



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Aplicación de los criterios HScore en  
pacientes con Síndrome de  
Activación de Macrófagos con  
enfermedad reumática en el Hospital  
Infantil de México Federico Gómez

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN :

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

Dra. Marina Idalia De la Cera  
Rodríguez

TUTORES:

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES

DIRECTOR METODOLÓGICO:

DR. HORACIO MARQUEZ GONZÁLEZ



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

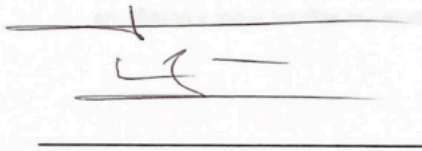
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

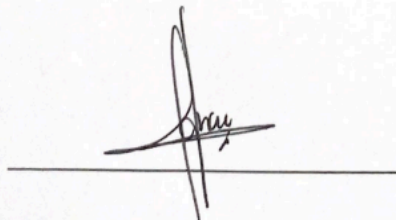
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**DIRECTOR DE TESIS**  
**DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES**  
**PROFESOR TITULAR REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**ASESOR METODOLÓGICO**  
**M. EN C. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ**  
**MÉDICO ADSCRITO A OFICINA DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



## Dedicatorias

A Dios, que me bendice todos los días, por darme la oportunidad de vivir y disfrutar todos los momentos que me han llevado hasta donde estoy y así cumplir a diario el sueño de hacer lo que más me gusta.

A mis padres por el amor recibido y la dedicación de caminar a mi lado todos los días hasta ver concluida esta meta. Gracias por darme la fuerza para nunca rendirme. Son mi mayor ejemplo y la más grande motivación para siempre ver adelante. Por ustedes lo obtengo y a ustedes lo dedico.

A mi familia que a diario me demuestra su apoyo y expresan su orgullo, por la compañía brindada y el soporte inquebrantable a pesar del tiempo y las circunstancias.

A mis maestros en el campo de la Reumatología por enseñarme el impacto que tiene hacer las cosas con dedicación y amor.

A mis pacientes que me permitieron aprender de ellos, porque son ellos quienes me enseñaron y todos los días me motivan a dar lo mejor de mí.

## ÍNDICE

<b>I. Antecedentes.....</b>	<b>5</b>
<b>II. Marco Teórico .....</b>	<b>6</b>
<b>III. Planteamiento del problema .....</b>	<b>21</b>
<b>IV. Pregunta de investigación .....</b>	<b>22</b>
<b>V. Justificación .....</b>	<b>23</b>
<b>VI. Hipótesis .....</b>	<b>24</b>
<b>VII. Objetivos .....</b>	<b>25</b>
General.....	25
Específicos .....	25
<b>VIII. Métodos .....</b>	<b>26</b>
Criterios de inclusión:.....	26
Criterios de exclusión: .....	26
Consideraciones éticas .....	26
<b>IX. Plan de análisis estadístico .....</b>	<b>27</b>
<b>X. Descripción de variables .....</b>	<b>28</b>
<b>XI. Resultados del estudio.....</b>	<b>30</b>
<b>XII. Discusión.....</b>	<b>36</b>
<b>XIII. Conclusión .....</b>	<b>38</b>
<b>XIV. Cronograma de Actividades .....</b>	<b>40</b>
<b>XV. Referencias bibliográficas.....</b>	<b>41</b>
<b>XVI. Limitación del estudio.....</b>	<b>43</b>
<b>XVII. Anexos .....</b>	<b>44</b>

## I. Antecedentes

El síndrome de activación de macrófagos (SAM) es una forma secundaria de la linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), complicación potencialmente fatal de las enfermedades reumáticas. Esta es caracterizada por una desregulación de la respuesta inmune, con una continua activación de linfocitos T y macrófagos que conllevan a una tormenta de citocinas cuyo resultado final es la falla multiorgánica.

Debido a que la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria no cuenta con características clínicas, biológicas o histológicas únicas, puede ser difícil de distinguir de otros padecimientos como sepsis severa o malignidades (Henderson et al. 2019). Por lo cual en el 2014 se creó un puntaje para validar el diagnóstico de esta condición, llamado HScore que puede estimar el riesgo individual de padecer linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria. Con un total de nueve variables, donde 3 son clínicas (inmunosupresión subyacente, fiebre y organomegalia), 5 biológicas (triglicéridos, ferritina, aspartato amino transferasa, fibrinógeno y citopenias) y 1 citológico (hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea); son las variables contenidas en el HScore, donde a cada variable se le otorga un puntaje determinado; en el cual una sumatoria de 203-257 puntos con una media de 230 puntos determina la positividad para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario y un puntaje de 125 confiere negatividad para el mismo. La probabilidad de tener linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria varía desde <1% con un HScore <90 puntos, hasta >99% con un HScore >250 puntos.

El síndrome de activación de macrófagos (SAM) resulta en una falla orgánica múltiple y eventualmente fatal si no es reconocida a tiempo. Estudios recientes indican una tasa de mortalidad del 8% si se realiza un diagnóstico temprano e inicio de tratamiento apropiado, comparado con una tasa de mortalidad hasta del 23% en pacientes sin tratamiento oportuno.

## II. Marco Teórico

El síndrome de activación de macrófagos (SAM) es una forma secundaria de la linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) complicación potencialmente fatal de las enfermedades reumáticas. Esta ocurre usualmente en el contexto de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs), también puede presentarse, aunque más escasamente en el lupus eritematoso sistémico y en la enfermedad de Kawasaki. (1) Se ha descrito que hasta el 10% de los niños con AIJs desarrollarán SAM fulminante y un 30-40% muestran una forma subclínica de la enfermedad. (2) Esta caracterizada por una disregulación de la respuesta inmune, con una continua activación de linfocitos T y macrófagos que conllevan a una tormenta de citocinas cuyo resultado final es la falla multiorgánica. (3)

El termino “Síndrome de Activación de Macrófagos” (SAM) fue empleado por primera vez por Clude Griscelli y colaboradores en 1985 para describir a siete pacientes con artritis idiopática juvenil que desarrollaron una encefalopatía de inicio agudo, coagulopatía y hepatitis. Los autores notaron que había macrofagos activados en la biopsia hepática y especularon que esta activación era secundaria a algún fármaco o a una infección intercurrente. (2)

El SAM típicamente está caracterizado por fiebre elevada, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia variablemente asociado con hemorragias, signos de involucro hepático, a sistema nervioso central y renal, situación que puede conllevar a falla orgánica múltiple. (1)

Las anormalidades en laboratorio incluyen disminución en los leucocitos, plaquetas y hemoglobina, hipertransaminasemia, incremento en la ferritina y evidencia de activación de la coagulación intravascular, demostrada por elevación de dímero d y alteración en los niveles de fibrinógeno, de igual forma se describe la disminución en los valores de velocidad de sedimentación globular, variable que sustenta la sospecha diagnóstica al diferir del estado hiperinflamatorio de la enfermedad de base con constante elevación de reactantes de fase aguda. (1)

### **ETIOLOGÍA**

La HLH primaria es causada por una mutación de genes que codifican proteínas involucradas en la función citolítica mediada por perforinas. Existen proteínas como la PRF1, UNC13D, STXBP2, STX11, RAB27A y XIAP, que como la perforina, se encuentran involucradas en la citotoxicidad, en el transporte de vesículas y su fusión con la membrana plasmática, que finaliza en un defecto efector de citotoxicidad de las células CD8 y Natural Killer (NK). (1)

El termino HLH describe un grupo de desórdenes histiocíticos que conllevan a una activación descontrolada de células T y macrófagos exhibiendo actividad hemofagocítica. La clasificación actual de los desórdenes histiocíticos incluyen al SAM como una de las formas de HLH que ocurren en el contexto de enfermedades preexistentes como

infecciones, enfermedades reumatológicas y enfermedades oncológicas (también llamada HLH secundaria o adquirida), opuestamente a las formas primarias o familiares, en las cuales se conocen los defectos genéticos y pueden ser identificados. (4)

En general, el SAM se clasifica dentro de las formas secundarias de la linfocitosis hemofagocítica (HLH), que ocurre en el contexto de una enfermedad reumatológica, la razón es porque ambas comparten numerosas características clínicas y laboratoriales. (1) En años recientes ha quedado claro que el SAM no es un fenómeno únicamente observado en condiciones reumatológicas, de hecho gran parte de lo que se conoce de la fisiopatología del SAM esta derivado del entendimiento de las condiciones genéticas de la HLH (2) La diferencia mas significativa está dada por el antecedente inflamatorio del SAM: el conteo de plaquetas, así como los niveles de fibrinógeno que son usualmente mas elevados en el SAM que en la HLH. (1)

Existen muchas condiciones asociadas con la HLH secundaria o reactiva, aunque la epidemiología es escasa. La HLH secundaria parece ser mucho mas frecuente que la HLH primaria. Entre las causas asociadas a infección el virus Epstein Barr es el disparador más frecuente, entre otros, se incluyen los herpes virus, leishmania y la influenza H1N1. Se ha documentado un número de casos asociados a linfoma y leucemias, más frecuentemente descritos en el linfoma de células T; que, aunque son de baja incidencia en niños, pueden ocurrir con cierta frecuencia en adultos. HLH también puede estar asociado subyacente a enfermedades reumatológicas, siendo la artritis idiopática sistémica (AIJs) la más frecuente. Esta forma de HLH secundaria es la que los reumatólogos pediatras llaman SAM o reuma-linfocitosis. (1)

HLH	Gen	Función
HLH primaria o familiar		
pHL-1	Desconocido	Desconocido
pHL-2	PRF1	Proteína formadora de poros
pHL-3	UNC13D	Exocitosis granular
pHL-4	STX11	Transporte vesicular y fusión
pHL-5	STXBP2	Transporte vesicular y fusión
HLH secundaria o adquirida		
Infecciones		EBV, leishmania, H1N1
Reumatológicas		AIJs, LES, Kawasaki
Malignidades		Linfoma

Tabla 1. Clasificación de HLH primaria (genética) y secundaria (reactiva) (1)



## PATOGÉNESIS

**Genética del SAM. Contribución a una citotoxicidad deficiente.** Como se mencionó previamente en la HLH primaria, todos los genes causantes codifican para proteínas involucradas en la vía de citotoxicidad, en la cual los gránulos citotóxicos son transportados y fusionados con la membrana celular y eventualmente las proteínas formadoras de poros como la perforina son secretadas en estas sinapsis inmunológicas. Si la HLH es considerada un síndrome clínico, es concebible que algunos de los mecanismos patogénicos de la HLH primaria sean considerados en otras formas de HLH. Kaufman et al. Secuenciaron el exoma completo en 14 casos de SAM en pacientes con AIJs y encontraron que 5 de los 14 pacientes (36%) son heterocigotos de al menos una mutación de los genes conocidos que están relacionados para HLH primaria. Adicionalmente encontraron que 22 variantes raras ocurrieron en al menos dos pacientes. Muchas de estas variantes genéticas codifican proteínas involucradas en la organización microtubular y en el transporte vesicular. Esto sugiere que el ensamblaje celular y la organización del citoesqueleto puede estar involucrado en el defecto celular de la citotoxicidad de estos pacientes. Recientemente se ha reportado que, en ratones portadores de la mutación heterocigótica, en más de un gen involucrado en HLH primaria conllevan un mayor riesgo de desarrollar HLH después de una infección viral. A pesar de todo las características clínicas y laboratoriales del SAM en pacientes con mutaciones, no son diferentes de aquellos pacientes que no son portadores de la mutación. Sin embargo, la recurrencia de SAM parece ser más frecuente en pacientes portadores. En conjunto, todas estas observaciones lejos de ser concluyentes, proponen una contribución genética al SM como en la HLH primaria. Estas conclusiones sugieren que los eventos relacionados a la patogénesis de la HLH primaria son relevantes particularmente para el SAM por:

- 1) Acumulación del defecto genético en uno o más genes relacionados con la HLH primaria
- 2) Efectos negativos dominantes en algunas variantes heterocigóticas.

El defecto en la citotoxicidad puede perjudicar el aclaramiento de células infectadas y prolongar las interacciones entre linfocitos-células presentadoras de antígenos, ya que ambos eventos conllevan a una producción incrementada de citocinas proinflamatorias, por ejemplo interferón gamma IFN por los linfocitos T. (1)

La HLH y el SAM pueden resultar de múltiples desencadenantes individuales. Se postulan varios mecanismos entre ellos: la inflamación crónica, infección y defectos heterocigóticos en la citolisis. En conjunto, cuando todos estos factores se encuentran combinados, se asocian a un alto nivel de actividad de la enfermedad de base (lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil, neoplasias, infecciones), potencializando así, un estado hiperinflamatorio que el sistema inmune no es capaz de contener. (2)

La prevalencia de HLH/SAM en pacientes críticamente enfermos por sepsis, puede estar infradiagnosticada, particularmente en pacientes con citopenias, coagulopatía y/o disfunción hepatoiliar. En un estudio prospectivo de una unidad de cuidados intensivos, pacientes con sepsis y trombocitopenia, se encontró hemofagocitosis en el aspirado de

biopsia en el 64% de los casos, con lo que se concluye que la HLH secundaria y el SAM son mas comunes de lo previamente apreciado. La alta tasa de mortalidad de estas condiciones remarca la importancia de un reconocimiento temprano y oportuno para establecer las estrategias de tratamiento. (2)

**Diferentes contribuciones en el desarrollo de un síndrome clínico único.** En la HLH primaria la contribución genética es tan fuerte, que incluso en la ausencia de un disparador demostrable, las anormalidades inmunológicas causadas genéticamente son suficientes para desarrollar un HLH clínicamente completo. En la HLH secundaria a infección, en algunas instancias, el agente infeccioso, puede ser suficiente como disparador para causar HLH. Muchos de los pacientes que murieron por H1N1 o H5H1 murieron por HLH. Existen otros agentes que pueden causar HLH con cierta frecuencia, en este contexto, el perfil de la expresión genética de las células mononucleares en sangre periférica de pacientes con mononucleosis sintomática muestra evidentes similitudes en la expresión genética de pacientes con HLH o SAM. En el SAM el síndrome clínico de HLH se desarrolla en el trasfondo de una enfermedad fuertemente inflamatoria, como la AIJs. El SAM severo parece ser disparado por una infección aguda en los pacientes con AIJs activa, por lo que es obvio que la contribución adicional puede estar provista por un estado inflamatorio del paciente, de hecho, la mayoría de los episodios de SAM, ocurren durante las fases activas de la enfermedad o durante el inicio de la enfermedad.

**Contribución de inflamación activa en el desarrollo de SAM.** Se genero un modelo de SAM usando interleucina 6 (IL6) de ratones transgénicos (IL6GT). En estos ratones la administración de un ligando de receptor Toll-like (TLR) que incluye lipopolisacáridos induce el desarrollo de SAM mediante mimetismo de una infección aguda en el contexto de altos niveles de IL6. Estos ratones muestran una mortalidad incrementada por las características bioquímicas y hematológicas típicamente presentes en los pacientes con SAM, incluyendo disminución en la cuenta de neutrófilos y plaquetas, altos niveles de ferritina y deshidrogenasa láctica, así como una tormenta de citocinas. Este experimento recapitula lo que ocurre en pacientes con AIJs: una infección desencadena el SAM en el contexto de la enfermedad activa, que característicamente presenta niveles elevados de IL6. (1)

Se documentó el efecto estimulador de la IL6, mediante la demostración in vitro, de que la exposición prolongada de los macrófagos humanos a IL6 conlleva a una producción incrementada de citocinas y quimiocinas incluyendo factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y ligando 8 (CXCL8), sugiriendo que la IL6 amplifica la respuesta inflamatoria. (1)

La otra característica importante del SAM en el contexto de AIJs, es el defecto transitorio de la función citotóxica. Se ha demostrado que los pacientes con AIJs tienen una profunda disminución de la actividad de las células Natural Killer (NK). La actividad citotóxica disminuida de las células NK esta asociada a una expresión disminuida de perforina en estas células. Consistentemente se ha demostrado que la actividad de las NK está disminuida en los modelos murinos con SAM, igualmente que la IL6 conlleva a una actividad citolítica disminuida de los linfocitos. Toda esta evidencia en conjunto sugiere que los niveles

circulantes elevados de IL6 en los pacientes con AIJs, asociado a su activación macrofágica elevada y la respuesta a TLR, juega el rol principal induciendo un defecto transitorio en la citotoxicidad de un defecto genético subclínico. Adicionalmente a la IL6, otras citocinas inflamatorias pueden jugar un rol predisponente al SAM. Por supuesto que aún en pacientes tratados con tocilizumab, en quienes la IL6 esta completamente neutralizada, el SAM puede ocurrir. Una de las posibles causas es la interleucina 1 (IL1). Sin embargo, en aparente contraste, en las criopirinopatias que son mediadas puramente por IL1, no se describen casos de SAM; por lo que todo esto sugiere que ni la IL6 ni la IL1 por si solas tienen una mayor o menor predisposición a SAM. Existe evidencia incrementada que sugiere que la interleucina 18 (IL18) puede ser otro mediador relevante en la AIJs. En un estudio realizado en Japón un conjunto de pacientes con AIJs caracterizado por altos niveles de IL18 y contrariamente niveles bajos de IL6, tienen mayor frecuencia de episodios de SAM. Es bien conocido que la IL18 afecta a la actividad de las células NK y pudiera también regular las respuestas macrofágicas. (1)

**Contribución de la genética a la hiperinflamación.** Adicionalmente al conocido papel de la genética en los genes de la citotoxicidad en la HLH, evidencia reciente en animales y humanos sugiere que la genética juega papel predominante, que contribuye en la hiperinflamación y particularmente en respuestas exageradas de los macrófagos. La predisposición genética, tiene un papel predominante en el individuo, independiente del factor desencadenante (infección, malignidad o autoinmunidad) (5) Existe evidencia en humanos en donde la observación de mutaciones en el gen NLRC4, un sensor del inflamosoma, causa una enfermedad caracterizada por episodios recurrentes y severos de HLH. Esta situación determina que, en humanos con anomalías en la autoinflamación genéticamente inducida, pueden causar HLH. (1)

Basado en un número de experimentos en ratones y en células humanas, ha surgido la hipótesis que mutaciones en los genes que impactan en la actividad citotóxica genera la inhabilidad para las células T citotóxicas de destruir las células señalizadas. (5) Este defecto conlleva a activación prolongada de células T con la consecuente hiper producción de IFN $\gamma$ , lo que consecuentemente produce la activación de macrófagos como un mecanismo compensatorio para fagocitar las células infectadas. Estos macrófagos activados producen grandes cantidades de citocinas inflamatorias y generan una tormenta de citocinas que es lo que conlleva a las características clínicas y de laboratorio de la HLH y eventualmente conllevan a la muerte del huésped, a menos que sea tratada. (6) Traslapando la HLH primaria a SAM y basado en las similitudes en las características clínicas y de laboratorio, así como de la contribución genética; se ha investigado como el IFN $\gamma$  puede potencialmente estar involucrado en el SAM. Los niveles de IFN $\gamma$  se encuentran incrementados en los pacientes con SAM comparado con los pacientes con AIJs activa, pero sin SAM. En modelos murinos se observó que la neutralización del IFN $\gamma$  mejora la supervivencia y revierte las anomalías bioquímicas. Además, en los pacientes con SAM se demostró un marcado incremento en los niveles de CXCL9 que es una citocina inducida por el IFN $\gamma$ . Se ha documentado que en los pacientes con SAM activo, los niveles de IFN $\gamma$  y de CXCL9 están relacionados con las características laboratoriales del SAM, incluyendo los niveles de

ferritina conteo de leucocitos y cuenta plaquetaria. Estas correlaciones no están presentes en los pacientes con AIJs activa sin SAM; por lo que estos hallazgos sugieren que durante el episodio de SAM existe una activación específica de IFN $\gamma$  y de sus vías. (1)

## **ENFERMEDADES INFLAMATORIAS ASOCIADAS**

- 1) **REUMATOLÓGICAS:** el SAM es una complicación bien reconocida de la AIJs y de la enfermedad de Still del adulto. Esta estimado que el 10% de los pacientes con AIJs desarrollaran SAM típicamente en el transcurso de la actividad de la enfermedad, siendo las infecciones los principales desencadenantes. En cerca de un cuarto de los pacientes, el SAM se establece al inicio de la enfermedad. Siendo la fiebre es el signo universal de estos pacientes y caracteriza por un patrón de difícil remisión, que difiere de los picos febriles cotidianos de la AIJs sin SAM. Como en la HLH la hepatoesplenomegalia, coagulopatía, encefalopatía y la disfunción hepática son comunes; elevación de dimero d, transaminasemia y la hiperferritinemia son característicos hasta en el 90% de los pacientes afectados, asociado a citopenias, elevación de triglicéridos y caída en la velocidad de sedimentación globular (VSG) que también suelen documentarse frecuentemente. En el aspirado de medula ósea se suele observar hemofagocitosis hasta en el 60% de las muestras. (7) El SAM es la complicación mas temida de la AIJs, con una tasa de mortalidad hasta del 20%. Otras patologías reumatológicas donde se ha documentado el SAM son el lupus eritematoso sistémico (LES) de inicio en la infancia en una proporción similar a los casos presentados de AIJs (10%) y en el 1-2% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki (EK); casos en los que se describe una mayor tasa de mortalidad que en los pacientes con LES y EK solas. Otros casos de SAM se han descrito en pacientes con enfermedades autoinflamatorias como el síndrome de hiper IgD, fiebre mediterránea familiar, síndrome de fiebre periódica asociado al receptor TNF y síndrome periódico asociado a criopirinas. NLRC4 es un inflamosoma citosólico que se activa en respuesta a patrones moleculares asociados a patógenos bacterianos (PAMPs). Al codificar el NLRC4, convierte la forma precursora de la caspasa-1 en una enzima funcional. La caspasa-1 entonces, escinde la IL1 y la IL18 e induce así la apoptosis de las células inflamatorias que secretan sus citocinas al espacio extracelular. Las altas tasas de SAM en estas enfermedades inflamatorias crónicas caracterizadas por elevación de IL1 e IL18 remarcan la importancia de estas citocinas en el desarrollo de SAM. (2)
- 2) **ONCOLÓGICAS:** la malignidad asociada a HLH ocurre en dos contextos. El primero, el ambiente inflamatorio creado por la neoplasia que puede desencadenar la HLH y en segundo lugar la quimioterapia que puede derivar en HLH por los efectos inmunomoduladores de los fármacos o infección subyacente a la inmunosupresión (HLH asociada a quimioterapia). En pacientes pediátricos con HLH, un proceso oncológico oculto puede pasar desapercibido presumiblemente por tener un defecto genético subyacente. Las malignidades asociadas a células T, particularmente el linfoma de células T, es el desencadenante mas frecuente de HLH

en niños, aunque también se ha documentado en casos de linfoma Hodgkin y linfoma de células B. (2)

- 3) INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS: HLH es más común en pacientes con defectos inmunes que involucran a las células T, lisosomales, vesiculares y que afectan la función de los neutrófilos y macrófagos. En todas las inmunodeficiencias, la HLH típicamente se encuentra precipitada por el virus Epstein Barr (EBV). La condición de inmunodeficiencia comparte vías comúnmente implicadas en HLH/SAM, en las que se incluye la infección persistente que resulta en una estimulación inmunológica excesiva, activación de células T y exceso de citocinas. La tormenta de citocinas proinflamatorias es el común denominador de todos los casos de HLH/SAM. (2)

## **CLÍNICA**

La mayoría de los pacientes (80-96.3%) presentan fiebre al momento del diagnóstico, la cual suele describirse sin un patrón característico de presentación, de difícil control y que no remite a la medicación. (8) A la exploración física el paciente puede presentar linfadenopatías y hepatoesplenomegalia, la afección de sistema nervioso central estimado hasta en 40% de los casos, con amplio espectro de presentación, que incluye convulsiones, letargia, irritabilidad, confusión, alteración en el estado de ánimo, cefalea y coma. Hemodinámicamente se ha descrito hipotensión en el 22.6% de los pacientes, siendo esta la anormalidad cardíaca más frecuentemente descrita. La incidencia del involucro pulmonar se describe en el 30-52% de los casos con neumonía como la manifestación más común. La aspiración de médula ósea evidencia hemofagocitosis en el 53.7-83.3% de los casos. (8)

## **LABORATORIO**

No existe un parámetro clínico o de laboratorio que identifique directamente al SAM. Se caracteriza inicialmente por la fiebre de difícil control, asociada a la caída de los valores establecidos en las tres líneas celulares, hiperferritinemia, hepatoesplenomegalia, disfunción hepática y manifestaciones hemorrágicas. (4) Se puede documentar anemia, leucopenia y trombocitopenia, la afección hepatobiliar está manifestada por la elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) y aspartato aminotransferasa (AST), así como niveles disminuidos de albúmina, elevación de triglicéridos, elevación de dímero d y caída de fibrinógeno y velocidad de sedimentación globular (VSG) correlacionados con la coagulopatía descrita en el SAM. (8) En cuanto al abordaje con punción lumbar encontrar pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (células mononucleares) y/o elevación de proteínas confiere una fuerte evidencia para apoyar el diagnóstico. (9)

Los hallazgos histopatológicos incluyen una extensa acumulación de linfocitos y macrófagos maduros, en algunas ocasiones hemofagocitosis que afecta especialmente el bazo, los ganglios linfáticos, la médula ósea y el hígado. En el hígado, se puede encontrar frecuentemente una imagen histopatológica similar a hepatitis persistente. Otros hallazgos

de laboratorio frecuentes son niveles bajos de actividad celular de células Natural Killer (NK), hipercitocinemia, elevación de receptor soluble de interleucina-2 (sIL-2R) también llamado CD25.

**Determinación sérica de citocinas:** Niveles séricos de CXCL9, IL6, IL18, receptor soluble TNF-II y TNF-I; todos ellos incrementados significativamente durante la fase activa del Síndrome de Activación de Macrófagos (SAM). Siendo el CXCL9 el más sensible y específico de estas citocinas, la producción de CXCL9 es inducida específicamente y exclusivamente por el IFN $\gamma$ . El IFN $\gamma$  juega un papel principal en la patogénesis del SAM y la HLH. Se ha documentado que niveles elevados de IFN $\gamma$  y las citocinas inducidas por este mismo, están presentes en los pacientes con SAM. (10) Adicionalmente los niveles séricos de CXCL9 se encuentran fuertemente relacionados con el resto de los biomarcadores inflamatorios utilizados para el diagnóstico de SAM, por lo que su elevación sérica se relaciona con la actividad de la enfermedad en curso. (11)

Los receptores solubles de factor de necrosis tumoral I y II (sTNFR-I y sTNFR-II) son importantes moduladores de la función biológica del TNF $\alpha$ , en múltiples condiciones patológicas, estos receptores se encargan de mediar la respuesta inmune y determinan el curso de la enfermedad mediante su interacción con el TNF $\alpha$ ; por lo que su elevación sérica refleja positivamente datos de actividad de la enfermedad. (11)

Los cambios en la expresión de estas citocinas pueden estar condicionados por el tratamiento de base de la enfermedad. El Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti IL6, que funciona como un inhibidor muy efectivo para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil. (12) Sin embargo se ha documentado que el uso de tocilizumab puede modificar o enmascarar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con AIJs complicado con SAM. (13) En el caso de los pacientes con AIJs en tratamiento con tocilizumab, estas citocinas suelen expresarse en niveles menores que en aquel paciente sin tratamiento con anticuerpos monoclonales. Ya que la expresión de CXCL9 puede estar suprimida por el efecto inhibitorio anti IL6. (11)

La determinación sérica de niveles de interleucinas 1, interleucina 6 e interleucina 18 (IL1, IL6, IL18) se correlacionan con actividad de la enfermedad y sus complicaciones secundarias. Estos se suelen encontrar en las fases activas de la enfermedad de base y su medición puede utilizarse tanto para su diagnóstico como para el seguimiento y evaluación de respuesta al tratamiento. Los pacientes que muestran niveles más elevados de IL6 e IL18 son más susceptibles a desarrollar SAM en el transcurso de su enfermedad o durante una exacerbación de la misma. (11)

Los marcadores solubles CD25 y CD163 son de basto interés ya que estos reflejan prominentemente las características fisiopatológicas del SAM. El CD25 refleja la actividad de las células T y sus niveles elevados se han reportado en múltiples condiciones de severidad inflamatoria. El CD163 es un receptor expresado alternativamente por macrófagos activados (M2). La elevación de estos dos marcadores solubles se ha documentado en la HLH primaria y secundaria, incluido el SAM en la AIJs. (14)

Para muchos pacientes el diagnóstico molecular no se encuentra disponible, por lo que se dispone de guías clínicas diagnósticas basadas en hallazgos clínicos, laboratoriales e histopatológicos para orientar el diagnóstico de HLH. (9)

## DIAGNÓSTICO

### **Criterios Diagnósticos HLH-2004**

Estos criterios fueron originalmente empleados en el estudio de tratamiento de HLH-2004 que evaluaba la eficacia del etopósido, dexametasona y ciclosporina como terapia de inducción antes de un trasplante de células hematopoyéticas. Los criterios HLH-2004 reflejan algunas de las características clínicas y laboratoriales de la HLH que incluyen: fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia y hemofagocitosis. Sin embargo, también requieren de exámenes diagnósticos especializados como niveles solubles de receptor alfa de IL2 (sCD25), función de células T y pruebas genéticas. La necesidad de exámenes inmunológicos y genéticos cuyos resultados toman muchos días conlleva a un retraso innecesario de diagnóstico y tratamiento en pacientes críticamente enfermos. La hemofagocitosis no es siempre evidenciada, especialmente en los estadios tempranos de la enfermedad. El corte de los niveles de ferritina de  $>500\text{ng/L}$  tiene una baja especificidad en el contexto de que estos valores se pueden observar también en pacientes con múltiples transfusiones sanguíneas o en individuos con trasplante de células madre hematopoyéticas, personas con enfermedad renal, enfermedad hepática, malignidad, infección o hemoglobinopatías. Se ha sugerido que cortes alternativos de ferritina con valores mayores de 2000, 4000 o incluso 10,000 ng/L son más específicos para el diagnóstico. (9) Finalmente, los criterios HLH-2004 no incluyen patología hepática o los biomarcadores recientemente identificados como el CXCL9 y la IL18 que pueden apoyar el diagnóstico. (2)

### **Criterios de Clasificación para Síndrome de Activación de Macrófagos en Artritis Idiopática Juvenil Sistémica 2016.**

Identificar el SAM en un paciente con enfermedad inflamatoria es difícil. En muchos aspectos los criterios diagnósticos HLH-2004 no discriminan adecuadamente entre pacientes con AIJs con SAM; de aquellos con una exacerbación de la enfermedad autoinmune. En 2016 un comité multinacional de reumatólogos pediatras y Hemato oncólogos, desarrollaron unos criterios clasificatorios para SAM en AIJs basados en la opinión de expertos y validados con datos de pacientes en una cohorte de replicación. Al igual que en los criterios HLH-2004, la fiebre, hiperferritinemia trombocitopenia, hipertrigliceridemia y la hipofibrinogenemia están incluidos, en adición a la transaminasemia. En la cohorte de validación, los criterios clasificatorios de SAM de 2016 arrojaron una sensibilidad de 73% y especificidad de 99% para SAM en AIJs. Es notable que esta herramienta está diseñada para la clasificación de los criterios para su uso en ensayos clínicos y no está validado con propósitos diagnósticos en su uso clínico. Estos criterios, pueden no captar todos los pacientes con SAM y AIJs, particularmente en aquellos con características atípicas. Un grupo Japonés confirmó que los criterios clasificatorios para

SAM 2016 son altamente más sensibles y específicos. Sin embargo, la habilidad de la herramienta para identificar SAM tempranamente es limitada. Los pacientes con AIJs típicamente presentan un cuadro con elevación de leucocitos y plaquetas, elevación de VSG y fibrinógeno durante las fases activas de la enfermedad. Los medicamentos biológicos empleados en estos pacientes, en particular tocilizumab (anti-IL6) pueden enmascarar la fiebre y la hiperferritinemia. situación que confiere complejidad al diagnóstico de SAM. (2)

### **SAM/AIJs (MS) Score**

Para solucionar algunas de las deficiencias de los criterios clasificatorios de 2016, los datos fueron reanalizados, dando lugar al desarrollo del Score MS, que incluye siete parámetros y difiere de los criterios clasificatorios de 2016, en los estrictos cortes de los valores usados en las variables de los laboratorios. En su lugar, los valores de los laboratorios del paciente son introducidos en una ecuación usada para calcular el score final. En contraste con los criterios de 2016, la deshidrogenasa láctica (DHL) está incluida, mientras que la aspartato aminotransferasa (AST) y los triglicéridos se excluyen. La cuenta plaquetaria, fibrinógeno y niveles de ferritina se mantienen en el score. La disfunción del sistema nervioso central (SNC) y las manifestaciones hemorrágicas se encuentran altamente discriminativas entre AIJs activa y AIJs con SAM y son incluidas en el modelo asociado a artritis activa. En la cohorte de validación, un score MS de  $-2.1$  o mayor tiene una sensibilidad del 85% y especificidad del 95%. (2)

### **Tasa Ferritina:VSG**

La tasa ferritina:VSG (ng/ml-mm/h) se desarrolló en un esfuerzo para mejorar y simplificar los criterios clasificatorios de 2016. Está bien establecido la elevación exponencial de la hiperferritinemia en pacientes con AIJs/SAM, mientras que la VSG cae asociada también a una depleción del fibrinógeno como consecuencia de una coagulopatía de consumo; patognomónico de esta condición. (3) El uso sencillo de la tasa de ferritina:VSG comparado favorablemente con los criterios clasificatorios de 2016, es superior a la determinación de niveles de ferritina aislados para discriminar entre AIJs y AIJs con SAM. Un corte de 21.5 muestra una sensibilidad del 82% y una especificidad del 78%. (2) Por lo tanto entre más alta la tasa ferritina:VSG, mayor es la posibilidad de encontrarse con el SAM como complicación en el sujeto de estudio. El objetivo de este parámetro es simplificar las herramientas de laboratorio mediante marcadores disponibles en la mayoría de los hospitales, con obtención de resultados que requieren menos de 24 horas. En conclusión la tasa sérica de ferritina:VSG es una herramienta simple, sensible y razonablemente específica, favorecida por el corto tiempo de desarrollo, que distingue entre un paciente con AIJs con SAM y un paciente con AIJs activa sin SAM. (3)



## HScore

Diagnosticar HLH, que usualmente es desencadenada por una infección o por malignidad, condiciona en muchas ocasiones los mismos problemas que identificar SAM en niños con AIJs activa. El ambiente inflamatorio resultante de la infección o de cáncer en ocasiones incrementa los reactantes de fase aguda, que pueden reproducir los cortes de los valores de los laboratorios del HLH-2004. (15) Adicionalmente los criterios HLH-2004 fueron desarrollados para población pediátrica que en no se pueden llevar a cabo en población adulta donde la HLH asociada a infección o malignidad es más común. El HScore (score diagnóstico de síndrome hemofagocítico) fue creado para identificar oportunamente HLH secundaria en adultos. Se desarrollo mediante una revisión por expertos de casos clínicos y fue verificado en una cohorte de validación. (2)

El HScore esta conformado por nueve variables, donde 3 son clínicas (inmunosupresión subyacente, fiebre y organomegalia), 5 biológicas (triglicéridos, ferritina, aspartato amino transferasa, fibrinógeno y citopenias) y 1 citológico (hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea). A cada variable se le otorga un puntaje determinado; en el cual una sumatoria de 203-257 puntos con una media de 230 puntos determina la positividad para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario y un puntaje de 125 confiere negatividad para el mismo. La probabilidad de tener linfocitosis hemofagocítica secundaria varía desde <1% con un HScore <90 puntos, hasta >99% con un HScore >250 puntos. (15)

El HScore no está validado aún en población pediátrica, sin embargo, se ha demostrado que un corte de mayor puntaje >141 provee mayor sensibilidad y especificidad en niños. (2)

Parámetro	Puntaje
Inmunosupresión adyacente	0 (no) 18 (si)
Temperatura	0 (<38.4°C) 33 (38.4-39.4°C) 49 (>39.4°C)
Organomegalia	0 (no) 23 (hepatomegalia o esplenomegalia) 38 (hepatoesplenomegalia)
Número de citopenias	0 (1 línea) 24 (dos líneas) 34 (tres líneas)
Ferritina (ng/ml)	0 (<2000) 35 (2000-6000) 50 (>6000)
Fibrinógeno	0 (>250), 30 (<250)
Trigliceridos	0 (<150) 44 (150-400) 64 (>400)
Aspartato aminotransferasa (AST)	0 (<30) 19 (>30)
Hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea	0 (no) 35 (si)

Tabla 2. HScore (15)

Tabla 3. Comparación de las diferentes herramientas para diagnosticar/clasificar la linfocitosis hemofagocítica (HLH) y Síndrome de Activación de Macrófagos (SAM) (2)

HLH 2004	Criterios Clasificatorios SAM 2016	MS Score	Tasa Ferritina : VSG	HScore
a) Diagnóstico molecular	a) Fiebre en paciente con AIJs Y	a)Cálculo >-2.1 coeficiente- b	Tasa superior a >21.5	Más de >169 puntos
b) 5/8 criterios: 1.Fiebre >38.5°C 2.Esplenomegalia 3.Citopenias en 2/3 líneas celulares 4.Triglicéridos >265 mg/dL y/o fibrinógeno <150 mg/dL 5.Hemofagocitosis 6.Función disminuida de células Natural Killer (NK) 7.Ferritina >500ng/mL 8.Elevación del receptor soluble de IL2	b) Ferritina >684 ng/mL y c) 2/4 criterios: 1.Plaquetas <181,000 2.AST >48 u/L 3.Triglicéridos >156 mg/dL 4.Fibrinógeno <360 mg/dL			1.Inmunosupresión 0 (no) 18 (si) 2.Temperatura 0 (<38.4°C), 33 (38.4-39.4°C), 49 (>39.4°C) 3.Organomegalia 0 (no) 23 (hepato o esplenomegalia) 38 (hepatoesplenomegalia) 4.Citopenias 0 (1 línea) 24 (2 líneas) 34 (3 líneas) 5.Ferritina 0 (<2000), 35 (2000-6000), 50 (>6000) 6.Triglicéridos 0 (<150), 44 (150.400), 64 (>400) 7.Fibrinógeno 0 (>250), 30 (<250) 8.AST 0 (<30), 19 (>30) 9.Hemofagocitosis 0 (no), 35 (si)
Sensibilidad N/A Especificidad N/A	Sensibilidad 73% Especificidad 99%	Sensibilidad 85% Especificidad 95%	Sensibilidad 82% Especificidad 78%	Sensibilidad 93% Especificidad 86%

## TRATAMIENTO

Sin tratamiento la linfocitosis familiar (primaria) usualmente es rápidamente fatal y con una supervivencia media de dos meses. Numerosos tratamientos incluidos agentes citotóxicos se intentaron utilizar con una respuesta nula a moderada. El intercambio plasmático de sangre o plasma induce una resolución transitoria en algunos pacientes. El uso de etopósido en combinación con esteroides demostró una inducción a la remisión

prolongada. Un protocolo de tratamiento que incluye etoposido, esteroides, metotrexate intracraneal y radiación craneal demostró éxito en la inducción a la remisión y una sobrevida prolongada. Posteriormente se presentó un régimen terapéutico que incluye guías para la terapia de mantenimiento y reactivación, basado en fármacos similares pero sin la radiación craneal. Este tratamiento ha sido efectivo en la prolongación de la sobrevida, en algunos pacientes hasta más de 5 años después del inicio. Sin embargo, no ha sido posible la cura por completo en ningún niño con enfermedad familiar con quimioterapia por sí sola. (9)

El protocolo HLH-2004 fue diseñado para el padecimiento primario o familiar, pero puede ser benéfico en pacientes con HLH secundaria también. El protocolo está basado en el uso de etopósido, esteroides, ciclosporina A, terapia intratecal en pacientes seleccionados y trasplante de células hematopoyéticas. El objetivo principal es conseguir una resolución estable de la enfermedad o su cura mediante trasplante de células hematopoyéticas. (9)

Después de las primeras 8 semanas de terapia inicial, todos los niños con afección del tipo familiar o con diagnóstico verificado por biología molecular, así como los niños con enfermedad no familiar (secundaria) severa, persistente o reactivada continuaran con etopósido/esteroides en combinación con inmunoterapia con ciclosporina A. Se realizará trasplante de células madre hematopoyéticas tan pronto como sea posible, cuando un donador aceptable este disponible. En los casos no familiares (secundarios), se suspende el tratamiento ante una resolución completa de la enfermedad después de 8 semanas de la terapia inicial, en orden de evitar un trasplante de células madre hematopoyéticas en un niño con SAM que podría ser portador de una enfermedad secundaria aún no revelada. (9) En algunos niños puede no ser posible determinar si la enfermedad es primaria o secundaria. Si la enfermedad es severa y persistente o con reactivación de la misma, el tratamiento de acuerdo al protocolo HLH-2004 es sugerido inicialmente por 8 semanas. Es importante mencionar que una infección viral como el virus Epstein Barr y Citomegalovirus pueden desencadenar una HLH primaria. (9)

La intención de este protocolo es que los niños con HLH primaria puedan recibir terapia de continuación y trasplante de células madre hematopoyéticas. En niños con HLH secundaria, en primer lugar se tratará la causa que desencadeno la activación inmune y si es necesario, el protocolo HLH-2004 también será administrado. El tratamiento se suspende después de 8 semanas, si la enfermedad tiene una resolución completa. Si la enfermedad es severa, persistente o reactiva se sugiere la continuación del tratamiento y el trasplante de células madre hematopoyéticas. (9)

Los remarcables efectos benéficos biológicos del etopósido en HLH, previamente no eran muy bien entendidos, pero actualmente pueden ser explicados por los recientes hallazgos en la asociación de un defecto en el inicio de la apoptosis y el excelente iniciador de apoptosis que es etopósido. Similarmente, el efecto de la dexametasona puede ser explicado por sus efectos anti inflamatorios y sus propiedades pro apoptósicas, particularmente por el hecho de que el fármaco penetra el sistema nervioso central y reduce la actividad de las células T, que se encuentra incrementada en la HLH. (9)

## MANEJO INICIAL

La terapia inicial cubre 8 semanas de tratamiento inicialmente. Este incluye etopósido, dexametasona, ciclosporina A y en algunos pacientes terapia intratecal. Las dosis serán calculadas por metro cuadrado (m<sup>2</sup>) de superficie corporal, aún en niños menores de 10 años.

- 1) Etopósido:
  - a. 150 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa dos veces a la semana (semana 1-2)
  - b. 150 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa una vez a la semana (semana 3-8)
- 2) Dexametasona
  - a. 10 mg/m<sup>2</sup> cada 24 hrs por dos semanas (semana 1-2)
  - b. 5 mg/m<sup>2</sup> cada 24 hrs por dos semanas (semana 3-4)
  - c. 2.5 mg/m<sup>2</sup> cada 24 hrs por dos semanas (semana 5-6)
  - d. 1.25 mg/m<sup>2</sup> cada 24 hrs por una semana (semana 7)
  - e. El descenso de esteroides y su discontinuación se hará en el transcurso de la semana 8
- 3) Ciclosporina A
  - a. Los niveles séricos determinarán la dosis. Con niveles objetivos de 200 microgramos/L
  - b. Iniciar con 6 mg/kg/día dividido en dos dosis

## MANEJO SUBSECUENTE

En niños con HLH primario, sólo se puede conseguir la cura con el trasplante de células madre hematopoyéticas. (9)

En algunos pacientes se puede observar una resolución espontánea, pero finalmente, todos estos pacientes terminarán en una enfermedad progresiva. El objetivo de la terapia subsecuente es mantener la resolución del padecimiento en los pacientes que no son candidatos a trasplante de células hematopoyéticas. En la HLH secundaria, el tratamiento no se debe de mantener más allá de 40 semanas, usualmente son necesarias únicamente ocho semanas. (9)

## DEFINICIÓN DE LOS ESTADOS DE LA ENFERMEDAD

- **RESPUESTA CLÍNICA:** se utilizan criterios durante la terapia de inducción (primeras 4 semanas) que consisten en ausencia de fiebre, disminución del tamaño del bazo, más de 100 mil plaquetas, fibrinógeno normal, disminución de niveles de ferritina (al menos 25%).(9)
- **ENFERMEDAD NO ACTIVA (RESOLUCIÓN):** se utilizan los siguientes criterios con la finalidad de decidir si la terapia después de 8 semanas deberá continuar o ser suspendida. Ausencia de fiebre, no esplenomegalia, no citopenias, no

hipertrigliceridemia, no hiperferritinemia, disminución en los niveles de receptor soluble de CD25 (sCD25). (9)

- REACTIVACIÓN DE LA ENFERMEDAD: niño en quien se documentó remisión y después desarrolla al menos tres de los siguientes ocho signos: fiebre, esplenomegalia, disminución de plaquetas en cifras menores de 100 mil, hipertrigliceridemia mayor a 265 mg/dL, hipofibrinogenemia <150 g/L, hemofagocitosis, incremento en los niveles de ferritina, receptor soluble de CD25 (sCD25) >2400 U/ml. (9)

## **PRONÓSTICO**

El Síndrome de Activación de Macrófagos es el responsable en muchas ocasiones de la mortalidad observada en las enfermedades reumatológicas. (16)

Comparando a los pacientes con una enfermedad reumatológica con SAM o sin SAM, los pacientes con SAM tienen mayor alteración clínica y bioquímica que confiere más factores de riesgo, con una disminución significativa en la tasa de supervivencia. (16)

Existen reportes que estiman que la tasa de mortalidad en Artritis Idiopática Juvenil Sistémica varía del 8 al 23%, 10-22% en lupus eritematoso sistémico y 13% en la enfermedad de Kawasaki. (8) Por lo que un pronto diagnóstico y el inicio de tratamiento temprano son de vital importancia. (14)

### III. Planteamiento del problema

El síndrome de activación de macrófagos es una condición hiperinflamatoria, potencialmente mortal que puede complicar múltiples enfermedades reumatológicas.

El síndrome de activación de macrófagos (SAM) resulta en una falla orgánica múltiple y eventualmente fatal si no es reconocida a tiempo. Estudios recientes indican una tasa de mortalidad del 8% si se realiza un diagnóstico temprano e inicio de tratamiento apropiado.

El diagnóstico se basa en criterios clínicos sumados a criterios de laboratorio, que fundamenten su presentación. Actualmente no existen criterios validados para diagnosticar esta condición clínica. Los criterios HS-score parecen los más apropiados para el diagnóstico en niños debido a las características clínicas menos evidentes.

En el presente estudio postulamos que el aplicar los criterios de HScore en la población pediátrica con enfermedad reumática, proporciona como instrumento diagnóstico una identificación temprana del SAM, mejorando pronóstico, manejo y sobrevida.

#### IV. Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de las variables del HScore en paciente con Síndrome de Activación de Macrófagos y enfermedad reumática del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## V. Justificación

El término linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) describe un grupo de desordenes histiocíticos que conllevan a una activación descontrolada de células T y macrófagos exhibiendo actividad hemofagocítica. La clasificación actual de los desórdenes histiocíticos incluyen al SAM como una de las formas de HLH que ocurren en el contexto de enfermedades preexistentes como infecciones, enfermedades reumatológicas y enfermedades oncológicas (también llamada HLH secundaria o adquirida), opuestamente a las formas primarias o familiares, en las cuales se conocen los defectos genéticos y pueden ser identificados.

Debido a que la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria no cuenta con características clínicas, biológicas o histológicas únicas, puede ser difícil de distinguir de otros padecimientos como sepsis severa o malignidades. Se creó un puntaje para validar el diagnóstico de esta condición, llamado HScore que puede estimar el riesgo individual de padecer linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria. Con un total de nueve variables, donde 3 son clínicas (inmunosupresión subyacente, fiebre y organomegalia), 5 biológicas (triglicéridos, ferritina, aspartato amino transferasa, fibrinógeno y citopenias) y 1 citológico (hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea); contenidas en el HScore, donde a cada variable se le otorga un puntaje determinado; en el cual una sumatoria de 203-257 puntos con una media de 230 puntos determina la positividad para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario y un puntaje de 125 confiere negatividad para el mismo. La probabilidad de tener linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria varía desde <1% con un HScore <90 puntos, hasta >99% con un HScore >250 puntos.

Los criterios HS-score parecen los más apropiados para el diagnóstico en niños debido a las características clínicas menos marcadas, por lo que se busca validar los mismos en la población estudiada para diagnosticar dicha complicación.



## VI. Hipótesis

¿Es posible aplicar los criterios HScore para diagnosticar Síndrome de Activación de Macrófagos en población pediátrica con enfermedad reumatológica de base?

## VII. Objetivos

### General

- Aplicación de criterios HScore para diagnosticar Síndrome de Activación de Macrófagos en población pediátrica con enfermedad reumatológica de base del Hospital Infantil de México Federico Gómez

### Específicos

- Estimar moda, media y mediana del puntaje HScore con el que se realiza el diagnóstico de Síndrome de Activación de Macrófagos.
- Conocer la edad promedio y distribución de género de pacientes pediátricos complicados con Síndrome de Activación de Macrófagos.
- Determinar las enfermedades reumatológicas potencialmente complicables con Síndrome de Activación de Macrófagos.
- Identificar Síndrome de Activación de Macrófagos en pacientes con enfermedad reumática aplicando HScore

## VIII. Métodos

**Lugar donde se realizó el estudio:** Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez

**Tipo de estudio:** estudio retrospectivo, transversal, descriptivo

**Población de estudio:** pacientes de 0 a 18 años de edad, del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico de enfermedad reumatológica de base, complicada con Síndrome de Activación de Macrófagos.

**Fuente de información:** censo de pacientes, productividad anual, expediente clínico, archivo clínico, sistema de estudios de laboratorio.

### Criterios de inclusión:

1. Pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de enfermedad reumatológica de base, en seguimiento en la consulta externa de reumatología.
2. Edad de 0 a 18 años
3. Paciente a quien se realizó aspirado de médula ósea.
4. Paciente que durante su internamiento se realizó abordaje bioquímico con ferritina, triglicéridos, aspartato amino transferasa, fibrinógeno y biometría hemática completa.

### Criterios de exclusión:

1. Pacientes con información incompleta en expediente clínico

### Consideraciones éticas

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17. El presente estudio ingresa dentro de la categoría investigación sin riesgo, debido a que es retrospectivo y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en el manejo de los pacientes que participaron en el estudio. Se respetó en todo momento la privacidad de las niñas y niños estudiados.

## IX. Plan de análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante descripción de variables. Los datos fueron analizados en el software SPSS Statics v24.0.0 especializado para análisis estadístico y tabulación de la información.

Se utilizó el programa StatPlus for Mac® para la estadística descriptiva y para las variables cuantitativas y medidas de tendencia central (media, moda y mediana).

Las variables cualitativas se resumieron en porcentajes.

## X. Descripción de variables

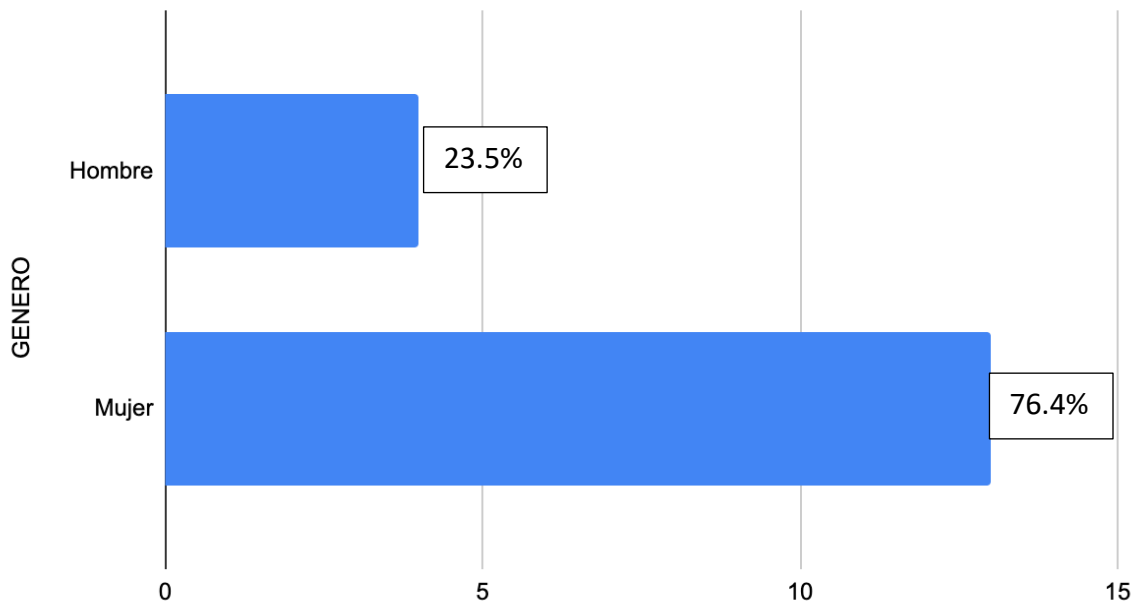
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
Género	Son los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Femenino</li> <li>2. Masculino</li> </ol>	Cualitativa dicotómica
Edad	Tiempo que ha vivido un ser vivo en años contando desde su nacimiento	De 0 a 18 años	Cuantitativa discreta
Inmunosupresión adyacente	Paciente con una condición de enfermedad inmunológica conocida	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presente</li> <li>2. Ausente</li> </ol>	Cualitativa dicotómica
Temperatura	Temperatura corporal medida en grados centígrados	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. &lt;38.4°C</li> <li>2. 38.4-39.4°C</li> <li>3. &gt;39.4°C</li> </ol>	Cuantitativa discreta
Organomegalia	Crecimiento de víscera hepática y/o víscera esplénica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ninguna</li> <li>2. Hepato o esplenomegalia</li> <li>3. hepatoesplenomegalia</li> </ol>	Cualitativa politómica nominal
Citopenias	Disminución en la cuenta leucocitaria, cuenta hemoglobina o cuenta	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 1 línea</li> <li>2. 2 líneas</li> <li>3. 3 líneas</li> </ol>	Cualitativa politómica nominal

	plaquetaria respectivamente		
Ferritina	Reactante de fase aguda que en presencia de inflamación puede elevar sus niveles plasmáticos.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. &lt;2000</li> <li>2. 2000-6000</li> <li>3. &gt;6000</li> </ol>	Cuantitativa continua
Triglicéridos	Producto bioquímico que procede de los ácidos grasos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. &lt;150</li> <li>2. 150-400</li> <li>3. &gt;400</li> </ol>	Cuantitativa continua
AST	Aspartato amino transferasa; enzima hepática	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. &lt;30</li> <li>2. &gt;30</li> </ol>	Cuantitativa continua
Fibrinogeno	Proteína soluble, precursor de fibrina.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. &gt;250</li> <li>2. &lt;250</li> </ol>	Cuantitativa continua
Hemofagocitos en aspirado de médula ósea	Células fagocitando hematíes en el aspirado de medula ósea observado bajo microscopia.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>	Cualitativa dicotómica

## XI. Resultados del estudio

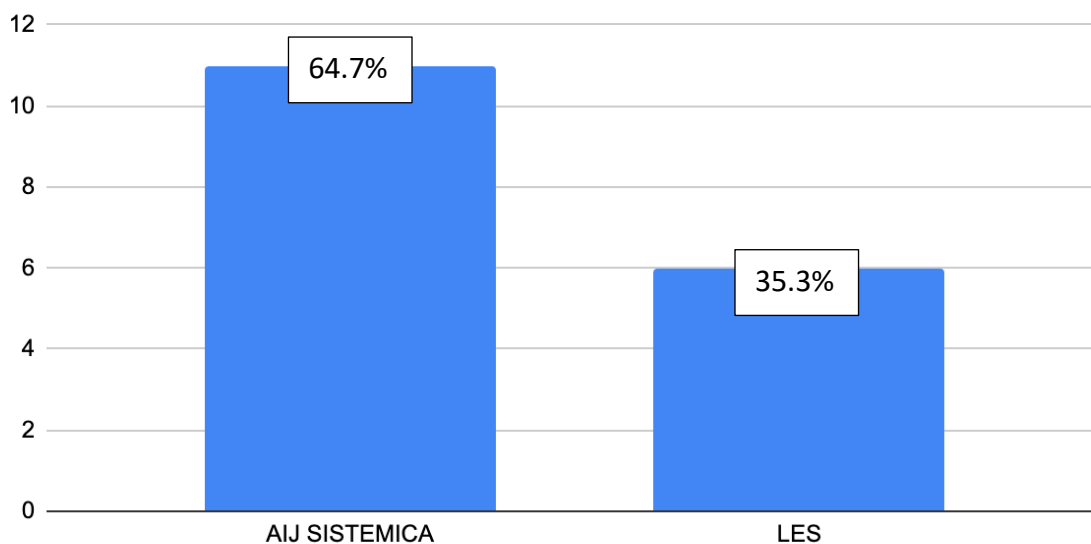
Se incluyeron un total de 17 pacientes mediante revisión de expediente clínico físico y electrónico en un periodo de tiempo de cinco años comprendido de 2016 a 2021, todos ellos con edades comprendidas entre 0 y 18 años, con una distribución por género femenino 76.4% (13 pacientes) y masculino 23.6% (4 pacientes).

Gráfica 1. Distribución por Género



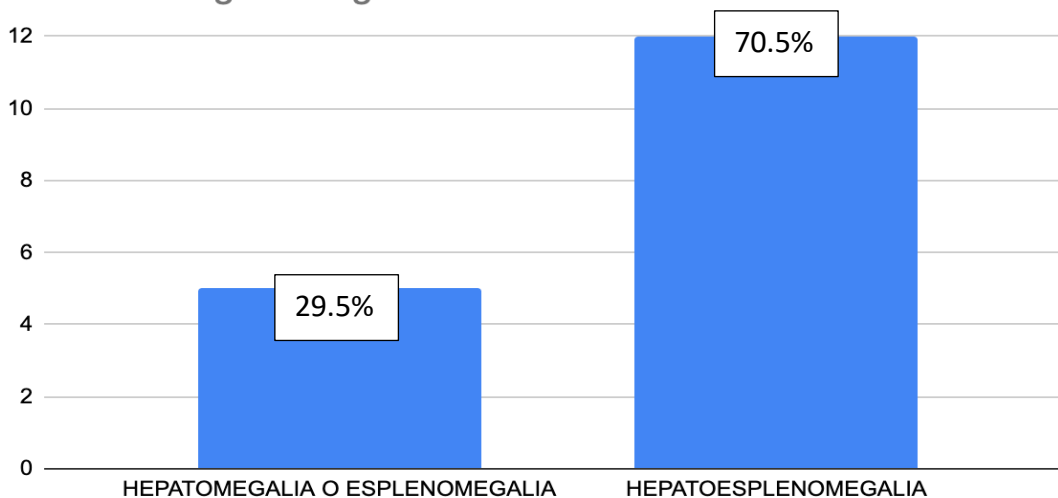
El 100% de los pacientes cuentan con diagnóstico de enfermedad reumatológica de base, por lo que la totalidad de los mismos cuenta con positividad para inmunosupresión; siendo la principal afección Artritis Idiopática Juvenil Sistémica con un total de 11 pacientes portadores (64.7%) y Lupus Eritematoso Sistémico 6 pacientes portadores (35.3%).

Gráfica 2. Diagnóstico de Base



Se realizó abordaje clínico y bioquímico completo a la totalidad de los pacientes, donde se describe en la exploración física que el 29.5% (5 pacientes) presentaron visceromegalia de un órgano y 70.5% (12 pacientes) visceromegalia de 2 órganos. En cuanto a la biometría hemática completa se describe la presencia de citopenias en 1 línea en dos pacientes (11.7%), dos líneas celulares en ocho pacientes (47%) y tres líneas celulares en siete pacientes (41.3%). Se evidenció un hallazgo de hemofagocitos en médula ósea en 12 pacientes (70.5%) y su ausencia en 5 pacientes (29.5%).

Gráfica 3. Organomegalia





Gráfica 4. Citopenias en Biometría Hemática

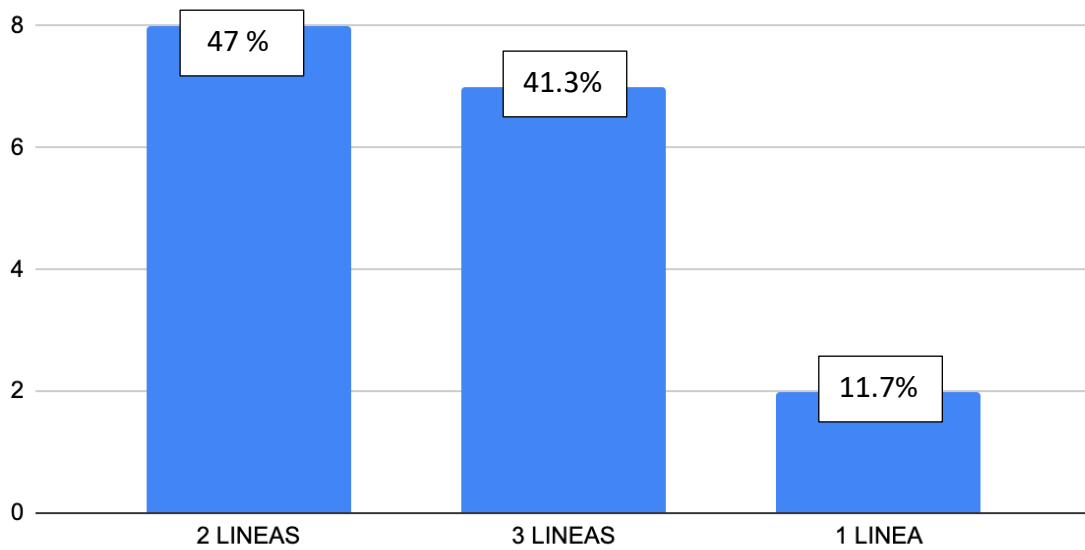
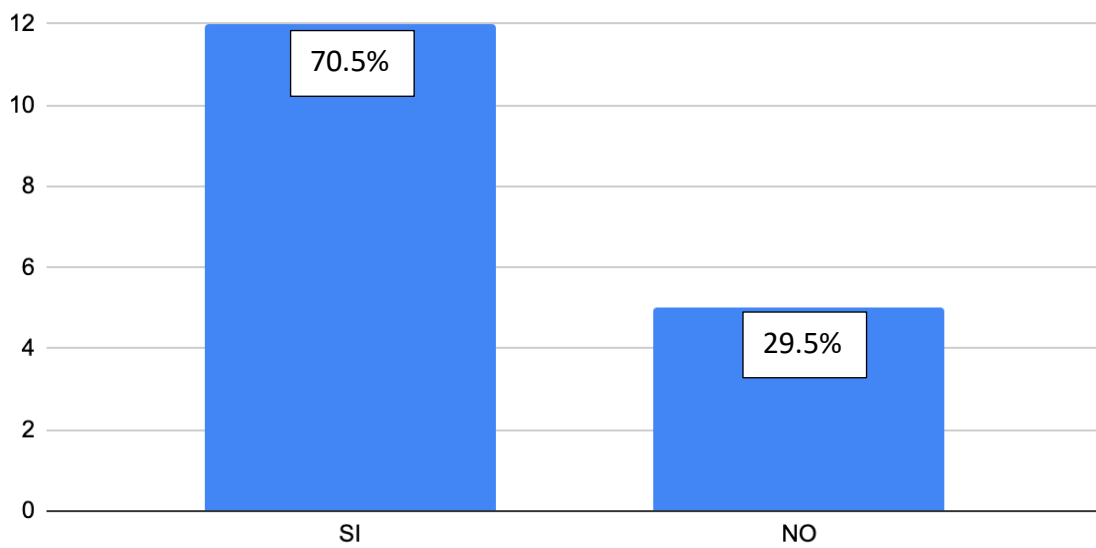
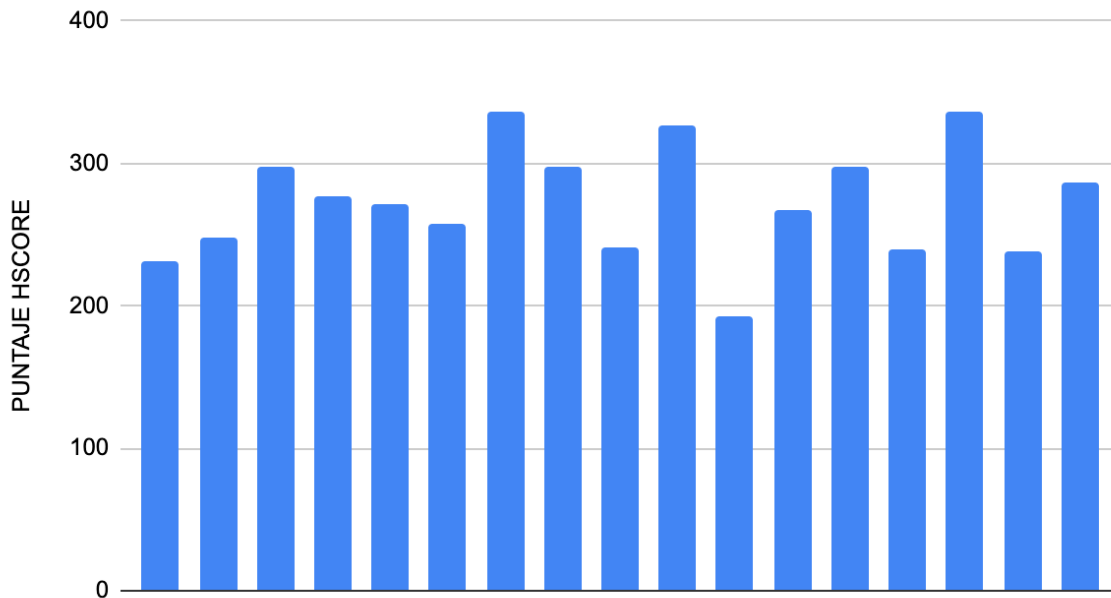


Gráfico 5. Hemofagocitos en Aspirado de Médula Ósea



Finalmente se otorgó la puntuación a cada variable determinada por el HScore cuya contabilización final se describe en la tabla anexa de la recolección de base de datos, donde se estima una media de 272.9, mediana de 271 y moda de 297 puntos respectivamente. Concluyendo que es posible diagnosticar Síndrome de Activación de Macrófagos con variables de HScore en el 100% de los pacientes estudiados.

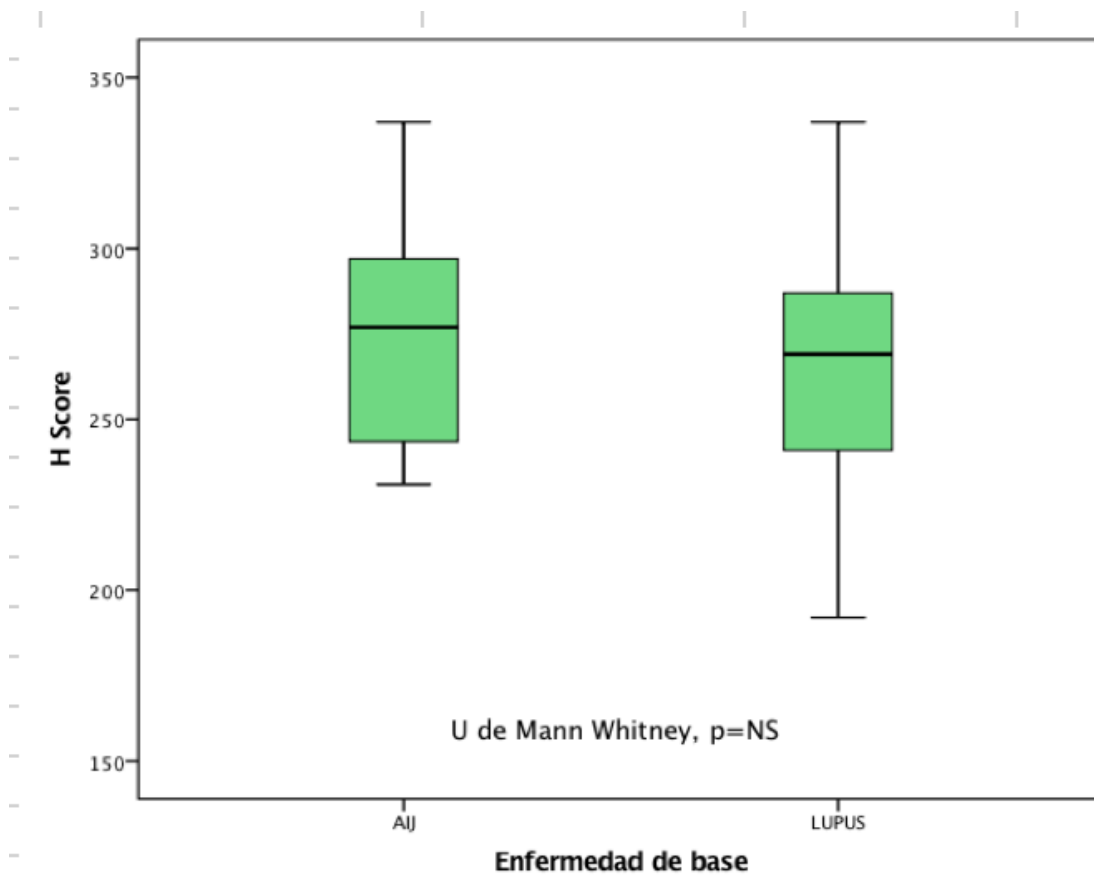
Gráfica 6. Puntaje HScore



PUNTAJE HSCORE (272.94118±40.07722)					
N	17				
Media	272.94118	Error Estándar de la Media	9.72015		
Media LCL 95%	252.33537	Media UCL 95%	293.54698		
Media recortada (5%)	273.87908	Media Geométrica	270.11065	Media Armónica	267.21400
Mediana	271.00000	Error de la Mediana	2.95467	Moda	297.00000
Desviación Estándar	40.07722	Varianza	1,606.18382	Coficiente de Variación	0.14683
Rango	145.00000	Mínimo	192.00000	Máximo	337.00000
IQR	56.00000	Percentil 25% (Q1)	241.00000	Percentil 75% (Q3)	297.00000
Desviación Media	32.05536	MAD (Mediana de la desviación absoluta)	30.00000	Coficiente de dispersión (COD)	0.11786
Suma	4,640.00000	Error Estándar de la Suma	165.24262		
Suma de Cuadrados Total	1,292,146.00000	Suma de Cuadrados Ajustada	25,698.94118		
Segundo Momento	1,511.70242	Tercer Momento	-579.64055	Cuarto Momento	5,505,297.81739
Asimetría de Fisher	-0.01084	Asimetría	-0.00986	Error Estándar del Asimetría	0.51640
Kurtosis de Fisher	-0.35328	Kurtosis	2.40906	Error Estándar de la Kurtosis	0.87215

		total		AIJ		Lupus		p
		n	17	n	11	n	6	
Sexo	HOMBRE	4	23.50%	4	36.40%	0	0.00%	0.09
	MUJER	13	76.50%	7	63.60%	6	100.00%	
Inmunosupresión	SI	17	100.00%	11	100.00%	6	100.00%	NA
Temperatura	MENOS 38,4°	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0.1
	38,4°-39,4°	17	100.00%	11	100.00%	6	100.00%	
	MAYOR 39,4°	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	
Organomegalia	UNA	5	29.40%	2	18.20%	3	50.00%	0.1
	DOS	12	70.60%	9	81.80%	3	50.00%	
Citopenia	1 LINEA	2	11.80%	2	18.20%	0	0.00%	<b>0.001</b>
	2 LINEAS	8	47.10%	<b>8</b>	<b>72.70%</b>	0	0.00%	
	3 LINEAS	7	41.20%	1	9.10%	6	<b>100.00%</b>	
Ferritina	MENOS 2000	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0.06
	2000-6000	9	52.90%	4	36.40%	5	83.30%	
	MAS DE 6000	8	47.10%	7	<b>63.60%</b>	1	16.70%	
Trigliceridemia	MENOR 150	3	17.60%	2	18.20%	1	16.70%	<b>0.03</b>
	150-400	6	35.30%	3	27.30%	3	50.00%	
	MAS DE 400	8	47.10%	6	<b>54.50%</b>	2	33.30%	
AST	MENOS DE 30	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0.2
	MAS DE 30	17	100.00%	11	100.00%	6	100.00%	
Fibrinógeno	MENOS DE 250	11	64.70%	6	54.50%	5	83.30%	0.2
	MAS DE 250	6	35.30%	5	45.50%	1	16.70%	
Hemofagocitos	SI	12	70.60%	9	81.80%	3	50.00%	0.1
	NO	5	29.40%	2	18.20%	3	50.00%	

Se compara los grupos de AIJ y LES analizando cada uno de los criterios de forma individual, encontrando significancia estadística en criterio de citopenias, con un 100% de los pacientes con LES presentando afección de las tres líneas celulares (p 0.001) y en el criterio de trigliceridemia con un 54.5% de los pacientes con AIJ presentado valores que sobrepasan los valores establecidos de 400 UL (p 0.03); situación explicada con la fisiopatología de base de cada una de las enfermedades previamente descritas.



Valores totales de HScore entre las dos principales patologías estudiadas no muestran variabilidad en el puntaje final que establece su diagnóstico.

## XII. Discusión

El síndrome de activación de macrófagos (SAM) es una forma secundaria de la linfocitosis hemofagocítica (HLH), complicación potencialmente fatal de las enfermedades reumáticas. Esta ocurre usualmente en el contexto de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs), también puede presentarse, aunque más raramente en el lupus eritematoso sistémico y en la enfermedad de Kawasaki. Se ha descrito que hasta el 10% de los niños con AIJs desarrollarán SAM fulminante y un 30-40% muestran una forma mas subclínica de la enfermedad. Esta caracterizada por una disregulación de la respuesta inmune, con una continua activación de linfocitos T y macrófagos que conllevan a una tormenta de citocinas cuyo resultado final es la falla multiorgánica.

La HLH y el SAM pueden resultar de múltiples desencadenantes individuales, tales como inflamación crónica, infección, defectos heterocigóticos en la citolisis; al estar combinados, se asocian a un alto nivel de actividad de la enfermedad de base y el sistema inmune no es capaz de contener el estado hiperinflamatorio.

En el año 2004 se crearon los criterios diagnósticos HLH-2004, estos criterios fueron originalmente empleados en el estudio de tratamiento de HLH-2004 que evaluaba la eficacia del etopósido, dexametasona y ciclosporina como terapia de inducción antes de un trasplante de células hematopoyéticas. Los criterios HLH-2004 reflejan algunas de las características clínicas y laboratoriales de la HLH que incluyen fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia y hemofagocitosis, pero también requiere de exámenes diagnósticos especializados como niveles solubles de receptor alfa de IL2 (sCD25), función de células T y test genéticos. La necesidad de exámenes inmunológicos y genéticos cuyos resultados toman muchos días conlleva a un retraso innecesario de diagnóstico y tratamiento en pacientes críticamente enfermos. La hemofagocitosis no es siempre evidenciada, especialmente en los estadios tempranos de la enfermedad. El corte de los niveles de ferritina de  $>500\text{ng/L}$  tiene una baja especificidad en el contexto de que estos valores se pueden observar también en pacientes con múltiples transfusiones sanguíneas o en individuos con trasplante de células madre hematopoyéticas, personas con enfermedad renal, enfermedad hepática, malignidad, infección o hemoglobinopatías.

La alta tasa de mortalidad de estas condiciones remarca la importancia de un reconocimiento temprano y oportuno para establecer las estrategias de tratamiento. El objetivo principal que el presente estudio y de la revisión bibliográfica expuesta, consiste en establecer nuevos criterios que faciliten su aplicación, en el contexto de un paciente con

estado clínico de gravedad para proporcionar un instrumento que cuente con alta sensibilidad y especificidad.

Los criterios de HScore, con un total de nueve variables, donde 3 son clínicas (inmunosupresión subyacente, fiebre y organomegalia), 5 biológicas (triglicéridos, ferritina, aspartato amino transferasa, fibrinógeno y citopenias) y 1 citológico (hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea), permiten el diagnóstico del síndrome de activación de macrófagos, mediante el cumplimiento de sus variables.

Los criterios diagnósticos genéticos e inmunológicos, como el receptor soluble de IL-2 establecen un diagnóstico definitivo por su alta sensibilidad. Son consideradas variables de difícil acceso, cuyo procesamiento y resultado conlleva prolongados tiempos de espera; por lo que el objetivo de la aplicación de los criterios HScore es simplificar el diagnóstico de SAM empleando herramientas de laboratorio con marcadores de mayor disponibilidad, que permitan realizar el diagnóstico e implementar terapéutica temprana.

El HScore no está validado aún en población pediátrica, se ha descrito que un corte de un puntaje mayor  $>141$  provee mayor sensibilidad y especificidad. Su aplicación en niños proporciona la posibilidad de una identificación del SAM en fases tempranas de la enfermedad, lo que permite la implementación de tratamiento oportuno que mejore el pronóstico y la supervivencia del paciente.

### XIII. Conclusión

El presente estudio descriptivo analiza la aplicación de los criterios HScore en población pediátrica con enfermedad reumatológica, que por su estado de gravedad requirieron internamiento en la institución y abordaje diagnóstico para poder establecer tempranamente el manejo de dicha condición. Se documentó que en el 100% de los pacientes a quienes se aplicaron los criterios se logró diagnosticar Síndrome de Activación de Macrófagos con una probabilidad de >99% al contar un puntaje HScore superior a 141 puntos.

Se documentaron 17 casos, de los cuales el 76.4% se estableció como género femenino, concordando de esta forma con la literatura nacional e internacional, que refleja la mayor predisposición de patologías reumatológicas en mujeres; aún en la edad pediátrica.

Al comparar los grupos de Artritis Idiopática Juvenil (64.7%) y Lupus Eritematoso Sistémico (35.3%), no se encuentra significancia estadística en el valor absoluto final del HScore, con lo que se concluye que el puntaje de HScore no tiene variación ante la patología de base asociada.

En nuestro estudio, la aplicación del HScore a la población pediátrica con enfermedad reumatológica de base, demuestra su utilidad para el diagnóstico de Síndrome de Activación de Macrófagos, independientemente de las comorbilidades asociadas.

Sobresale en nuestros resultados, que la aplicación individual de ferritina es el único valor que reporta tendencia a la significancia estadística.

Con respecto al criterio que califica el número de líneas celulares comprometidas, se concluye que el grupo de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico presenta compromiso de tres líneas celulares en el 100% de los casos ( $p < 0.03$ ) y el 72% del grupo control con Artritis Idiopática Juvenil presenta compromiso de solo dos líneas condición explicada por las bases fisiopatológicas de cada una de estas enfermedades.

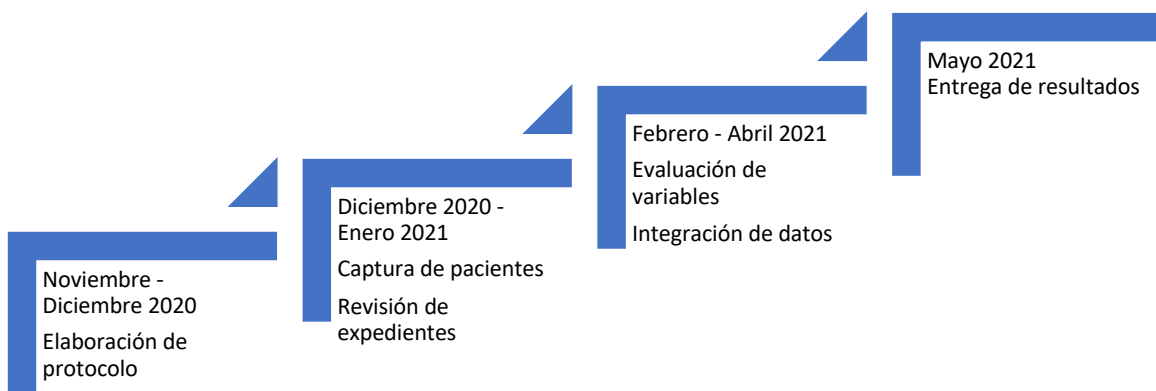
En nuestro estudio, la aplicación del HScore a la población pediátrica con enfermedad reumatológica de base, demuestra su utilidad para el diagnóstico de Síndrome de Activación de Macrófagos, desde fases iniciales o tempranas, situación que nos permite implementar el tratamiento temprano y adecuado de la enfermedad de base y de dicha complicación; lo que condiciona una intervención precoz, mejorando así el pronóstico de la enfermedad y refleja una mayor sobrevivencia de los pacientes con enfermedad reumatológica de base.

Con lo previamente expuesto, se consideran las siguientes aportaciones del presente trabajo de investigación:

1. Primer estudio en su tipo. Consideramos como el primer estudio de investigación que describe la aplicación de criterios diagnósticos para síndrome de activación de macrófagos en población pediátrica con enfermedad reumática de base, así como descripción de otros criterios en forma comparativa.
2. Pionero en la aplicación de variables del HScore consistentes en parámetros clínicos y bioquímicos; accesibles en medios hospitalarios, que permite establecer un diagnóstico oportuno.
3. Propone la implementación de HScore para diagnóstico de Síndrome de Activación de Macrófagos con una alta sensibilidad.
4. Contribuye a la factibilidad de integración de un diagnóstico considerado una urgencia reumatológica, que por sus bases fisiopatológicas condiciona una alta mortalidad, por lo que al realizar un abordaje oportuno que permita su diagnóstico, favorece la intervención médica y terapéutica precoz pudiendo impactar en el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes.



## XIV. Cronograma de Actividades



## XV. Referencias bibliográficas

1. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: Different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol* [Internet]. 2017;15(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0130-4>
2. Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Pediatr Drugs* [Internet]. 2020;22(1):29–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00367-1>
3. Eloiseily EMA, Minoia F, Crayne CB, Beukelman T, Ravelli A, Cron RQ. Ferritin to Erythrocyte Sedimentation Rate Ratio: Simple Measure to Identify Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1(6):345–9.
4. Alongi A, Naddei R, De Miglio L, Natoli V, Ravelli A. Macrophage activation syndrome in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(S24):13–5.
5. Schulert GS, Cron RQ. The genetics of macrophage activation syndrome. *Genes Immun* [Internet]. 2020;21(3):169–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41435-020-0098-4>
6. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol*. 2019;10(FEB).
7. Yasin S, Schulert GS. Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: update on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):514–20.
8. Zou LX, Zhu Y, Sun L, Ma HH, Yang SR, Zeng HS, et al. Clinical and laboratory features, treatment, and outcomes of macrophage activation syndrome in 80 children: a multi-center study in China. *World J Pediatr* [Internet]. 2020;16(1):89–98. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00256-0>
9. Henter J-I. HLH-2004 Treatment Protocol of the Second International HLH Study 2004 [Internet]. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group. 2004. Available from: <https://www.skion.nl/workspace/uploads/HLH-2004-protocol1.pdf>
10. Irabu H, Shimizu M, Kaneko S, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, et al. Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis during tocilizumab therapy. *Pediatr Res* [Internet]. 2020;88(6):934–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-020-0843-4>
11. Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, Nakagishi Y, Yachie A. Clinical significance of serum CXCL9 levels as a biomarker for systemic juvenile idiopathic arthritis associated macrophage activation syndrome. *Cytokine* [Internet]. 2019;119(March):182–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.03.018>

12. Bracaglia C, De Graaf K, Marafon DP, Guilhot F, Ferlin W, Prencipe G, et al. Elevated circulating levels of interferon- $\gamma$  and interferon- $\gamma$ -induced chemokines characterize patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):166–72.
13. Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, Yasumi T, Iwata N, Umebayashi H, et al. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2020;18(1):1–7.
14. Boom V, Anton J, Lahdenne P, Quartier P, Ravelli A, Wulffraat NM, et al. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol* [Internet]. 2015;13(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-015-0055-3>
15. 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.
16. Yang XP, Wang M, Li TF, Li W, Zhang L, Liu SY. Predictive factors and prognosis of macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(6):83–8.

## XVI. Limitación del estudio

1. Tamaño de la muestra
2. Expedientes clínicos a revisar incompletos
3. Reporte de aspirado de médula osea no concluyente

## XVII. Anexos

Parametro	Puntaje
Inmunosupresión adyacente	0 (no) 18 (si)
Temperatura	0 (<38.4°C) 33 (38.4-39.4°C) 49 (>39.4°C)
Organomegalia	0 (no) 23 (hepatomegalia o esplenomegalia) 38 (hepatoesplenomegalia)
Número de citopenias	0 (1 línea) 24 (dos líneas) 34 (tres líneas)
Ferritina (ng/ml)	0 (<2000) 35 (2000-6000) 50 (>6000)
Fibrinogeno	0 (>250), 30 (<250)
Trigliceridos	0 (<150) 44 (150-400) 64 (>400)
Aspartato aminotransferasa (AST)	0 (<30) 19 (>30)
Hemofagocitosis en el aspirado de medula ósea	0 (no) 35 (si)

Tabla 1. HScore

Fuente: 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.

HLH 2004	Criterios Clasificatorios SAM 2016	MS Score	Tasa Ferritina : VSG	HScore
b) Diagnóstico molecular	d) Fiebre en paciente con AIJs y	a) Cálculo > -2.1 coeficiente-b	Tasa superior a >21.5	Más de >169 puntos
b) 5/8 criterios: 1. Fiebre >38.5°C 2. Esplenomegalia 3. Citopenias en 2/3 líneas celulares 4. Triglicéridos >265 mg/dL y/o fibrinógeno <150 mg/dL 5. Hemofagocitosis 6. Función disminuida de células Natural Killer (NK) 7. Ferritina >500ng/mL 8. Elevación del receptor soluble de IL2	e) Ferritina >684 ng/mL y f) 2/4 criterios: 1. Plaquetas <181,000 2. AST >48 u/L 3. Triglicéridos >156 mg/dL 4. Fibrinógeno <360 mg/dL			1. Inmunosupresión 0 (no) 18 (sí) 2. Temperatura 0 (<38.4°C), 33 (38.4-39.4°C), 49 (>39.4°C) 3. Organomegalia 0 (no) 23 (hepatomegalia o esplenomegalia) 38 (hepatoesplenomegalia) 4. Citopenias 0 (1 línea) 24 (2 líneas) 34 (3 líneas) 5. Ferritina 0 (<2000), 35 (2000-6000), 50 (>6000) 6. Triglicéridos 0 (<150), 44 (150-400), 64 (>400) 7. Fibrinógeno 0 (>250), 30 (<250) 8. AST 0 (<30), 19 (>30) 9. Hemofagocitosis 0 (no), 35 (sí)
Sensibilidad N/A Especificidad N/A	Sensibilidad 73% Especificidad 99%	Sensibilidad 85% Especificidad 95%	Sensibilidad 82% Especificidad 78%	Sensibilidad 93% Especificidad 86%

Tabla 2. Comparación de las diferentes herramientas para diagnosticar/clasificar la linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) y Síndrome de Activación de Macrófagos (SAM)  
Fuente: Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Pediatr Drugs* [Internet]. 2020;22(1):29–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00367-1>

GENERO	Dx DE BASE	INMUNO SUPRESIÓN ADYACENTE	TEMP	ORGANOMEGALIA	CITOPENIA	FERRITINA	TRIGLICERIDOS	AST	FIBR	HEMOFAGOCITOSIS EN ASPIRADO DE MEDULA OSEA	PUNTAJE HSCORE
Hombre	AIJ SISTEMICA	SI	38.4-39.4°C	HEPATOMEGALIA O ESPLENOMEGALIA	2 LINEAS	2000-6000	150-400	>30	>250	SI	231
Hombre	AIJ SISTEMICA	SI	>39.4°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	2 LINEAS	2000-6000	<150	>30	<250	SI	248
Mujer	AIJ SISTEMICA	SI	>39.4°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	2 LINEAS	>6000	>400	>30	>250	SI	297
Mujer	AIJ SISTEMICA	SI	>39.4°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	2 LINEAS	>6000	150-400	>30	>250	SI	277
Mujer	LES	SI	38.4-39.4°C	HEPATOMEGALIA O ESPLENOMEGALIA	3 LINEAS	2000-6000	150-400	>30	<250	SI	271
Mujer	AIJ SISTEMICA	SI	>39.4°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	2 LINEAS	2000-6000	150-400	>30	<250	NO	257
Mujer	AIJ SISTEMICA	SI	>39.4°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	3 LINEAS	>6000	>400	>30	<250	SI	337
Mujer	AIJ SISTEMICA	SI	>39.4°C	HEPATOMEGALIA O ESPLENOMEGALIA	2 LINEAS	2000-6000	>400	>30	<250	SI	297
Mujer	LES	SI	38.4-39.4°C	HEPATOMEGALIA O ESPLENOMEGALIA	3 LINEAS	2000-6000	150-400	>30	>250	SI	241
Hombre	AIJ SISTEMICA	SI	>39.4°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	2 LINEAS	>6000	>400	>30	<250	SI	327
Mujer	LES	SI	38.4-39.4°C	HEPATOMEGALIA O ESPLENOMEGALIA	3 LINEAS	2000-6000	<150	>30	<250	NO	192
Mujer	LES	SI	>39.4°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	3 LINEAS	2000-6000	150-400	>30	<250	NO	267
Mujer	AIJ SISTEMICA	SI	>39.4°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	2 LINEAS	>6000	>400	>30	>250	SI	297
Hombre	AIJ SISTEMICA	SI	>39.4°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	1 LINEA	>6000	<150	>30	<250	SI	239
Mujer	LES	SI	>39.4°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	3 LINEAS	>6000	>400	>30	<250	SI	337
Mujer	AIJ SISTEMICA	SI	>39.4°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	1 LINEA	>6000	>400	>30	>250	NO	238
Mujer	LES	SI	>39.4°C	HEPATOESPLENOMEGALIA	3 LINEAS	2000-6000	>400	>30	<250	NO	287

Tabla 3. Base de datos