener respuesta. La adición de ciclosporina se considera cuando hay mala respuesta o refractariedad a tratamiento con esteroide. El uso de etopósido se considera solo en casos refractarios, en concomitancia con tratamiento para la causa de SHF. (6)

JUSTIFICACION

El presente estudio beneficia al personal de salud en general para dar a conocer las causas más frecuentes que desencadenan el SHF en pacientes post TCPH así como las características clínicas y paraclínicas con el objetivo de sospechar la entidad de manera precoz.

El SHF es una entidad poco frecuente, infradiagnosticada que requiere de un alto índice sospecha y abordaje multidisciplinario para frenar la respuesta inflamatoria de manera oportuna y así ofrecer tratamientos que deriven a un mejor pronóstico en la medida de lo posible, ya que tiene una alta mortalidad en la población.

En el estado de Puebla, el HNP es el único centro de tercer nivel, que recibe pacientes menores de 18 años de todas las patologías, que no cuentan con ningún tipo de derechohabiencia, incluidas patologías infectológicas, oncohematológicas, inmunológicas, reumatológicas, que ameritan un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas por lo cual es necesario conocer cuál es el porcentaje de la población que se recibe en el HNP que cursa con SHF posterior a dicho procedimiento terapéutico.

El presente estudio aporta datos estadísticos para determinar la incidencia del SHF en el paciente post trasplantado de CHP en el HNP y así poder abrir líneas de investigación o algoritmos de manejo precoz para disminuir la tasa de mortalidad.

De igual manera la información obtenida de este trabajo servirá a las autoridades sanitarias y administrativas para la toma de decisiones, políticas y gestiones administrativas que faciliten la atención de estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SHF es una condición rara y poco frecuente de la cual se ha experimentado un crecimiento gradual de casos nuevos en los últimos 10 años a nivel internacional (2), puede aparecer a cualquier edad. Se describió inicialmente asociado a infecciones virales, pero posteriormente se ha relacionado con otras infecciones por hongos, bacterias y parásitos (7,12). Las infecciones y especialmente el virus Epstein-Barr (VEB) es un desencadenante común, tanto en SHF primario como secundario. También puede ocurrir en el contexto de enfermedades autoinmunes como artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, o enfermedad de Kawasaki, así como en pacientes post trasplante. De hecho, cualquier estimulación intensa de la inmunidad celular (infección, reumatismo, tumor) podría desencadenar una forma secundaria de SHF. (14)

Una vez comprendida la fisiopatogenia del SHF, queda claro que la población post trasplantada de células progenitoras hematopoyéticas es de riesgo dada la presencia de inmunosupresión condicionada por la intensidad del acondicionamiento recibido, la administración prolongada de esteroides, el tipo de donador, la fuente de los progenitores hematopoyéticos, la existencia de enfermedad injerto contra huésped y el alto riesgo de infecciones.

Actualmente son pocos los datos estadísticos que se tienen a nivel nacional y en menor cantidad a nivel estatal (Puebla). En el HNP se realizan aproximadamente 2 a 3 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas al año, por lo que el SHF se vuelve un reto nosológico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1.- ¿Cuáles son las características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con SHF post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en el HNP en los últimos 10 años?

HIPOTESIS

Al ser un estudio retrospectivo exploratorio, no se necesitó la elaboración de una hipótesis

OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL:

Se determinaron las características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con síndrome hemofagocítico post trasplantados de células hematopoyéticas en los últimos 10 años.

B. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar características sociodemográficas de los pacientes post TCHP que presentaron SHF
- Describir los diagnósticos de base meritorios de un tratamiento con trasplante
- Detallar el tipo de acondicionamiento de quimioterapia acorde a tipo de trasplante
- Determinar la causa desencadenante de SHF
- Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes al momento del diagnóstico
- Establecer los criterios paraclínicos para el diagnóstico de SHF
- Describir el tratamiento recibido una vez establecido el diagnóstico de SHF
- Determinar la mortalidad asociada

MATERIAL Y METODOS

A. TIPO DE ESTUDIO

- Observacional, Retrospectivo, Transversal, Homodémico, Unicéntrico

B. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Exploratorio
- Epidemiológico

C. MUESTRA

Muestreo no probabilístico por conveniencia

D. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Todos los expedientes de pacientes de cualquier edad pediátrica, sexo, y diagnóstico de base que recibieron un trasplante células progenitoras hematopoyéticas en el HNP en el periodo de tiempo establecido.

E. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Expedientes que no cuenten con al menos el 80% de la información suficiente para el análisis de las variables

F. ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: descripción de la población, diagnósticos de base más frecuentes previo al TCPH, tipo de acondicionamiento, así como su relación con la neutropenia presentada y el desarrollo del SHF, características de estudios de laboratorio (niveles de hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, hemocultivos, etc.) y protocolo de tratamiento implementado.

Una vez clasificados los resultados se procederá al análisis descriptivo correspondiente. Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución. (edad, peso, diagnósticos); mientras que para las variables categóricas se obtendrá

proporciones (valores de los paraclínicos, hemoglobina, neutrófilos, ferritina, colesterol, triglicéridos, etc.).

Se realizó una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: diagnósticos de base, tipo de trasplante, tipo de acondicionamiento, manifestaciones clínicas, características de estudios de laboratorio, protocolo de tratamiento implementado, con la finalidad de reportar las características de estos pacientes a lo largo del curso clínico de su patología y el estado actual de los mismos.

RECOLECCION DE INFORMACION

Se vaciaron los datos y una vez obtenida la información se ordenaron, y clasificaron en función de los criterios pertinentes al objeto de investigación y se procedió a realizar el análisis de resultados.

ANALISIS DE INFORMACION

Se realizó un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, se estableció el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizó el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución, (edad, peso, diagnósticos); mientras que para las variables categóricas se obtuvieron proporciones (sexo, diagnóstico, cultivos, etc.).

RESULTADOS

Se revisó la base de datos del sistema digital del HNP de 10 años, encontrando 152 pacientes con el diagnóstico activo de “Trasplante alogénico”, “trasplante de células progenitoras hematopoyéticas”, de los cuales solo 16 cumplieron criterios para ser incluidos en el estudio. En la tabla n.4 se describen las características de estos 16 pacientes trasplantados.

De los 16 pacientes recibieron TCPH en los últimos 10 años en el HNP, de los cuales, el 25% desarrolló SHF adquirido. El 75% de los pacientes son de sexo masculino y el 25% femenino. El promedio de edad al diagnóstico es de 108 meses +/- 64, con una edad mínima de 48 meses y una edad máxima de 180 meses. En la Tabla n.5 observamos las características específicas de este grupo de pacientes.

Los 4 pacientes que desarrollaron SHF manifestaron la sintomatología descrita en la tabla 6, así mismo cumplieron con los criterios diagnósticos y paraclínicos de SHF de acuerdo con la Sociedad del Histiocito 2004 (tabla n. 7), además se evidenció hemofagocitosis en medula ósea en el 100% de los pacientes afectados por lo que se confirmó el diagnóstico (imagen 2).

A los pacientes afectados se les inició manejo terapéutico con esquema de tratamiento HLH 04 con metilprednisolona, inmunoglobulina humana y ciclosporina además de tratamiento infectológico dirigido de acuerdo con el agente patógeno aislado o detectado por serología IgM. Se documentó buena respuesta al tratamiento. Ningún paciente presentó defunción en el internamiento sin embargo se les dio seguimiento y a la actualidad se encontró reporte de defunción en la nota de trabajo social en el 100% de los pacientes.

Tabla 4. Características generales de los pacientes que desarrollaron SHF post TCPH

Características generales de los pacientes	N (%)
Total de pacientes	16 (100)
Género	
Masculino	12 (75)
femenino	4 (25)
Edad al diagnóstico en meses	(12 – 192)
Media (DE)	56
Diagnóstico de base	
Leucemia aguda linfoblástica	8 (50)
Leucemia mieloblástica aguda	2 (12.5)
Anemia aplásica	2 (12.5)
Leucemia granulocítica crónica	1 (6.2)
Leucemia de linaje mixto	1 (6.2)
Síndrome de Wiskott Aldrich	1 (6.2)
Anemia de Diamond Blackfan	1 (6.2)
Tipo de trasplante	
Autólogo	0 (0)
Alogénico	16 (100)
Donador relacionado 100% compatible	11(68.7)
Haploidéntico	3(18.7)
Donador no relacionado 8/10	1(6.25)
Unidad de cordón umbilical	1(6.25)

Tabla 5. Características específicas de los pacientes que desarrollaron SHF

	N (%)
Total de pacientes	4 (100)
Edad al diagnóstico	48-180
Promedio	108 +/- 64
Sexo	
Femenino	1 (25)
Masculino	3 (75)
Diagnóstico de base	
Leucemia granulocítica	1 (25)
Leucemia linfoblástica	1 (25)
Leucemia mieloblástica	1 (25)
Aplasia medular muy severa	1 (25)
Régimen de acondicionamiento pretrasplante	
No mieloablativo	1 (25)
Mieloablativo	3 (75)
Tipo de trasplante	
Autólogo	0
Alogénico	4 (100)
Donante relacionado 100% compatible	1 (25)
Donante no relacionado 8/10	1 (25)
Donante relacionado haploidentico	1 (25)
Unidad de cordón umbilical	1 (2)
Causa desencadenante de SHF	
Citomegalovirus	2 (50)
Klebsiella	1 (25)
Aspergillus fumigatum	1 (25)
Tratamiento otorgado	
Metilprednisolona	4 (100)
Inmunoglobulina humana	4 (100)

Ciclosporina	3 (75)
Rituximab	1 (25)
Tratamiento infeccioso dirigido	4 (100)

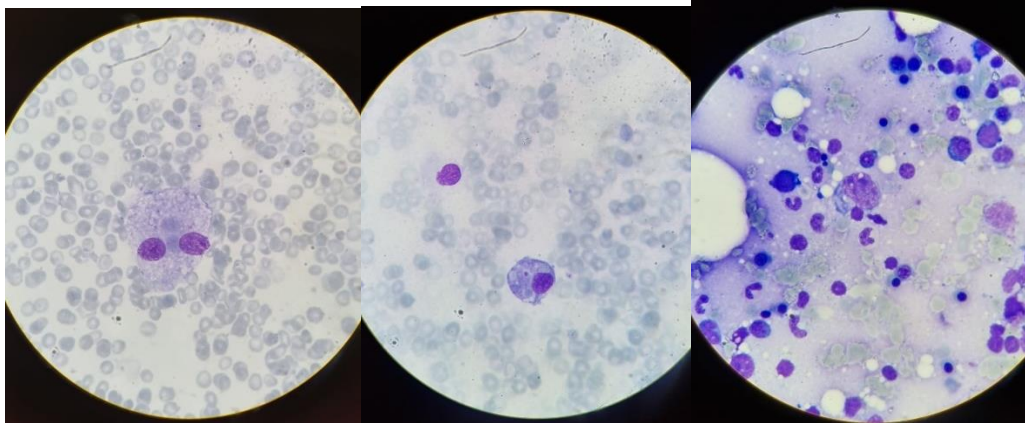
Tabla 6. Manifestaciones clínicas de los pacientes con SHF

Características (manifestaciones clínicas)	N(%)
Total de pacientes	4(100)
Fiebre	4(100)
Cefalea	2(50)
Ictericia	3(75)
Dolor abdominal	3(75)
Petequias	2(50)

Tabla 7. Características de los estudios paraclínicos reportados en los pacientes con SHF

Total de pacientes	4 (100)
Anemia GIII	4(100)
Neutropenia GIV	1(25)
Neutropenia GIII	2(50)
Neutropenia GII	1(25)
Hipertrigliceridemia	4(100)
Hipofibrinogenemia	4(100)
Elevación de ferritina	4(100)
Presencia de células fagocitando en médula ósea	4(100)

Imagen 2. Hemofagocitosis en microscopía en pacientes con SHF posterior a TCPH



DISCUSIÓN

De acuerdo a G.E. Janka 2014 y Beffermann 2015, el SHF puede presentarse tanto en pacientes con enfermedades malignas, autoinmunes, inmunodeficiencias adquiridas, infecciosas y en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Lepe Zuñiga (2020), Demirkol D. (2012) y Gómez Toscano (2019) reportaron como principal diagnóstico asociado a SHF la infección aguda por VEB en un 42%, en segundo lugar, se encuentra la leucemia linfoblástica aguda, seguida de inmunodeficiencias primaria, a diferencia de nuestro estudio, nosotros encontramos como principal etiología la leucemia linfoblástica aguda, además de citomegalovirus como principal factor etiológico.

Dentro de las características epidemiológicas de los pacientes afectados en este estudio se encuentra el sexo masculino. Ethan S. Sen (2016) y colaboradores reportaron una serie de casos en pacientes pediátricos con SHF en el que describen el sexo masculino como el mayormente afectado con una media de edad de 62 con rango mínimo de 52 meses a 78 meses lo cual se acerca a la media de edad reportada en nuestro estudio. P. Hernández Jimenez y *colaboradores* también se reporta el sexo masculino como el mayormente afectado, aunque no se coincide con la edad ya que ellos estudiaron SHF en población adulta.

Las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes con diagnóstico de SHF fueron fiebre en la totalidad de los casos, citopenias, ictericia, visceromegalias y datos de sangrado, al igual que lo reportaron De La Cruz-Armijo y colaboradores donde las manifestaciones principales en un masculino de 6 años con diagnóstico de SHF fueron fiebre, ictericia, dolor abdominal aunque no se reportan datos de sangrado; en la serie de casos de 18 pacientes de P. Hernández Jiménez se presentó fiebre en la totalidad de los casos, anorexia 83%, visceromegalias 72%, síntomas respiratorios 44%, síntomas gastrointestinales 38%, además de pérdida de peso 27%; en contraste con nuestros pacientes, únicamente el 5% presentó datos de sangrado lo que sugiere mayor riesgo de sangrado en el paciente pediátrico.

El SHF se asocia a las complicaciones derivadas del diagnóstico de base y tratamiento de este, ya que el 50% de los pacientes son pacientes con padecimientos oncológicos que ya han tenido previamente 2 o más líneas de tratamiento y toxicidad asociada a las mismas. En el 75% pacientes observamos, además, que recibieron de forma previa al trasplante múltiples transfusiones de hemoderivados y complicaciones infectológicas pretrasplante. El 75% de

los pacientes que desarrollaron SHF recibieron un acondicionamiento mieloablativo y 75% recibieron un trasplante alogénico con histocompatibilidad menor.

El 75% de los pacientes afectados con SHF en nuestro estudio manifestaron ictericia además de elevación de transaminasas, considerado secundario a la causa desencadenante del SHF del cual 50% fueron por CMV y 25% por *Aspergillus*. De acuerdo con lo reportado con Lepe-Zúñiga y colaboradores, se cree que las alteraciones hepáticas se consideran como componente de una patología primaria no hepática, así como la participación de virus hepatotropos al momento del diagnóstico del SHF. Jiménez Hernández (2000) reportó en el servicio de trasplante de medula ósea de un hospital pediátrico de tercer nivel, el riesgo de reactivación de virus hepatotropos en pacientes sometidos a TCPH es alrededor del 50 a 80% en los pacientes seropositivos para CMV que no reciben tratamiento antiviral profiláctico, además del riesgo de infección primaria, lo que justificaría el alto porcentaje de pacientes (50%) que desarrollaron SHF con carga viral positiva para CMV en nuestro estudio.

Akira Morimoto y colaboradores (2016) reportaron las características paraclínicas alteradas en los pacientes con diagnóstico de SHF los cuales son en orden de frecuencia las citopenias, siendo la más común la anemia, seguida de la trombocitopenia y neutropenia, así como también hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, e hiperferritinemia.

En nuestro estudio encontramos valores de ferritina con un mínimo de 1480 y un máximo de 32,740 mcg/L, además de la presencia de al menos cinco criterios de acuerdo con la sociedad de Histiocito más la presencia de hemofagocitosis en medula ósea.

Una vez confirmado el diagnóstico, se inició en el total de los pacientes esquema de tratamiento HLH 04 que incluye el uso de corticoesteroides, inmunoglobulina humana, ciclosporina, rituximab y en algunos casos específicos epipodofilotoxinas, así como tratamiento infeccioso dirigido de acuerdo al agente etiológico implicado, dicho esquema de tratamiento es similar al utilizado en el estudio realizado por Robert. D. Sandler (2020), Espinoza Bautista (2013), Lauren Henderson (202) y colaboradores.

El objetivo de sospechar precozmente la entidad es iniciar tratamiento oportuno ya que la mortalidad sin tratamiento es mayor al 90% a 2 meses del diagnóstico de acuerdo a lo reportado por N. Befferman (2015).

G. E. Janka y colaboradores (2014) realizaron un análisis comparativo del esquema del tratamiento HLH 1994 y el HLH 2004 en el cual se observaba una sobrevida a 5 años del 50% con el primer esquema de tratamiento, además se reportaba un 94% de muertes en los pacientes con la enfermedad activa. Con el esquema HLH 2004 se logró aumentar la sobrevida a 6.5 años en un 55%, aclarando que se habla específicamente de pacientes con SHF pero no trasplantados.

El 25% de los pacientes falleció durante el internamiento, derivado de la falla aguda al tratamiento y la exacerbación de las manifestaciones del SHF, el resto tuvo reactivación del SHF estando ya como pacientes externos.

CONCLUSION

El paciente que se somete a TCPH cuenta con un alto riesgo de presentar SHF, inherente al desequilibrio inmunológico ocasionado por la enfermedad de base, así como por el mismo trasplante y a las dosis altas de quimioterapia recibidas en la etapa de acondicionamiento.

El acondicionamiento mieloablatoivo administrado previo al TCPH ocasiona depleción celular, dando lugar a una alta probabilidad de requerir múltiples transfusiones que pudieran dar lugar a activación de virus latentes y finalmente ocasionar activación de sistema monocito macrófago ante la presencia de anticuerpos anti HLA clase I y II

Con este estudio se concluye que el sexo masculino es el mayormente afectado en el SHF, con una edad promedio de 108 meses, dato que es similar a las características sociodemográficas descritas en la bibliografía a nivel mundial.

Los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que se sometieron a TCPH fueron los que desarrollaron SHF en la mayoría de los casos, teniendo como agente desencadenante a Citomegalovirus.

Se infiere como etiología de infección por CMV la reactivación del virus latente secundario a la inmunosupresión o a la múltiple transfusión de hemoderivados recibidos durante el internamiento, lo cual es un área de oportunidad para realizar líneas de investigación referentes a la detección de serología viral positiva en pacientes politransfundidos.

ASPECTOS BIOETICOS

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

No se presentó conflicto de interés. En cuanto a los aspectos éticos, el estudio no afectó la evolución de los pacientes ya que no hubo intervención por parte de los observadores.

El propósito principal de la investigación médica fue comprender las causas, evolución y efectos de la enfermedad para así mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos) y de esta manera sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad. Aunque el objetivo principal de esta investigación fue generar nuevos conocimientos, sin tener primicia sobre los derechos y los intereses de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Janka G. E., & Lehmborg, K. Hemophagocytic syndromes—an update. *Blood reviews* 28(2014), 135-142.
2. Griffin G, Sheno S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2020, 1-25. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101515>
3. Beffermann, N., Pilcante, J., Ocqueteau, M., & Sarmiento, M. Síndrome hemofagocítico adquirido: reporte de casos de cuatro pacientes adultos tratados con protocolo HLH 94-04 y revisión de la literatura. *Revista médica de Chile* (2015), 143: 1172-1178.
4. Hernández-Jiménez, P., Díaz-Pedroche, C., Laureiro, J., Madrid, O., Martín, E., & Lumberras, C. (2016). Linfocitosis hemofagocítica: análisis de 18 casos. *Medicina Clínica*, 147(11), 495-498. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.07.031>
5. Norimichi Hattori¹ · Misuzu Sato² · Yuka Uesugi¹ · Ayaka Nakata¹, et al. Characteristics and predictors of post-transplant-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *International Journal of Hematology* (2021) 113:693–702 <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03067-6>
6. Robert David Sandler 1*, Rachel Scarlett Tattersall 1, Helene Schoemans 2, Raffaella Greco³. Diagnosis and Management of Secondary HLH/MAS Following HSCT and CAR-T Cell Therapy in Adults; A Review of the Literature and a Survey of Practice Within EBMT Centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Frontiers in Immunology*. March 2020 | Volume 11 | Article 524
7. Lepe ZJ, Eira PR, Jimenez RM. Síndrome hemofagocítico en un hospital de especialidades pediátrica. Subdiagnóstico y sobrediagnóstico. *Revista Alergia México*. (2020); 67 (4): 316-328
8. I. Martínez, L.Fernández, et al. La actividad citotóxica de las células natural killer como herramienta diagnóstica en pacientes pediátricos críticos con sospecha de síndrome hemofagocítico. *Med Intensiva*.2015;39(4):213--221

9. Asunti V, Rigante D, Esposito S. Debate around infection- dependent hemophagocytic syndrome in paediatrics. Ansuini et al. BMC Infectious Diseases (2013), 13: 15
10. Karla Adriana Espinosa Bautista, Pamela Garciadiego Fossas y Eucario León Rodríguez. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. Gaceta Médica. (2013) 149: 431-7
11. Ethan S Sen, Colin G Steward, Athimalaipet V Ramanan. Diagnosing haemophagocytic syndrome. Arch Dis Child (2016); 0: 1-6
12. Lauren A. Henderson, Randy Q. Cron. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. Paediatr Drugs. 2020 February; 22(1): 29–44. doi:10.1007/s40272-019-00367-1
13. Akira Morimoto, M.D., Ph.D., Yozo Nakazawa, M.D., Ph.D., Eiichi Ishii, M.D., Ph.D. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, diagnosis, and management.
14. Lauren A. Henderson, Randy Q. Cron. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. Paediatr Drugs. 2020 February; 22(1): 29–44. doi:10.1007/s40272-019-00367-1.
15. Demirkol, D., Yildizdas, D., Bayrakci, B., Karapinar, B., Kendirli, T., Koroglu, T. F., ... & Turkish Secondary HLH/MAS Critical Care Study Group. (2012). Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment?. *Critical care*, 16, 1-11.
16. Gómez Toscano, V. (2019). Síndrome hemofagocítico en niños: revisión de los últimos 8 años en un hospital de tercer nivel.
17. Peña, C., Valladares, X., & Cabrera, M. E. (2013). Síndrome hemofagocítico secundario: reporte de 5 casos. *Revista médica de Chile*, 141(11), 1475-1479.
18. Jiménez-Hernández, E., Ayometzi-Ouchi, M. T., Muñoz-Cruz, D., Arellano-Galindo, J., Montano-Luna, S., Bello-González, A., ... & Vázquez-Meraz, E. (2001). Síndrome

hemofagocítico asociado a citomegalovirus después de trasplante de médula ósea autólogo y purga con mafosfamida. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 58(4), 1665-1146.

19. Cruz, N. L. I., & Leitzelar, F. A. F. (2018). Síndrome hemofagocítico. *Revista Médica Hondureña*, 86(3-4), 134-137.
20. Campaña, D. G. (2021). Síndrome hemofagocítico en pediatría, reporte de un caso. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 25(5), 1-8.