

Características clínicas de la linfohistiocitosis hemofagocítica en un hospital universitario de tercer nivel en Bogotá, Colombia

Francisco S. Terán-Ibarra¹, Ana M. Moreno-Arciniegas², Eduardo Tuta-Quintero³, Leonardo José Enciso-Olivera⁴, Daniel Martín-Arsanios⁵, Carlos M. Calderón-Vargas⁶, Yenifer Forero⁷, Alirio Rodrigo Bastidas-Goyes^{8,*}

Resumen

Objetivo: Analizar las características clínicas de los pacientes diagnosticados con linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) en un hospital universitario de Bogotá, Colombia, durante el período comprendido entre 2012 y 2022.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio descriptivo en pacientes con sospecha de síndrome hemofagocítico, a quienes se les realizó una biopsia de médula ósea, y se aplicaron retrospectivamente los criterios HLH-2004 y el *HScore for Reactive Hemophagocytic Syndrome*.

Resultados: Se identificaron 21 pacientes con diagnóstico de HLH. La edad promedio de los pacientes fue de 42 años (DE = 16.68) y el 71.4% (15/21) eran hombres. La fiebre se presentó en el 85,7 % (18/21), seguido de la pérdida de peso no voluntaria se presentó en el 81% (17/21) y diaforesis nocturna en el 57,1 % (12/21). La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se presentó en el 57 % (12/21) de la población de estudio. Los pacientes fallecidos tuvieron una carga viral de 556.320,4 copias (DE: 558.295,12) frente a 128.9124,6 copias (DE: 1440545,81) en los pacientes que sobrevivieron.

Conclusión: La mayoría de los pacientes diagnosticados con HLH presentaron infección por VIH como el principal desencadenante, además de estar asociados con infecciones oportunistas virales, como citomegalovirus y virus de Epstein-Barr.

Palabras clave: Síndrome hemofagocítico; trastornos linfohistiocíticos; histiocitosis; inflamación sistémica; ferritinemia; VIH.

Clinical characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis at a tertiary university hospital in Bogotá, Colombia

Abstract

Objective: To analyze the clinical characteristics of patients diagnosed with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) at a university hospital in Bogotá, Colombia, during the period from 2012 to 2022.

Materials and methods: A descriptive study was conducted on patients with suspected hemophagocytic syndrome, who underwent bone marrow biopsy, and the HLH-2004 criteria and the *HScore for Reactive Hemophagocytic Syndrome* were retrospectively applied.

Results: Twenty-one patients with a diagnosis of HLH were identified. The average age of the patients was 42 years (SD = 16.68) and 71.4% (15/21) were male. Fever was present in 85.7% (18/21), followed by involuntary weight loss in 81% (17/21), and night sweats in 57.1% (12/21). Human immunodeficiency virus (HIV) infection occurred in 57% (12/21) of the study population. Deceased patients had a viral load of 556,320.4 copies (SD: 558,295.12) compared to 128,9124.6 copies (SD: 1,440,545.81) in patients who survived.

Conclusion: The majority of patients diagnosed with HLH presented with HIV infection as the main trigger, in addition to being associated with viral opportunistic infections such as cytomegalovirus and Epstein-Barr virus.

Keywords: Hemophagocytic syndrome; lymphohistiocytic disorders; histiocytosis; systemic inflammation; ferritinemia; HIV.

1 Residente de Medicina Interna, Universidad de La Sabana, Hospital Universitario de La Samaritana, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-5709-2725>

2 Residente de Medicina Interna, Universidad de La Sabana, Hospital Universitario de La Samaritana, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0009-0001-2856-9077>

3 Candidato Maestría en Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-7243-2238>

4 Departamento de Hematología, Hospital Universitario de La Samaritana, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-5540-1969>

5 Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Samaritana, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-0070-8864>

6 Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Samaritana, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-1408-3954>

7 Candidato Maestría en Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. <https://orcid.org/0009-0003-1387-4209>

8 Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-8873-9779>

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: alirio.bastidas@unisabana.edu.co

Recibido: 19/02/2024; Aceptado: 29/04/2024

Cómo citar este artículo: F.S. Terán-Ibarra, *et al.* Características clínicas de la linfohistiocitosis hemofagocítica en un hospital universitario de tercer nivel en Bogotá, Colombia. *Infectio* 2024; 28(3): 139-144
<https://doi.org/10.22354/24223794.1183>

Introducción

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), también conocida como síndrome hemofagocítico, representa una enfermedad de activación inmune excesiva, caracterizada por un curso clínico agresivo y un riesgo potencialmente letal^{1,2}. Esta patología afecta con mayor frecuencia a pacientes pediátricos, particularmente en el rango de edad desde el nacimiento hasta los 18 meses, y se origina a partir de la disfunción de las células T citotóxicas y natural killer^{1,3}. Su presentación clínica se distingue por fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, citopenias y la presencia de macrófagos activados en los órganos hematopoyéticos¹. A pesar de que la mayoría de los estudios existentes en la literatura mundial se centran en la población pediátrica, es crucial destacar que una proporción considerable de los afectados por este síndrome son adultos, según se evidencia en numerosos informes científicos¹⁻³.

La HLH se clasifica según su causa, dividiéndose en dos categorías principales: como un trastorno genético de origen primario o como un fenómeno reactivo secundario^{1,4}. Además, esta enfermedad puede desencadenarse debido a diversos eventos que perturban la homeostasis inmunológica. Entre estos eventos se incluyen principalmente procesos infecciosos, patologías autoinmunes, neoplasias hematológicas, y en menor medida, neoplasias de órganos sólidos. También pueden desencadenar la HLH circunstancias particulares como trasplantes, la administración de ciertos medicamentos, el estado de embarazo, entre otros factores^{2,4}.

La detección temprana y la implementación oportuna de tratamiento son cruciales para impactar en los resultados de la enfermedad. Se ha observado que la demora en la intervención se asocia con una mayor tasa de mortalidad, ya que alrededor del 50% de los pacientes fallecen a los dos meses, y la supervivencia a un año puede llegar al 0% en ausencia de un tratamiento adecuado⁵⁻⁷. El diagnóstico de la HLH se basa en los criterios establecidos por Henter et al.⁸, quienes llevaron a cabo el primer estudio internacional prospectivo sobre el tratamiento de esta enfermedad. Este diagnóstico se sustenta en cinco criterios HLH-2004⁸. La estrategia terapéutica se enfoca en brindar medidas de soporte, eliminar los desencadenantes y suprimir la respuesta inflamatoria y la proliferación celular, especialmente en el caso de las neoplasias, mediante el uso de medicamentos inmunosupresores y citotóxicos^{9,10}.

Las principales barreras que pueden dificultar el diagnóstico incluyen la baja prevalencia, variabilidad en la presentación clínica y la falta de especificidad en los hallazgos clínicos, de laboratorio e histopatológicos, junto a la escasez de recopilación de datos o estudios epidemiológicos que describan la enfermedad^{1,3,8}. Por lo tanto, este estudio describe las características clínicas, epidemiológicas y de tratamiento que distinguen a los pacientes con HLH en un centro de referencia de tercer nivel en Colombia.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de serie de casos en el Hospital Universitario de La Samaritana, un centro de cuarto nivel de atención ubicado en Bogotá, Colombia. Se identificaron pacientes con sospecha de síndrome hemofagocítico, cuyo diagnóstico fue posteriormente confirmado por el servicio de hematología. El hospital dispone de una capacidad instalada de 209 camas de hospitalización.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico CIE-10 de HLH desde 2011 hasta 2022, que hubieran sido evaluados por el servicio de hematología y se les hubiera realizado estudio de médula ósea. Los pacientes debían contar con datos completos para el cálculo del puntaje *HScore for Reactive Hemophagocytic*⁷ y cumplir con los criterios clínicos del HLH-2004⁸ Tabla 1. Se excluyeron que no contaban con información de historia clínica completa.

Recolección de datos y variables clínicas

El acceso a las historias clínicas se obtuvo del archivo del Hospital Universitario de La Samaritana, previa autorización del comité de ética e investigación. De cada historia clínica se recopilaron datos sobre las características demográficas, signos y síntomas al momento del ingreso al hospital, exámenes de laboratorio, comorbilidades, tratamientos médicos, tiempo de hospitalización, necesidad de manejo en unidad de cuidados intensivos, intubación orotraqueal y muerte.

La naturaleza retrospectiva y exploratoria del estudio no requirió el cálculo de un tamaño de muestra. La revisión de las historias clínicas fue llevada a cabo por dos investigadores con experiencia tanto clínica como en investigación, con el propósito de mitigar posibles sesgos de información y errores de transcripción de datos. Asimismo, se destacó la importancia de realizar una verificación cruzada de los datos para identificar y corregir cualquier error de manera oportuna.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del estudio HLH-2004.

Diagnóstico molecular consistente con HLH:

- Mutaciones patológicas de PRF1, UNC13D, STXBP1, RAB27A, STX11, SH2D1A o XIAP.

Cinco de los siguientes criterios clínicos:

- Fiebre de 38.5°C o más.
- Esplenomegalia.
- Citopenias que afectan al menos dos líneas celulares en sangre periférica.
- Hemoglobina <9 g/dL.
- Plaquetas < 100 células por 10⁹/L.
- Neutrófilos < 1 células por 10⁹/L.
- Hipertrigliceridemia mayor a 265 mg/dL e Hipofibrinogenemia menor a 150 mg/dL.
- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos o hígado.
- Actividad de células natural killer baja o ausente.
- Ferritina mayor a 500 UI/L.
- CD25 soluble elevado.

Análisis estadístico

Los datos fueron transcritos al software Research Electronic Data Capture (REDCap)^{11,12} y analizados mediante SPSS versión 25. Las variables cuantitativas se resumieron mediante medias y desviaciones estándar (DE) para aquellas con distribuciones normales, mientras que se utilizaron medianas y rangos intercuartílicos para las distribuciones no normales. La normalidad se evaluó a través de la prueba de Shapiro-Wilk. Respecto a las variables cualitativas, se presentaron en frecuencias y porcentajes. Para la comparación de variables cuantitativas, se aplicaron las pruebas de t-Student o U de Mann-Whitney según la distribución de los datos, para las variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2 ¹³.

Resultados

De un total de 693 pacientes valorados por el servicio de hematología, se obtuvieron un total de 21 pacientes con diagnóstico de HLH, de los cuales el 57% (12/21) fallecieron. En la Figura 1 se describe el número de pacientes con HLH ingresados por año. La edad promedio de los pacientes fue de 42 años (DE = 16,68) y el 71,4% (15/21) eran hombres. La fiebre se presentó en el 85,7 % (18/21), seguido de la pérdida de peso no voluntaria se presentó en el 81% (17/21) y diaforesis nocturna en el 57,1 % (12/21). La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se presentó en el 57 % (12/21) de los pacientes. Las características de la población en estudio se describen en la Tabla 2.

En los pacientes que fallecieron, el promedio de linfocitos T CD4 de los pacientes con diagnóstico de VIH fue de 56,9 células por mm³ (DE: 57,45) frente a 32,2 células por mm³ (DE: 25,14) de los pacientes que sobrevivieron Tabla 3. Los pacientes fallecidos tuvieron una carga viral de 556.320,4 copias (DE: 558295,12) frente a 128.9124,6 copias (DE: 1440545,81) en los pacientes que sobrevivieron.

En el 100% (12/12) de los pacientes que murieron se utilizó metilprednisolona frente al 89% (8/9) de los pacientes que sobrevivieron Tabla 4. El 100% (12/12) y 75% (9/12) de los pacientes que murieron requirieron hospitalización e intubación orotraqueal, respectivamente.

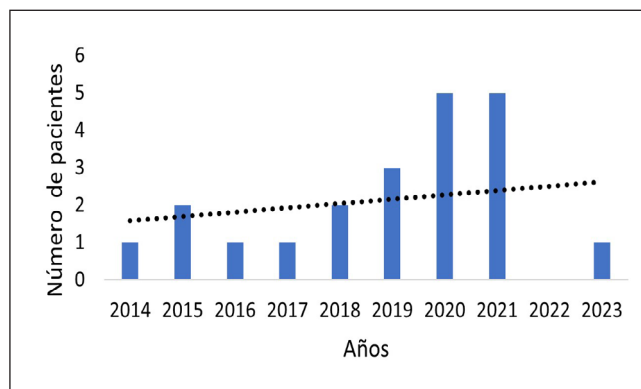


Figura 1. Números de pacientes con HLH ingresados por año.

Tabla 2. Características generales

	Población total n=21	Muerte n=12	Vivos n=9
Edad años, m(DE)	42,3 (16,68)	45,5 (17,51)	38 (15,44)
Sexo masculino, n(%)	15 (71,4)	10 (83,3)	5 (55,6)
Peso kilogramo, m(DE)	58,5 (7,05)	59,9 (7,69)	56,7 (6,02)
Talla cm, m(DE)	166,8 (8,51)	167,2 (9,04)	166,2 (8,26)
Síntomas clínicos, n(%)			
Fiebre	18 (85,7)	11 (91,7)	7 (77,8)
Diaforesis nocturna	12 (57,1)	9 (75)	3 (33,3)
Pérdida no voluntaria de peso	17 (81)	11 (91,7)	6 (66,7)
Tos	8 (38,1)	3 (25)	5 (55,6)
Disnea	7 (33,3)	2 (16,7)	5 (55,6)
Dolor abdomen	9 (42,9)	5 (41,7)	4 (44,4)
Diarrea	6 (28,6)	4 (33,3)	2 (22,2)
Signos clínicos, n(%)			
Adenomegalias > 1 cm	13 (61,9)	9 (75)	4 (44,4)
Esplenomegalia	15 (71,4)	9 (75)	6 (66,7)
Hepatomegalia	15 (71,4)	12 (100)	9 (100)
Ictericia	3 (14,3)	2 (16,7)	1 (11,1)
Rash	3 (14,3)	1 (8,3)	2 (22,2)
Déficit neurológico focal	2 (9,5)	1 (8,3)	1 (11,1)
Patologías predisponentes/descadenante, n(%)			
VIH estadio C3	12 (56)	7 (58) ¹	5 (55) ²
Idiopático	3 (14)	-	3 (33) ³
Tuberculosis pulmonar	1 (5)	-	1 (9)
Neoplasia células plasmáticas	1 (5) ⁴	1 (8,4)	-
LHC tipo esclerosis nodular	1 (5)	1 (8,4)	-
Leucemia de células dendríticas	1 (5)	1 (8,4)	-
Linfoma de células T	1 (5)	1 (8,4)	-
Lupus eritematoso sistémico	1 (5) ⁵	1 (8,4)	-

Notas: m: media; DE: desviación estándar; kg: kilogramo; cm: centímetros; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; LHC: linfoma Hodgkin clásico.

1: dos pacientes tuvieron infección por virus de Epstein-Barr, un paciente tuvo reactivación tuberculosis pulmonar, un paciente tuvo toxoplasmosis cerebral, un paciente tuvo criptococosis meníngea, un paciente tuvo infección por *Pneumocystis jirovecii*, un paciente tuvo toxicidad farmacológica.

2: dos pacientes tuvieron histoplasmosis diseminada, un paciente tuvo infección por virus de Epstein-Barr, un paciente tuvo criptococosis diseminada.

3: un paciente tuvo infección por virus de Epstein-Barr, una paciente estuvo embarazada, un paciente tuvo Bacteremia por *Escherichia coli* multisensible.

4: reactivación tuberculosis pulmonar

5: Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* multisensible, encefalitis herpética y actividad grave del lupus.

Tabla 3. Comorbilidades y exámenes de laboratorio

	Población total n=21	Muerte n=12	Vivos n=9
Diálisis, n(%)	1 (5)	1 (8)	0 (0)
Diabetes mellitus tipo 2, n(%)	1 (5)	1 (8)	0 (0)
Hipertensión arterial, n(%)	1 (5)	0 (0)	1 (11)
Cáncer activo, n(%)	3 (14)	3 (25)	0 (0)
Síndrome de Sjögren, n(%)	1 (5)	1 (8)	0 (0)
Trasplante de órgano sólido, n(%)	1 (5)	1 (8)	0 (0)
Linfocitos CD4 celular/mm ³ , m(DE)	46,6 (46,81)	56,9 (57,45)	32,2 (25,14)
Carga viral copias, m(DE)	861.655,5 (1032961,55)	556.320,4 (558295,12)	128.9124,6 (1440545,81)
Hepatitis B - AG superficie, n(%)	1 (6)	1 (0,08)	0 (0)
Ig-M Citomegalovirus, n(%)	2 (25)	2 (0,67)	0 (0)
Ig-G Positivo VEB, n(%)	3 (6)	2 (1)	1 (0,33)
Ig-M Negativo VEB, n(%)	4 (1)	1 (1)	3 (1)
Parvovirus positivo, n(%)	2 (1)	0 (0)	2 (0,22)
Tuberculosis diagnosticada, n(%)	4 (19)	2 (0,17)	2 (0,22)
Leucocitos cel x 10 ⁹ /L, m(DE)	4790,4 (3814,53)	5283,3 (4688,07)	4133,3 (2303,66)
Neutrófilos cel x 10 ⁹ /L, m(DE)	2604,6 (2044,11)	2994,2 (2506,9)	2085,1 (1128,47)
Linfocitos cel x 10 ⁹ /L, m(DE)	1553,1 (3024,42)	2185,8 (3923,45)	709,6 (548,4)
Monocitos cel x 10 ⁹ /L, m(DE)	98,5 (130,37)	108,1 (154,9)	83,2 (92,31)
Eosinófilos cel x 10 ⁹ /L, m(DE)	35,3 (51,12)	26,1 (32,13)	50,7(74,37)
Hemoglobina g/dL, m(DE)	8,7 (2,72)	8,5 (2,98)	8,9 (2,49)
Hematocrito %, m(DE)	25 (8,58)	24,3 (8,47)	25,9 (9,16)
Plaquetas cel x 10 ⁹ /L, m(DE)	86952,4 (71843,22)	68166,7 (49487,98)	112000 (91109,82)
VSG mm/hora, m(DE)	44,2 (30,63)	39 (24,88)	52 (48,08)
Triglicéridos mg/dL, m(DE)	317,5 (237,49)	352,6 (250,62)	269,2 (225,15)
Fibrinógeno g/L, m(DE)	203,8 (79,05)	190,7 (65,85)	225,7 (100,12)
Ferritina Ui/L, m(DE)	3583,3 (2759,91)	2983,2 (2581,22)	4612 (2946,42)

Notas: n: número; m: media; DE: desviación estándar; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; VEB: virus de Epstein-Barr; VSG: volumen de sedimentación globular; mm: milímetros; mg: miligramo; L: litro; dL: decilitro; g: gramo; Ui: unidades internacionales.

Discusión

Este estudio identificó que la infección avanzada por el VIH figura como el desencadenante principal del síndrome hemofagocítico en la población adulta, este hallazgo puede ser relacionado con la inmunodeficiencia y la respuesta inmune hiperactiva, destacando la necesidad de una comprensión más profunda de las dinámicas inmunológicas en la HLH. Por otro lado, este estudio destaca la importancia de considerar la historia clínica completa y la evaluación exhaustiva de posibles desencadenantes infecciosos en pacientes con HLH, especialmente en aquellos con infección por VIH avanzada.

La comprensión de estos factores desencadenantes específicos no solo es esencial para una identificación precisa y temprana de la HLH, sino que también tiene implicaciones cruciales en el diseño de estrategias de tratamiento efectivas y personalizadas. En última instancia, los resultados obtenidos subrayan la necesidad de una vigilancia clínica cuidadosa y una gestión integrada de la HLH, considerando la diversidad de sus presentaciones y etiologías.

La HLH se distingue por una respuesta inmune exagerada originada por desequilibrios en la homeostasis inmunológica, siendo procesos infecciosos factores predisponentes cono-

cidos^{1,2,8}. Es crucial resaltar que la coexistencia del VIH con infecciones oportunistas virales, como citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, amplifica la gama de desencadenantes capaces de desregular respuestas inmunológicas. En este estudio, se enfatiza que las infecciones, alineadas con causas comúnmente descritas en la literatura médica global, son el principal factor desencadenante^{8,14}. La infección por VIH fue la más prevalente en los pacientes descritos en nuestro estudio, todos clasificados en estado C3 por la Organización Mundial de la Salud, con niveles de linfocitos T CD4 inferiores a 50 células por mm³ y con infecciones oportunistas indicativas de SIDA.

Un reciente estudio de cohorte retrospectivo (14), indicó que entre las infecciones asociadas a HLH, el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus lideran, incluso superando al VIH. Contrariamente, en nuestros resultados muestran que predominó la infección por VIH, seguido por citomegalovirus y Epstein-Barr, concordando con otros estudios epidemiológicos^{15,16}. La mayoría de los pacientes VIH positivos no recibía terapia antirretroviral al diagnóstico de HLH, subrayando la relevancia no solo de la infección por VIH, sino también de su mal control y las infecciones oportunistas como factores predisponentes^{10,14}.

La mayoría de los participantes pertenecía al régimen subsidiado, con un mayor riesgo debido a condiciones sociales y económicas desfavorables, conformando una población mayormente joven con una edad promedio de 42 años, consistente con cohortes internacionales. Comprender estos desencadenantes no solo es vital para una identificación temprana de la HLH, sino que también influye en estrategias de tratamiento personalizadas^{1,7,10}.

Tabla 4. Tratamiento y hospitalizaciones

	Población total n=21	Muerte n=12	Vivos n=9
Inmunoglobulina G, n(%)	6 (29)	4 (33)	2 (22)
Ciclosporina, n(%)	1 (5)	0 (0)	8 (89)
Metilprednisolona, n(%)	20 (95)	12 (1)	8 (89)
Prednisolona, n(%)	6 (29)	3 (25)	6 (67)
Etopósido, n(%)	1 (5)	0 (0)	8 (89)
Dexametasona, n(%)	12 (57)	7 (58)	4 (44)
Estancia en UCI, n(%)	7 (33)	3 (25)	4 (44)
Días en UCI, m(DE)	7,4 (4,79)	5,7 (2,89)	8,8 (5,91)
Paciente hospitalizado, n(%)	20 (95)	12 (1)	8 (89)
Días de hospitalización, m(DE)	33,4 (27,27)	30,8 (31,91)	37,3 (19,74)
Intubación orotraqueal, n(%)	18 (86)	9 (75)	9 (100)

Notas: n: número; m: media; DE: desviación estándar; UCI: unidad de cuidado intensivo.

En términos clínicos, la presentación común incluyó fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y citopenias (anemia y trombocitopenia). Pacientes fallecidos exhibieron niveles más bajos de plaquetas y hemoglobina, correlacionados con elevación de reactantes de fase aguda, especialmente ferritina mayor a 3,500, sugiriendo al HLH como un diagnóstico diferencial en síndromes hiperferritinémicos^{3,6,14}.

Dado que este estudio incluyó solo adultos mayores de 18 años, es probable que en la mayoría de los casos se trate de HLH secundaria a un proceso inflamatorio, neoplásico o infeccioso subyacente. El tratamiento se basó en modular el proceso predisponente, con inmunosupresores específicos y soporte adicional. La alta mortalidad del 57.14% subraya la urgencia de un diagnóstico oportuno. Aunque la mortalidad en nuestra serie supera las tasas internacionales, es necesario considerar las limitaciones, como el tamaño de la muestra y la unicidad del centro hospitalario en Bogotá, que afectan la generalización de los resultados.

En conclusión, esta investigación descriptiva sobre pacientes con HLH evidenció la diversidad de esta patología, resaltando que la mayoría de los casos en adultos son de naturaleza secundaria. En nuestro contexto, la infección avanzada por VIH se identificó como el principal desencadenante, estando asociada a infecciones oportunistas virales como el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr.

Responsabilidades éticas

Conflicto de interés. Los autores declaran que no existe conflicto de interés de ninguna índole.

Confidencialidad. Para la recolección y divulgación de datos se siguieron los protocolos establecidos por las instituciones participantes, con el fin de garantizar la privacidad de los pacientes.

Financiación. Este artículo fue financiado por la Universidad de La Sabana (Grant: MED-Esp-2024).

Agradecimiento. Agradecemos a la Universidad de La Sabana y al Hospital Universitario de La Samaritana.

Contribución de los autores. FSTI, AMMA, ARBG, LJEJO, DMA, CMC contribuyeron a la conceptualización de la investigación, ARBG, YF, ETQ llevaron a cabo el análisis de datos, y FSTI, AMMA, ARBG, ETQ escribieron el borrador y el manuscrito final. Todos los autores contribuyeron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito enviado.

Referencias

- Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, Henry M, Hermiston ML, Kumar A, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer*. 2019 ;66(11):e27929. doi: 10.1002/pbc.27929.

2. Abbasi AM, Shaikh MU, Shariq M, Arif MS, Arshad A, Raheem A, et al. Outcome of patients with primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A retrospective analysis from a tertiary care center. *Medicine (Baltimore)*. 2023 ;102(43):e34898. doi: 10.1097/MD.00000000000034898.
3. Dalal BI, Vakil AP, Khare NS, Wang SY, Richards MJ, Chen LY. Abnormalities of the lymphocyte subsets and their immunophenotype, and their prognostic significance in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Hematol*. 2015 ;94(7):1111-7. doi: 10.1007/s00277-015-2350-y.
4. Brisse E, Matthys P, Wouters CH. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options. *Br J Haematol*. 2016 ;174(2):175-87. doi: 10.1111/bjh.14144.
5. Kaçar AG, Celkan TT. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Balkan Med J*. 2022 ;39(5):309-317. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-4-83.
6. Chinnici A, Beneforti L, Pegoraro F, Trambusti I, Tondo A, Favre C, Coniglio ML, Sieni E. Approaching hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 2023 ;14:1210041. doi: 10.3389/fimmu.2023.1210041.
7. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613-20. doi: 10.1002/art.38690.
8. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 ;48(2):124-31. doi: 10.1002/pbc.21039.
9. Lua I, Silva AF, Guimarães NS, Magno L, Pescarini J, Anderle RVR, et al. The effects of social determinants of health on acquired immune deficiency syndrome in a low-income population of Brazil: a retrospective cohort study of 28.3 million individuals. *Lancet Reg Health Am*. 2023 ;24:100554. doi: 10.1016/j.lana.2023.100554.
10. Park JE, Lee T, Ha K, Cho EH, Ki CS. Carrier frequency and incidence estimation of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in East Asian populations by genome aggregation database (gnomAD) based analysis. *Front Pediatr*. 2022 ;10:975665. doi: 10.3389/fped.2022.975665.
11. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009 ;42(2):377-81. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
12. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019 ;95:103208. doi: 10.1016/j.jbi.2019.103208.
13. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Special Topics. In: Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX, editors. *Applied Logistic Regression*, 3rd ed. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc; 2013. p. 401-408.
14. Abdelhay A, Mahmoud AA, Al Ali O, Hashem A, Orakzai A, Jamshed S. Epidemiology, characteristics, and outcomes of adult haemophagocytic lymphohistiocytosis in the USA, 2006-19: a national, retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023 ;62:102143. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102143.
15. Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AY, Chen LY. Hemophagocytic syndromes (HPSS) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev*. 2016 ;30(6):411-420. doi: 10.1016/j.blre.2016.05.001.
16. Wang C, Sun W, Li Z, Wu T, Fang W. Clinical characteristics, treatment, and management of pembrolizumab induced hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Invest New Drugs*. 2023 ;41(6):834-841. doi: 10.1007/s10637-023-01404-0.
17. Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 ;34(4):101515. doi: 10.1016/j.berh.2020.101515.