

Síndrome de activación macrofágica

Esmeralda Núñez Cuadros⁽¹⁾, Rocío Galindo Zavala⁽¹⁾, Gisela Díaz-Cordovés Rego⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Reumatología Pediátrica. UGC Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

⁽²⁾Unidad de Reumatología Pediátrica. UGC Reumatología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Núñez Cuadros E, Galindo Zavala R, Díaz-Cordovés Rego G. Síndrome de activación macrofágica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:89-100.



RESUMEN

El síndrome de activación macrofágica (SAM) supone una de las complicaciones más graves de algunas enfermedades reumáticas, especialmente de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJs). Se desarrolla por la confluencia de diversos factores genéticos y ambientales.

El estado proinflamatorio que supone la enfermedad de base puede ser estímulo suficiente para su desarrollo, sobre todo al debut. Sin embargo, es imprescindible considerar siempre la posibilidad de desencadenantes tanto infecciosos, especialmente el virus de Epstein Barr, como farmacológicos.

La triada clínica típica del SAM es fiebre, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. Sin embargo, puede presentarse simplemente como un empeoramiento brusco de la enfermedad de base, con afectación multiorgánica, pudiendo simular una sepsis. Es importante tener en cuenta que los pacientes en tratamiento con fármacos biológicos pueden presentar una sintomatología mucho menos expresiva.

Para el diagnóstico de SAM en pacientes con AIJs se deben emplear los nuevos criterios de Ravelli *et al.* de 2016, donde la hiperferritinemia es un hallazgo fundamental. Aunque no forma parte de los criterios diagnósticos, la caída brusca de las cifras de velocidad de sedimentación globular (VSG) en un paciente con actividad de la enfermedad, nos debe hacer sospechar este cuadro.

La base del tratamiento son los bolos de metilprednisolona, tras los cuales se consigue la remisión del cuadro en el 50-70% de pacientes. En caso de persistencia de alteraciones clínico-analíticas, la ciclosporina es el tratamiento de elección. No obstante, en ocasiones, y tras

descartar causa infecciosa, se puede optar por el uso de fármacos biológicos (especialmente anti IL-1) para frenar la actividad de la enfermedad.

Palabras clave: síndrome de activación macrofágica (SAM); artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs); linfocitosis hemofagocítica (LHH).

Macrophage activation syndrome

ABSTRACT

Macrophage activation syndrome (MAS) is one of the most severe complications of rheumatic disorders, particularly systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). It results from the interaction of several genetic and environmental factors.

The proinflammatory state caused by the underlying rheumatic disease can be enough to trigger its development, especially at onset. However, the possibility of other triggers must also be considered, including infectious agents, such as Epstein Barr virus, and drugs.

The classic triad of presenting symptoms in MAS is fever, lymphadenopathy and hepatosplenomegaly. However, MAS may present simply as an abrupt worsening of the underlying disease with multiple organ failure, resembling sepsis. The presentation of patients undergoing biologic therapy may be less florid.

The diagnosis must be made based on the new criteria for MAS complicating sJIA developed by Ravelli *et al.* in 2016, in which elevation of serum ferritin is a key finding. Although it is not one of the diagnostic criteria, a sharp drop in the erythrocyte sedimentation rate (ESR) in patients with active disease is a warning sign that MAS may have developed.

The mainstay of treatment is the administration of high-dose methylprednisolone boluses, which achieves remission in 50-70% of patients. In cases where the clinical manifestations and laboratory abnormalities remain, cyclosporine is proposed as the first-line treatment. Still, in some cases, once an infectious aetiology has been ruled out, biologic agents (especially IL-1 inhibitor) can be used to stop disease activity.

Key words: macrophage activation syndrome (MAS); systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA); haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH).

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una complicación potencialmente letal de algunas enfermedades reumáticas. Se produce por una activación descontrolada del sistema inmune, que puede conducir a un fallo multiorgánico y pertenece al grupo de patologías llamadas linfocitosis hemofagocíticas (LHH). Básicamente existen dos formas de LHH: las primarias, provocadas por algunas mutaciones genéticas, y las secundarias, desencadenadas por fármacos, tumores malignos, infecciones o enfermedades reumáticas¹.

Se llama SAM a la LHH secundaria a patologías reumáticas. Aparece fundamentalmente como complicación de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJs) y de la enfermedad de Still del adulto, aunque puede hacerlo también en pacientes afectados de lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Kawasaki, dermatomiositis juvenil (DMJ) y otras patologías de etiología autoinmune o autoinflamatoria. En pacientes con AIJs se estima que puede ocurrir hasta en el 10% de casos, aunque estudios recientes sugieren la presencia de formas leves o subclínicas hasta en el 30-40%, muchos de ellos al debut.

2. ETIOPATOGENIA

El SAM consiste en una activación descontrolada del sistema inmune, con una estimulación masiva de linfocitos T y macrófagos, lo que conlleva la secreción de enormes cantidades de citoquinas proinflamatorias como interferón gamma (IFN γ), factor de necrosis tumoral (TNF α) y las IL-1, IL-6 e IL-18, entre otras².

El motivo por el que algunos pacientes con determinadas patologías reumáticas desarrollan SAM y otros no aún no es bien conocido. Parece que las células *natural killer* (NK) y los linfocitos T CD8 de los pacientes con AIJs tienen parcialmente inhibida la expresión de perforina y, por ello, menos capacidad citolítica que los niños sanos. Este defecto lleva a una hiperactivación prolongada de las células NK y T CD8, con aumento de la producción de IFN γ que activa a los macrófagos, como mecanismo compensador, para que ellos fagociten las células infectadas. Al estimularse estos macrófagos, producen grandes cantidades de citoquinas, responsables de las características clínicas y analíticas del SAM³. Evidencias recientes sitúan al IFN γ como el principal mediador del SAM y la LHH secundaria a infecciones. Además, se ha comprobado que, en pacientes con SAM, los niveles de IFN γ y una citoquina inducida por el mismo (CXCL9) se correlacionan claramente con determinados hallazgos de laboratorio (ferritina, leucocitos, plaquetas y LDH), sin embargo, esta correlación no está presente en pacientes con AIJs sin SAM⁴.

La disminución de la capacidad citolítica de las células NK y de los linfocitos T CD8 descrita en pacientes con AIJs podría estar favorecida por diferentes factores:

2.1. Factores genéticos

En torno al 35% de los pacientes con AIJs que desarrollan SAM son portadores de mutaciones que, en homocigosis, provocarían una LHH primaria. Se postula que estas mutaciones inhiban parcialmente la expresión de la perforina y predispongan al desarrollo de SAM en pacientes con alguna enfermedad autoinmune o autoinflamatoria de base.

2.2. Estado proinflamatorio

El SAM tiene lugar en el contexto de un estado inflamatorio sistémico propiciado por la enfermedad de base, como puede ser la AIJ. De hecho, la mayor parte de los SAM aparecen durante periodos de actividad de la enfermedad, bien al debut o durante los brotes.

Los últimos estudios apuntan que la interleucina que realmente predispone en niños con AIJs al desarrollo de SAM es la IL-18⁵. Se ha comprobado como aquellos niños con AIJs en los que predomina la expresión de IL-6 tienen más artritis y menos frecuencia de SAM, a diferencia de lo que ocurre en los que predomina la expresión de IL-18⁶.

2.3. Agentes infecciosos

Sobre el sustrato del estado proinflamatorio y la susceptibilidad genética, inherente a los pacientes con determinadas enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias, los agentes infecciosos pueden actuar como desencadenantes del SAM². Este tipo de agentes se han identificado hasta en un tercio de los casos en niños con AIJs, siendo el más habitual el virus de Epstein Barr (VEB), responsable del 25% de los casos⁷, seguido del citomegalovirus (CMV).

2.4. Fármacos

Determinados fármacos como las sales de oro, la sulfasalazina o algunos antibióticos como el sulfametoxazol han sido descritos como posibles desencadenantes de SAM en pacientes predispuestos. También se han descrito casos de SAM en pacientes tratados con metotrexato, anti-IL-1 y anti-IL6, generando la duda de si estos fármacos podrían ser los responsables

de su desarrollo. Aunque existe controversia al respecto, la mayor parte de los autores considera que el efecto de estos fármacos a las dosis habituales es sobrepasado por la agresividad de la enfermedad, por lo que estos no serían los responsables directos. Esta postura se basa en el hecho de que existen en la literatura casos ya tratados previamente con anti-IL1 que desarrollan SAM en los que este se controla tras aumentar la dosis administrada⁸, y también en que desde que el uso de los biológicos se ha generalizado en determinadas patologías clásicamente asociadas a SAM, como la AIJ, ha disminuido la incidencia de esta complicación⁹.

3. CLÍNICA

A pesar del gran número de patologías que potencialmente pueden desarrollar un SAM, las características clínicas de este son comunes a todos los pacientes, independientemente de la enfermedad de base. Esto apoya la idea de que se trata de la fase final común a una hiperestimulación del sistema inmune, a la que se puede llegar por diferentes vías¹⁰.

El SAM se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por fiebre alta y persistente, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y afectación del sistema nervioso central (SNC), que puede ir desde la simple confusión hasta convulsiones y coma. Los pacientes con formas graves pueden desarrollar hemorragias a distintos niveles, que recuerdan a la coagulopatía intravascular diseminada, con exantema de tipo purpúrico-petequial en ocasiones, fallo renal, insuficiencia cardíaca y respiratoria⁷. Estos últimos pacientes necesitan con más frecuencia ingreso en unidades de cuidados intensivos y son los que tienen peor pronós-

tico. Los síntomas y signos más frecuentes se recogen en la **Tabla 1**.

En pacientes que reciben tratamiento con fármacos biológicos, en especial anti-IL-1 y anti-IL-6, la sintomatología puede ser más leve¹¹ e incluso la fiebre puede estar ausente, dada su gran potencia antipirética.

4. DIAGNÓSTICO

Tras una adecuada anamnesis y exploración física, se deberán realizar una serie de pruebas complementarias cuyos resultados serán imprescindibles para establecer el diagnóstico de SAM, basado fundamentalmente en criterios analíticos.

4.1. Pruebas complementarias

Las alteraciones analíticas típicas del SAM suelen aparecer antes de que lo hagan las manifestaciones clínicas. Dado que la precocidad en el diagnóstico, y por tanto en la instauración del

tratamiento, es el principal factor pronóstico resulta fundamental su conocimiento.

Las principales alteraciones analíticas que se observan en el SAM incluyen pancitopenia (principalmente trombocitopenia), hipertransaminasemia e hipoalbuminemia moderada, así como coagulopatía con hipofibrinogenemia y aumento de los productos de degradación de la fibrina como el dímero D⁷.

Característicamente, la VSG disminuye, hallazgo que nos ayuda a diferenciar el SAM de un brote de la enfermedad de base. La proteína C reactiva (PCR), sin embargo, aumenta y su elevación se suele correlacionar con la gravedad del SAM.

La determinación de los niveles séricos de ferritina es de especial utilidad. Por una parte, la hiperferritinemia es uno de los datos más típicos, llegando con frecuencia a cifras superiores a 10 000 ng/ml en fase aguda. Además, se ha observado una buena correlación entre el nivel de ferritina y la respuesta al tratamiento, asociándose el descenso de ferritina a un mejor pronóstico. Además, el cociente ferritina/VSG es un parámetro que parece ser superior a la ferritina de forma aislada para la detección precoz del SAM en pacientes con AIJs, mostrando una sensibilidad y especificidad óptimas cuando su valor es superior a 80¹².

Otras alteraciones analíticas frecuentes son la hiperbilirrubinemia, la hipertrigliceridemia, la elevación de LDH en plasma y la hiponatremia.

Por otro lado, es importante destacar que, para el diagnóstico precoz, las últimas publicaciones conceden más importancia a los cambios evolutivos de los parámetros analíticos que a su situación por encima o por de-

Tabla 1. Síntomas y signos más habituales del SAM y frecuencia de presentación

Síntomas/signos	Frecuencia (%)
Fiebre	95-100
Hepatomegalia	52-70
Esplenomegalia	38-58
Linfadenopatías	67-51
Disfunción neurológica	43-35
Afectación cardiaca	21-25
Afectación pulmonar	14-22
Hemorragias	14-20
Afectación renal	9-15

bajo de un determinado valor, en especial en el caso del recuento de plaquetas, los niveles de transaminasas, ferritina, LDH, triglicéridos y dímeros D.

Recientemente, se han propuesto las mediciones de la cadena α del receptor soluble de la IL-2 (también conocido como CD25 soluble) y del CD163 soluble¹³, que reflejan la activación y expansión de los linfocitos T y los macrófagos respectivamente, como marcadores diagnósticos y evolutivos. Si bien son herramientas muy prometedoras y podrían ser de utilidad para identificar formas subclínicas, no están

disponibles de forma rutinaria en todos los centros.

Una característica típica del SAM es la presencia de fenómenos de hemofagocitosis en la biopsia de médula ósea. Estos pueden estar presentes en múltiples órganos, sin embargo, la ausencia de dicho hallazgo no excluye el diagnóstico, ya que este puede estar ausente hasta en un 40-60% de los casos.

Un resumen de las pruebas complementarias a realizar ante la sospecha de SAM y los posibles hallazgos se recogen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pruebas complementarias a realizar ante sospecha de SAM y posibles hallazgos

Tipo de prueba	Hallazgos esperables	Comentarios
Análítica general: hemograma, PCR, VSG, bioquímica general incluyendo iones, función hepática y renal, triglicéridos, ferritina y LDH	Citopenias o reducción brusca respecto a cifras basales, ↑ PCR, transaminasas, urea/ creatinina, triglicéridos y ferritina. ↓ VSG	Realizar controles diarios hasta estabilización, posteriormente cada 48-72 h
Estudio coagulación con fibrinógeno	↑ TP y TPTA, ↓ fibrinógeno ↑ Dímero D	
Despistaje infeccioso: hemocultivo, urocultivo, serologías (incluyendo <i>Parvovirus</i> y <i>Leishmania</i> , en áreas endémicas), reacción en cadena de la polimerasa para VEB y CMV	VEB y CMV son los principales <i>triggers</i> de causa infecciosa	Se valorarán controles semanales de reacción en cadena de la polimerasa, VEB/CMV hasta negativización si resultan positivos
Estudio inmunitario: inmunoglobulinas, subpoblaciones linfocitarias, estudio funcional (citotoxicidad NK, degranulación, expresión de perforinas)	Presentará alteraciones en caso de inmunodeficiencia asociada o LHH primaria (mutación perforinas)	El estudio funcional se realiza en centros especializados. Se solicitará ante la sospecha de LHH primaria
CD25 soluble CD163 soluble	Elevados	Valoran el grado de activación y expansión de linfocitos T y macrófagos (posibles biomarcadores). Disponibles en muy pocos centros
Pruebas de imagen Radiografía de tórax, ecografía de abdomen, RM cerebral	Pueden resultar útiles para el diagnóstico diferencial con tumores o para valorar la afectación de diferentes órganos	RM cerebral solo si afectación neurológica
Aspirado de médula ósea	Revela hiper celularidad, en contraste con las citopenias, cuyo origen se encuentra en la mayor fagocitosis	La presencia de hemofagocitosis puede encontrarse solo en el 60% de pacientes, por tanto; su ausencia no excluye SAM
Estudio genético	Mutación en el gen <i>NLCR4</i>	Sospechar en casos de SAM recurrente, antecedente familiares o asociación a enterocolitis con debut en primeros meses de vida

4.2. Criterios diagnósticos

Se debe sospechar un SAM en pacientes con una enfermedad reumática crónica, que presenten un empeoramiento brusco, en ocasiones con síntomas superponibles con un brote de la enfermedad de base, pero con alteraciones analíticas diferentes. No obstante, será necesario el cumplimiento de unos criterios diagnósticos que nos permitan establecer un diagnóstico de certeza.

Hasta hace unos años los únicos criterios diagnósticos disponibles eran los publicados en la guía HLH-04¹ (Tabla 3), que inicialmente se desarrollaron para LHH primarias. Estos criterios no resultaban tan útiles para el diagnóstico de las formas secundarias a enfermedades reumáticas y hacían complicado el diagnóstico diferencial con brotes de la propia enfermedad de base.

Tabla 3. Criterios HLH-04 para el diagnóstico de LHH

Fiebre
Esplenomegalia
Citopenias (afecten a 2 o 3 líneas en sangre periférica):
• Hemoglobina <9 g/dl (en niños < 4 semanas: hemoglobina <10 g/dl)
• Plaquetas <100 000/l
• Neutrófilos <1000/l
Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia:
• Triglicéridos en ayuno >265 mg/dl
• Fibrinógeno <1,5 g/l
Hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo
No evidencia de malignidad
Niveles bajos o ausencia de actividad de células NK
Ferritina >500 µg/l
CD 25 soluble >2400 U/ml

Es necesario cumplir 5 criterios para realizar el diagnóstico de LHH.

Por ello, en el año 2016 se validaron nuevos criterios para el diagnóstico del SAM en el contexto de AIJs^{14,15} (Tabla 4), demostrando su superioridad respecto a los criterios HLH-04¹ para el diagnóstico del SAM en este contexto. Sin embargo, no existen por el momento criterios específicos para el diagnóstico de SAM en el contexto de otras enfermedades reumáticas.

Es importante tener en cuenta que los pacientes bajo tratamiento con fármacos biológicos que bloquean interleucinas implicadas en la patogénesis de esta enfermedad, como anakinra, canakinumab o tocilizumab, pueden presentar niveles no tan elevados de ferritina e incluso ausencia de fiebre, por lo que los criterios diagnósticos existentes en la actualidad probablemente sean insuficientes en esos casos¹¹.

4.3. Diagnóstico diferencial

En niños con clínica de fiebre, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia resultará fundamental realizar el diagnóstico diferencial entre LHH y síndromes linfoproliferativos (leucemia/linfoma), así como infección por *Leishmania* en áreas endémicas.

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de SAM en pacientes con AIJ^{14,15}

Un paciente febril con diagnóstico de sospecha o establecido de AIJs presenta un SAM si cumple los siguientes criterios:
Ferritina > 684 ng/ml
+
Dos de los siguientes:
• Plaquetas ≤181 000/ml
• AST >48 U/l
• Triglicéridos >156 mg/dl
• Fibrinógeno ≤360 mg/dl

Una vez establecido el diagnóstico de sospecha de LHH, es fundamental diferenciar entre formas primarias y secundarias, ya que su abordaje diferirá. Por ello, han surgido en los últimos años algunas escalas que nos ayudan en este diagnóstico diferencial. La más reciente¹⁶, publicada en 2017, se muestra en la **Tabla 5**.

En pacientes con diagnóstico previo de AIJs, el diagnóstico diferencial se deberá establecer fundamentalmente con un brote de la enfermedad de base o con un cuadro infeccioso intercurrente. Las características diferenciales, tanto clínicas como analíticas, con el primer caso se recogen en la **Tabla 6**.

Por otro lado, publicaciones recientes han descrito una forma de SAM que se ha considerado como parte del espectro de una enfermedad autoinflamatoria monogénica de debut precoz,

en la que se han descrito diferentes mutaciones en el gen *NLRP4*¹⁷. Además de las citopenias típicas del SAM, se han observado niveles elevados de citoquinas dependientes del inflammasoma (IL-1 e IL-18) y en algunos pacientes clínica compatible con enterocolitis. Deberá tenerse en cuenta este cuadro cuando se producen episodios de SAM recurrentes o existen antecedentes familiares de SAM.

5. TRATAMIENTO

El SAM es un cuadro de riesgo vital, con tasas de mortalidad en pacientes con AIJs que oscilan entre el 8 y 22%, de ahí la necesidad de un diagnóstico precoz y un tratamiento intensivo inmediato.

Sin embargo, no existen guías validadas para el SAM secundario a AIJs. Para frenar el cuadro inflamatorio, se recomienda iniciar tratamiento con bolos intravenosos de metilprednisolona seguidos de prednisona oral, consiguiendo remisión completa hasta en el 70% de pacientes en monoterapia. No obstante, si la respuesta no es buena en las primeras 24-48 h, se aconseja añadir ciclosporina vía oral o intravenosa, ya que su asociación ha resultado ser eficaz¹. Una vez conseguido el control de la enfermedad, la disminución de los corticoides se debe hacer de forma lenta para evitar posibles recurrencias, descritas hasta en el 17% de pacientes.

En aquellos casos corticorresistentes, el protocolo HLH propone el uso de etopósido¹. Otras alternativas son las inmunoglobulinas intravenosas, empleadas por algunos grupos en asociación con los bolos de corticoides iniciales, o la globulina anti-timocítica, que se relaciona con un aumento del riesgo de infecciones secundarias.

Tabla 5. Score para el diagnóstico diferencial entre LHH primaria y secundaria¹⁶

Parámetro		Puntuación
Edad al debut (años)	≤1,6	37
	>1,6	0
Esplenomegalia	Sí	12
	No	0
Hemoglobina (g/dl)	≤8,3	11
	>8,3	0
Recuento de neutrófilos/ml	≤1400	37
	>1400	0
Recuento de plaquetas/ml	≤78000	11
	>78000	0
Fibrinógeno (mg/dl)	≤131	15
	>131	0
≤60 puntos: LHH secundaria		
>60 puntos: LHH primaria		

Tabla 6. Diagnóstico diferencial⁹

	AIJs	SAM	HLH PRIMARIA
Patrón fiebre	En picos	Persistente	Persistente
<i>Rash</i>	Evanescente, maculopapular	Papular, petequeal o purpúrico	Papular, petequeal o purpúrico
Hepatomegalia	+	+++	+++
Adenopatías	+	+++	++
Artritis	+	-	-
Serositis	+	-	-
Encefalopatía	-	++	+++
Leucocitos, neutrófilos	↑↑	↓	↓↓
Hemoglobina	Normal o ↓	↓	↓↓
Plaquetas	↑↑	↓	↓
VSG	↑↑	Normal o ↓	↓
ALT/AST	Normal o ↑	↑	↑↑
Tiempo de protrombina	Normal	↑	↑↑
TPTA	Normal	↑	↑↑
Dímero D	↑	↑↑	↑↑
Fibrinógeno	↑	↓	↓↓
Ferritina	Normal o ↑	↑↑	↑↑↑
CD25-soluble	Normal o ↑	↑↑	↑↑↑
CD163 soluble			↑↑↑
Hemofagocitosis en médula ósea	+/-	++	+++

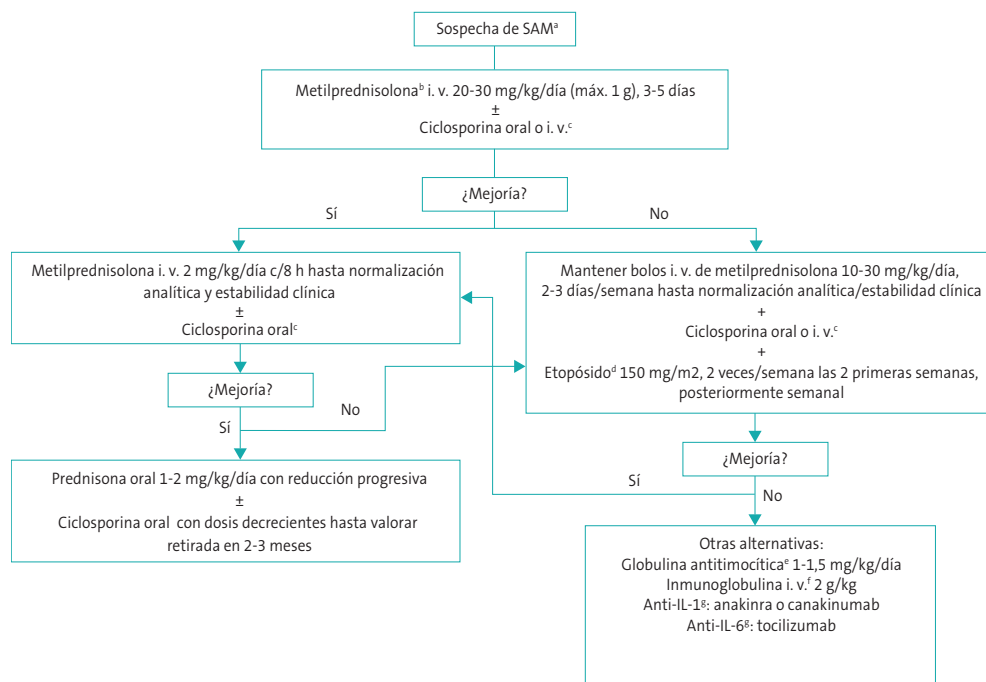
AIJs: artritis idiopática juvenil de inicio sistémico; **SAM:** síndrome de activación macrofágica; **HLH:** linfohistiocitosis hemofagocítica; **VSG:** velocidad de sedimentación globular.

En cuanto al uso de fármacos biológicos en este cuadro, los resultados publicados han sido variables. Actualmente no hay evidencia para el uso de anti-TNF, mientras que el empleo de anti-IL-1 ha resultado útil en series de casos que han fallado al tratamiento convencional, especialmente en casos no asociados a desencadenantes infecciosos. No obstante, hay grupos que han empleado anti-IL-1 en las primeras 24 h tras el diagnóstico con buena respuesta⁸ (resolución clínica y analítica en 2 y 6 días de media, respectivamente).

Cuando el SAM se ha desencadenado por infección por VEB, aunque generalmente no requiere un tratamiento específico, en casos refractarios a la terapia antiinflamatoria previa se puede valorar el uso de rituximab, fármaco que ha resultado eficaz en procesos linfoproliferativos inducidos por este virus.

En el caso de mutaciones en el gen *NLCR4*, el tratamiento con fármacos anti IL-1 ha conducido a una mejoría clínica evidente. Sin embargo, los niveles de IL-18 no se han modificado, de

Figura 1. Algoritmo terapéutico del SAM



^aAntes de iniciar el tratamiento antiinflamatorio, se debe valorar el tratamiento específico en caso de infecciones y la retirada de fármacos que hayan podido actuar como desencadenantes. Resultará imprescindible asociar tratamiento de soporte en caso de fallo hepático, coagulopatía o signos de *shock*.

^bEn caso de afectación del sistema nervioso central se podrá sustituir metilprednisolona por dexametasona intravenosa a 10-20 mg/m²/día, en dosis única.

^cLa dosis de ciclosporina oral será 5 mg/kg/día 2 dosis, y vía intravenosa 2-4 mg/kg/día 2 dosis. Se deben solicitar niveles séricos en caso de fallo hepático. Niveles terapéuticos 200 µg/ml.

^dDespués de las 2 primeras dosis, se administrará al menos una dosis más semanal.

^eLa globulina antitimocítica constituye una alternativa al etopósido en caso de insuficiencia hepática.

^fEl tratamiento con IGIV se puede considerar de forma concomitante con otros tratamientos en cualquier momento del proceso. En algoritmos de pacientes adultos con enfermedad de Still lo consideran como tratamiento inicial junto a los bolos de metilprednisolona.

^gEn caso de SAM secundario a AIIJ y tras descartar infecciones activas, se podría tratar la actividad de la enfermedad con fármacos biológicos (anti-IL-1/anti-IL-6), incluso antes del empleo de etopósido.

ahí la necesidad de que desarrollen fármacos frente a citoquina efectora¹⁷. Actualmente existe un ensayo clínico en marcha con un fármaco anti-IL18, tadekining alfa, en pacientes con mutaciones en el gen *NLCR4* y deficiencia de XIAP.

En casos refractarios o que sufren frecuentes recaídas, el último escalón es el trasplante alogénico de médula ósea. No obstante, en base a los nuevos avances en fisiopatología⁴, se están desarrollando nuevos fármacos que podrían tener un futuro prometedor. Uno de ellos es emapalumab¹⁸, un anticuerpo monoclonal frente a interferón γ , considerado recientemente el principal mediador en el SAM secundario a infecciones y enfermedades reumáticas. Por otro lado, se está estudiando en modelos animales el papel de los inhibidores de las JAK-quinasas 1 y 2¹⁹, como ruxolitinib, que actuarían bloqueando la señalización de citoquinas responsables del cuadro clínico. Finalmente, una diana terapéutica a considerar es la IL-18, ya que como hemos mencionado, juega un papel fundamental en la patogénesis del SAM. Los resultados obtenidos de ensayos clínicos en marcha podrían dar luz a casos refractarios.

A lo largo de todo el proceso, siempre debe tenerse en cuenta la posibilidad de ingreso en cuidados intensivos para proporcionar medidas de sostén y corregir la disfunción multiorgánica. Además, debemos tener en cuenta el uso de profilaxis frente a infecciones oportunistas, especialmente frente a *Pneumocystis jirovecii* tras el uso de ciclosporina o etopósido, con trimetopim-sulfametoxazol.

En la **Figura 1** se muestra una propuesta de algoritmo de tratamiento del SAM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Henter JI, Horne AC, Arico M, Egeler M, Filipovich AH, Imashuku S, *et al.*. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124-31.
2. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:259-68.
3. Yasin S, Schulert GS. Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: update on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:514-520.
4. Bracaglia C, de Graaf K, Pires Marafon D, Guilhot F, Ferlin W, Prencipe G, *et al.* Elevated circulating levels of interferon- γ and interferon- γ -induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:166-72.
5. Put K, Avau A, Brisse E, Mitera T, Put S, Proost P, *et al.* Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon- γ . *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1507-17.
6. Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M, Matsumura M, Yachie A. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2016;169:8-13.
7. Ravelli A, Davi S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage activation syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29:927-41.
8. Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome:

- a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol.* 2018;37:3329-35.
9. Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, Brunner HI, Martini A, Lovell D, *et al.* Rate and clinical presentation of macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with canakinumab. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:218-28.
 10. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15:5.
 11. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, Cron RQ, Haslad S, Koné-Paut I, *et al.* Effect of biologic therapy on clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70:409-19.
 12. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, *et al.* Expert consensus on dynamics of laboratory tests for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open.* 2016;2:e000161
 13. Sakumura N, Shimizu M, Mizuta M, Inoue N, Nakagishi Y, Yachie A. Soluble CD163, a unique biomarker to evaluate the disease activity, exhibits macrophage activation in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Cytokine.* 2018;110:459-65.
 14. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, *et al.* 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:566-76.
 15. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, *et al.* 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:481-9.
 16. Minoia F, Bovis F, Davi S, Insalaco A, Lehmsberg K, Shenoi S, *et al.* Development and initial validation of the macrophage activation syndrome/primary hemophagocytic lymphohistiocytosis score, a diagnostic tool that differentiates primary hemophagocytic lymphohistiocytosis from macrophage activation syndrome. *J Pediatr.* 2017;189:72-8.
 17. Romberg N, Vogel TP, Canna SW. NLR4 inflammasomopathies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17:398-404.
 18. Louder DT, Bin Q, de Min C, Jordan MB. Treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with emapalumab despite severe concurrent infections. *Blood Adv.* 2019;3:47-50.
 19. Das R, Guan P, Sprague L, Verbist K, Tedrick P, An QA, *et al.* Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2016;127:1666-75.