



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO EN EL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL EN EL PERÍODO DE ENERO 2008 A DICIEMBRE 2018 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. ANA KAREN BENÍTEZ LIMA

TUTOR:

DR. JOSÉ ALONSO GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ

CO-TUTOR:

DR. JUAN CARLOS BUSTAMANTE OGANDO

TUTORES METODOLÓGICOS:

M. en C. LUISA DÍAZ GARCÍA

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO.

CIUDAD DE MÉXICO, MAYO 2019.





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

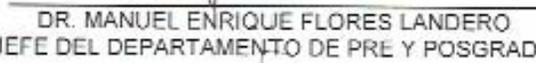
PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO EN EL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL EN EL PERÍODO DE ENERO 2008 A DICIEMBRE 2018 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



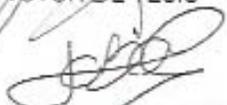
DR. JOSE N. REYES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSÉ ALONSO GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ
TUTOR DE TESIS



DR. JUAN CARLOS BUSTAMANTE OGANDO
CO- TUTOR DE TESIS



M. en C. LUISA DÍAZ GARCÍA
TUTOR METODOLÓGICO



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
TUTOR METODOLÓGICO



FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO.
TUTOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

1. Antecedentes	4
2. Planteamiento del problema	15
3. Pregunta de investigación.....	16
4. Justificación	16
5. Objetivos	16
• General	
• Específicos	
6. Material y métodos.....	17
• Criterios de inclusión	
• Criterios de exclusión Variables	
• Tamaño de la muestra	
• Análisis estadístico	
7. Resultados	21
8. Discusión	29
9. Conclusión	36
10. Bibliografía	37
11. Anexos	41

PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO EN EL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL EN EL PERÍODO DE ENERO 2008 A DICIEMBRE 2018 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

1. ANTECEDENTES

DEFINICIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) hace referencia a un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común la artritis inflamatoria crónica de causa desconocida, por un período mínimo de 6 semanas que inicia antes de los 16 años de edad, considerado como un diagnóstico de exclusión. El término de AIJ fue introducido por primera vez en 1995 por la Liga Internacional contra el Reumatismo (ILAR) como parte de los criterios de clasificación que incluye de manera amplia a todas las formas de artritis en la infancia. ¹

CLASIFICACIÓN

La ILAR divide a la AIJ en 7 categorías (Tabla 1), de acuerdo con la presentación clínica, basada en el número de articulaciones afectadas, positividad de factor reumatoide (FR), HLA-B27, antecedentes médicos y familiares, y manifestaciones extra-articulares asociadas. ¹

Categoría ILAR	Definición
Oligoarticular	<p>Artritis en 1 a 4 articulaciones durante 6 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Persistente: afecta a 4 o menos articulaciones durante el curso de la enfermedad. • Extendida: afecta más de 4 articulaciones en los después de los 6 meses a partir del inicio de síntomas de la enfermedad.
Poliarticular FR negativo	Artritis en 5 o más articulaciones en los primeros 6 meses con factor reumatoide negativo.
Poliarticular FR positivo	Artritis en 5 o más articulaciones en los primero 6 meses con 2 o más pruebas para FR positivas con 3 meses de diferencia.
Artritis sistémica	Artritis en 1 o más articulaciones con fiebre de 2 semanas de duración acompañada de exantema eritematoso evanescente, linfadenopatía generalizada, serositis, hepato o esplenomegalia.
Artritis psoriásica	Artritis y psoriasis y al menos 2 de los siguientes: dactilitis, onicolisis, un familiar de primer grado con psoriasis.
Entesitis relacionada con artritis	Artritis y entesitis y al menos 2 de los siguientes: dolor inflamatorio lumbosacro, presencia de HLA-B27, sacroileitis, uveítis anterior, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis en un niño mayor de 6 años; síndrome de Reiter o uveítis aguda anterior en un familiar de primer grado.
Artritis indiferenciada	Artritis que no cumple con los criterios de las categorías anteriores o cumple en más de 1.

EPIDEMIOLOGÍA

La AIJ es la enfermedad reumatológica crónica más frecuente en la infancia y una de las primeras causas de discapacidad, con una prevalencia variable de 3.8 a 400 casos por cada 100,00 niños e incidencia entre 1.6 a 23 por cada 100,000, siendo más frecuente en el sexo femenino con un pico máximo de presentación entre 1 a 5 años de edad. La incidencia varía según la categoría de AIJ, en la oligoartritis es de 1 en 10,000 niños al año representando el 40-50% de los casos de AIJ, en la variante poliarticular con factor reumatoide negativo es de 1 a 4 por cada 100,000 niños, en la poliarticular factor reumatoide positiva se estima en 0.3 a 0.7 por cada 100,000 niños al año representando el menos del 5% de los casos de AIJ, la incidencia de AIJ sistémica es de 0.4 a 0.8 niños de cada 100,000, representando 10-20% de todos los casos de AIJ. La incidencia y prevalencia en México se desconoce, en la Clínica de Artritis del Instituto Nacional de Pediatría (INP) se diagnostican en promedio 31 casos al año con predominio en el sexo femenino y mayor frecuencia de la variante poliarticular factor reumatoide negativo (32%) seguido de la variedad sistémica (23%).^{1,2,13}

ARTRITIS JUVENIL IDIOPÁTICA SISTÉMICA Y SÍNDROME DE ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS

Dentro de la clasificación de AIJ la variante sistémica se ha considerado un tópico único y diferente al resto, se debate si debe pertenecer a la clasificación descrita o debiera ser considerada como un síndrome auto-inflamatorio poligénico, presentando activación pronunciada del sistema inmunitario innato y sobreproducción de citocinas pro-inflamatorias.¹⁵

La variante sistémica tiene otro distintivo dentro de las AIJ, es la única que se asocia con síndrome de activación de macrófagos, siendo una complicación fatal que puede culminar con la muerte. Es de suma importancia identificar de manera oportuna esta complicación para brindar el tratamiento adecuado con el objetivo de disminuir la mortalidad.¹⁵

El síndrome de activación de macrófagos (MAS) es un tipo de linfocitosis hemofagocítica secundaria (HLH) y se caracteriza por una reacción inflamatoria debido a una respuesta inmune no controlada y disfuncional que involucra la activación y expansión continua de los linfocitos T y macrófagos, lo que resulta en una hipersecreción de citocinas pro- inflamatorias, se presenta en pacientes con AIJ sistémica pero no el resto de variantes de AIJ, con una prevalencia aproximada de 10-15%; es la complicación más grave con una mortalidad de 8 al 20%, y recientemente se ha encontrado MAS subclínico en el 30-40% de los pacientes.^{2,3}

La primera descripción del MAS fue en 1985 por Hadchouel y cols., quienes reportaron un síndrome caracterizado por hemorragia aguda, anomalías hepáticas y neurológicas en un paciente con AIJ sistémica; el término de MAS fue propuesto en 1993 por los mismos investigadores al evidenciar la activación del sistema monocito macrófago en pacientes con el síndrome y notaron que las características clínicas eran muy similares a las observadas en la HLH.⁶

La patogenia de AIJ sistémica es relevante para que se presente MAS, ya que se considera por algunos autores que es una enfermedad auto-inflamatoria pues no tiene involucro de auto-anticuerpos y se ha considerado una posible participación del complejo mayor de histocompatibilidad II, con una importante participación del sistema inmune innato asociado con citocinas, IL-1 β , IL 6 e IL-18 relacionadas con

la actividad de la enfermedad y complicaciones. Presenta una activación aberrante de los fagocitos que conduce a la secreción de citocinas mencionadas y proteínas inflamatorias como S100A8, S100A9 y S100A12 que inducen la producción de citocinas inflamatorias. La IL-18 se eleva en la fase activa de AIJ sistémica y MAS, es un promotor de la activación de macrófagos M1 considerados como pro-inflamatorios, lo que sugiere que la activación de macrófagos puede ser parte de la patogénesis de la AIJ sistémica. En el MAS la producción incrementada de IL-8 induce la respuesta de tipo Th-1, con producción de INF- γ y citotoxicidad de células NK.^{3,4,6}

Para el MAS, en muchos casos, no se identifica un factor precipitante pero se ha asociado con uso de ácido acetilsalicílico, anti-inflamatorios no esteroideos, infecciones virales, bacterianas o fúngicas; en una serie de pacientes reportada por Ravelli Angelo y cols. en 2015, se detectó desencadenante de origen infeccioso en el 34.1% de los pacientes con MAS, y de estos el 25% se asoció con virus de Epstein-Barr, mientras que en 3.8% se asocio con efectos del tratamiento contra AIJ.⁶

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La AIJ sistémica se caracteriza por fiebre generalmente mayor de 39.0°C, una o dos veces al día, con rápida disminución de esta, acompañada en el 80% de los casos de exantema transitorio maculopapular color salmón localizado en tronco, cuello y región proximal de las extremidades, en ocasiones pueden presentarse mialgias y dolor abdominal durante los episodios de fiebre. El 25% de los pacientes presentan

linfadenopatías generalizadas y con menor frecuencia hepato-esplenomegalia. Suelen presentar serositis asintomática que se diagnóstica por ecocardiograma o radiografía de tórax, y en ocasiones presentan dolor torácico sugestivo de pericarditis aguda²

La artritis no necesariamente está presente al momento del diagnóstico en el caso de la AIJ sistémica, puede aparecer en semanas, meses o con menor frecuencia en años, es caracterizada por rigidez articular de predominio matutino que se agrava con la inactividad, más frecuente en articulaciones grandes como rodillas, codos, muñecas y tobillos.^{1,2}

El MAS clínicamente se presenta con fiebre, hepatoesplenomegalia, 20% presentan manifestaciones hemorrágicas como púrpura y hemorragia de mucosas, gastrointestinal, coagulación intravascular diseminada y una tercera parte de los pacientes cursan con disfunción neurológica como letargia, irritabilidad, desorientación, convulsiones o coma. Los casos severos de requieren cuidados intensivos ya que presentan falla multi-órgánica con involucro renal, pulmonar y cardíaco.^{3,8}

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO E IMAGEN

El diagnóstico de AIJ sistémica se realiza a partir de la historia clínica y el examen físico. No existen estudios de laboratorio patognomónicos para el diagnóstico sin embargo es frecuente encontrar alteraciones en biometría hemática como: trombocitosis, anémica microcítica, reacción leucemoide con leucocitos por arriba

de 30,000 céls/mm³ con predominio de neutrófilos. Los marcadores de inflamación como velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) con frecuencia están elevados, hay elevación en los niveles de complemento, fibrinógeno, dímero D y ferritina, esta última asociada con el síndrome de activación de macrófagos.² La radiografía es el estándar de oro para la detección de daño articular y alteración en crecimiento y maduración, con pobre sensibilidad para detectar sinovitis, en estos casos está recomendado realizar resonancia nuclear magnética, especialmente en lesiones de articulación temporomandibular, cadera, sacro ilíaca y vertebral.¹⁰

El diagnóstico de MAS es clínico similar a la linfocitosis hemofagocítica por lo que se utilizan las pautas diagnósticas HLH-2004 (tabla 2) que incluyen manifestaciones clínicas y de laboratorio, sin embargo están limitados ya que no han sido creadas de manera exclusiva para pacientes con MAS y AIJ sistémica, además presentan un nivel de corte para los niveles de ferritina sérica bajo (500 mg/dl), siendo 10 veces mayor cuando se relaciona con AIJ por lo que más recientemente se crearon los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016, en un consenso de expertos con 6 fases de desarrollo que incluyeron una encuesta a reumatólogos pediatras dirigida a identificar las características de MAS, recopilación de datos de pacientes con MAS asociado a AIJ, selección de criterios a validar en pacientes, selección de criterios finales y validación transversal de los mismos. (Tabla 3).^{5,7,11}

Los datos de laboratorio que presentan los pacientes con MAS asociado a AIJ sistémica son pancitopenia, elevación de transaminasas y deshidrogenasa láctica, en ocasiones pueden presentar incremento en los niveles de bilirrubina, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, coagulopatía por consumo con prolongación de tiempos de protrombina, tromboplastina, incremento de dímero-D, hipofibrinogenemia e hiperferritinemia a menudo mayor de 10,000ng/l. Esta última puede ayudar a monitorear el curso de la actividad de la enfermedad, evaluar la respuesta terapéutica y predecir el pronóstico; la disminución de VSG previamente elevada con PCR persistentemente elevada puede hacer sospechar de MAS. Como abordaje diagnóstico se realiza aspirado de médula ósea en la que se observa macrófagos hemofagocitando, hallazgo que puede observarse en líquido cefalorraquídeo y órganos linfáticos como ganglios y bazo, suele estar ausente en las primeras fases del MAS. ^{2,3,6}

A) Diagnóstico molecular
<p>B) Criterios diagnósticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Esplenomegalia • Citopenia en 3 líneas (Hemoglobina < 9g/dl, Plaquetas < 100,000, neutrófilos < 1000) • Hipertrigliceridemia >265 mg/dl y/o hipofibrinogenemia < 150 mg/dl

<ul style="list-style-type: none"> • Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos y líquido cefalorraquídeo • Disminución o ausencia de actividad de células NK • Ferritina >500ng/ml • CD25 soluble > 2400 U/ml

Tabla 2. Pautas diagnósticas HLH-2004.

Un paciente febril con diagnóstico o sospecha de AIJ se clasifica con síndrome de activación de macrófagos si se cumplen los siguientes criterios
Ferritina >684 ng/ml y 2 de los siguientes:
Plaquetas \leq 181,000
Aspartato aminotransferasa (AST) >48 U/L
Triglicéridos > 156 mg/dl
Fibrinógeno \leq 360 mg/dl

Tabla 3. Criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la AIJ sistémica depende del grado de afección presente al diagnóstico, en manifestaciones leves o moderadas se sugiere iniciar manejo con anti-inflamatorios no esteroideos; los pacientes que no responden a este manejo en 2 semanas deben ser tratados con esteroides sistémicos. La Liga Europea contra el Reumatismo recomienda dosis de prednisona 0.5 a 2 mg/kg/día por 2 semanas con una duración máxima de 6 meses, sin embargo, no hay evidencia sobre la dosis y duración exacta del tratamiento, en caso de falta de respuesta al tratamiento o dependencia de esteroides deben ser manejados con agentes biológicos. ^{9,18,19}

En los casos de inicio moderado o grave se sugiere iniciar con agentes biológicos como inhibidores de interleucina 1 (anakinra, rilonacept y canakinumab) o anti-interleucina 6 (tocilizumab), los pacientes que reciben agentes biológicos tienen mayor riesgo de infección con micobacterias, virus y hongos. Algunos autores recomiendan iniciar con glucocorticoides y metotrexate, sin embargo en los casos moderados a severos se puede considerar iniciar con los agentes biológicos que han mostrado gran eficacia. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (infiximab, etanercept) no se recomiendan de manera inicial pero pueden ser utilizados en casos crónicos. El rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD 20, se ha utilizado en casos graves o resistentes a múltiples fármacos. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se ha utilizado en pacientes con enfermedad que no puede ser controlada a pesar de múltiples fármacos, sin embargo, se ha reportado una alta tasa de mortalidad por lo que debe restringirse a los pacientes graves. ²¹

Una parte importante del tratamiento es el cuidado para un adecuado desarrollo psicosocial de los pacientes debido a las dificultades causadas por la enfermedad (aislamiento social, ausentismo escolar, depresión, ansiedad), la psicoterapia y terapia ocupacional son recomendables.¹⁰

El tratamiento del MAS se basa en la administración de esteroide sistémico, se recomienda administración de metilprednisolona 30mg/kg/dosis vía intravenosa, en caso de no responder al manejo inicial se agrega ciclosporina A de 2 a 7 mg/kg/día, como efectos adversos presentan hipertensión arterial y toxicidad renal. Se han utilizado otras líneas de tratamiento con etopósido, sin embargo, por los efectos adversos como neutropenia y trombocitopenia, no se recomienda de primera línea, inhibidores de IL-1 como anakinra se utilizan con mayor frecuencia en la literatura internacional pues se tiene remisión más rápida, la globulina anti-timocito se utiliza en casos refractarios pero se ha observado incremento en el riesgo de infecciones severas y mortalidad. La gammaglobulina intravenosa es otra opción de tratamiento útil como terapia de rescate pues no incrementa el riesgo en pacientes con infección activa, reduce la producción de citocinas pro-inflamatorias con probable efecto anti-inflamatorio por expresión de receptores inhibitorios, contrarrestando la activación en macrófagos.^{7,8,11,12,13,17}

Es importante realizar de manera oportuna el diagnóstico de MAS, con la finalidad de brindar tratamiento adecuado y oportuno, previniendo así un desenlace fatal. El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de MAS en pacientes con AIJ del Instituto Nacional de Pediatría, independientemente de los criterios utilizados y

posteriormente hacer una comparación entre los criterios HLH-2004 y los criterios para MAS y AIJ 2016 con el fin de identificar cuál de estos criterios tienen mayor rango diagnóstico en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a los síntomas presentados.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de activación de macrófagos asociado a artritis idiopática juvenil tiene una prevalencia de 15% con una mortalidad aproximada hasta del 20% a nivel internacional. En el INP se desconoce la prevalencia de esta entidad.

El MAS es la complicación más grave de la AIJ sistémica que incluso puede cursar con falla multi-orgánica y ocasionar la muerte, lo que nos obliga a conocer las manifestaciones clínicas y de laboratorios que presentan estos pacientes, así como la prevalencia real de esta complicación en el INP, para sospecharla como causa probable de diagnóstico cuando nos enfrentamos a un paciente con AIJ que no presenta mejoría con el tratamiento habitual.

Existen diversos criterios para el diagnóstico de MAS, en el INP se han utilizado las pautas diagnósticas HLH-2004, sin embargo en el 2016 se propusieron criterios para MAS en pacientes con AIJ sistémica que han presentado mayor tasa de diagnóstico contra los de HLH-2004 por lo que se realizará una comparación entre ambos tomando en cuenta las características clínicas y estudios de laboratorio reportados en el expediente clínico al diagnóstico de MAS en pacientes del INP, con el objetivo de determinar cuales criterios se adaptan mejor a los pacientes atendidos en el INP y proponer unificar los criterios a utilizar para diagnóstico con el fin de evitar subestimar esta complicación.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de MAS en pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil en el Instituto Nacional de Pediatría?

¿Cuáles son las características más frecuentes de tipo clínico y de laboratorio presentes en pacientes con artritis idiopática juvenil que se complican con síndrome de activación de macrófagos en el Instituto Nacional de Pediatría?

4. JUSTIFICACIÓN

La AIJ es la enfermedad reumatológica más frecuente en Pediatría, con diversas complicaciones de las cuales el síndrome de activación de macrófagos puede ser fatal si no se identifica de manera oportuna.

Conocer la prevalencia y los criterios diagnósticos tanto clínicos como de laboratorio del síndrome de activación de macrófagos en pacientes con artritis idiopática juvenil en el Instituto Nacional de Pediatría, los cuáles son de rápida identificación por el pediatra, hará tener en cuenta esta entidad diagnóstica como complicación grave y permitirá tratar de manera oportuna logrando disminuir la tasa de mortalidad.

5. OBJETIVOS

General

Estimar la prevalencia de MAS como complicación de artritis idiopática juvenil y comparar las características clínicas y de laboratorio presentes en pacientes con síndrome de activación de macrófagos.

Específicos

- a) Identificar los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016 y las pautas diagnósticas de HLH 2004 en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.
- b) Comparar las variables que incluyen las pautas diagnósticas de HLH 2004 y los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Clasificación de la investigación: estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal.

Universo de estudio

Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes entre 0-18 años de edad al momento de su atención con AIJ atendidos por el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de exclusión:

Expedientes de pacientes con AIJ atendidos por un servicio diferente a Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.

Expedientes de pacientes que no cumplan criterios diagnósticos para artritis idiopática juvenil.

Expedientes que se encuentren incompletos y que no se logren identificar las variables requeridas.

Explicación de selección de los sujetos que participarán en la investigación.

Se revisarán expedientes de pacientes con artritis idiopática juvenil diagnosticados y tratados por el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en el período de enero 2008 a diciembre 2018 que cumplan los criterios diagnósticos de la ILAR para cualquiera de las 7 categorías, posteriormente se identificarán los casos que tuvieron MAS como complicación secundaria y que se diagnosticaron con los criterios de HLH 2004 o criterios para MAS en paciente con AIJ sistémica.

Variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE VARIABLE
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual	Intervalo	Años
Sexo	Acorde con genitales externos del paciente	Nominal	1. Femenino 2. Masculino
Edad al diagnóstico de AIJ	Edad en años cuando se diagnosticó AIJ en el servicio de Inmunología del INP	Intervalo	Años
Variedad de AIJ	Variante de AIJ de acuerdo a las manifestaciones	Ordinal	1. Oligoarticular 2. Poliarticular FR negativo

	clínicas al diagnóstico		<ol style="list-style-type: none"> 3. Poliarticular FR positivo 4. Sistémica 5. Psoriásica 6. Entesitis relacionada con artritis 7. Indiferenciada
Complicación con MAS	Paciente con diagnóstico de AIJ que presenta complicación con MAS	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Fiebre	Temperatura axilar $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Esplenomegalia	Bazo palpable a la exploración física	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Elevación de ferritina	Incremento de ferritina sérica ≥ 500 ng/dl	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. > 500 ng/dl 2. > 683 ng/dl 3. No cuenta con este estudio 4. Niveles dentro de rango de normalidad
Hipertrigliceridemia	Incremento de niveles de triglicéridos séricos ≥ 156 mg/dl	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. > 265 mg/dl 2. > 156 md/dl 3. No cuenta con este estudio 4. Niveles dentro de rango de normalidad
Trombocitopenia	Plaquetas con nivel sérico $\leq 184,000$ cél/mm ³	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. $< 100,000$ 2. $< 181,000$
Hipofibrinogenemia	Nivel sérico de fibrinógeno ≤ 360 mg/dl	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. < 150 mg/dl 2. < 360 mg/dl 3. No cuenta con este estudio 4. Niveles dentro de

			rango de normalidad
Elevación de AST	Nivel sérico de AST > 48 U/l	Nominal	1. Si (> 48 U/l) 2. No
Anemia	Nivel de hemoglobina sérica < 9 mg/dl	Nominal	1. Si (< 9g/dl) 2. No
Neutropenia	Neutrófilos totales < 1000 cél/mm ³	Nominal	1. Si (< 1000) 2. No
Hemofagocitosis	Células hemofagocitando en médula ósea, ganglios linfáticos o líquido cefalorraquídeo	Nominal	1. Si 2. No
CD25 soluble	Niveles de CD 25 soluble >2400 U/ml	Nominal	1. Si (> 2400 U/ml) 2. No
Mortalidad	Defunción secundaria a MAS en paciente con diagnóstico de AIJ	Nominal	1. Si 2. No

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Expedientes de los pacientes con diagnóstico de artritis idiopática sistémica en el Instituto Nacional de Pediatría entre enero 2008 a diciembre 2018.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con las variables mencionadas recabadas de los expedientes clínicos, se elaborará una base de datos en Excel, posteriormente se llevará a cabo un análisis descriptivo usando el programa estadístico SPSS versión 21, los resultados obtenidos se presentarán en cuadros y gráficas.

7. RESULTADOS

Se realizó una búsqueda de los expedientes de pacientes con artritis idiopática juvenil, tanto por nombre de enfermedad como por los códigos de CIE10 M061, M080, M082, M089 que hubiesen sido tratados en el servicio de inmunología del INP del 01 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2018.

En la base de datos del INP se obtuvieron 385 expedientes con diagnósticos de AIJ de los cuales se excluyeron 153 pacientes (16 pacientes con AIJ tratados en el servicio de medicina interna y 137 en los que se sospechó el diagnóstico pero que finalmente no cumplieron criterios para ninguna variedad de AIJ), quedando 232 expedientes de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados:

1. La frecuencia de presentación según la variedad es la siguiente: AIJ poliarticular con FR positivo (n= 68 , 29.3%), AIJ poliarticular FR negativo (n= 66, 28.4%), AIJ de inicio febril sistémico (n= 64, 27.6%), AIJ oligoarticular (n= 25, 10.8%) AIJ con entesitis relacionada con artritis (n= 9, 3.9%) AIJ psoriásica (n=0) AIJ indiferenciada (n=0)(Gráfico 1)

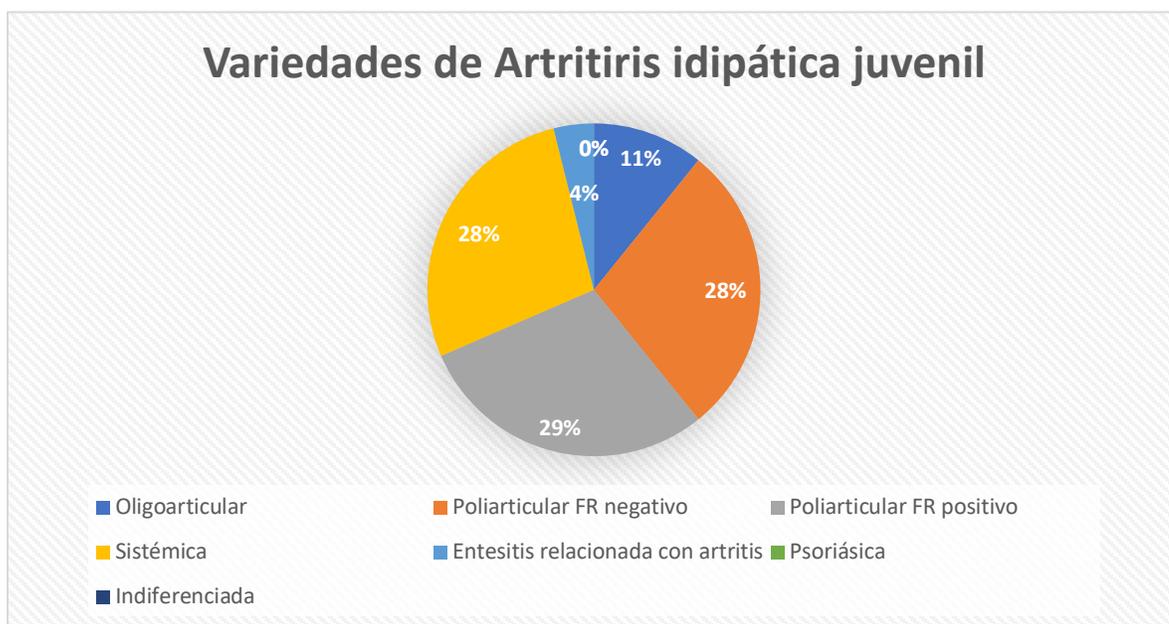


Gráfico 1. Frecuencia de presentación de AIJ de acuerdo a variedad.

- El sexo con mayor frecuencia es el femenino con 154 casos, contra 78 casos en pacientes masculinos, con una proporción hombre:mujer de 1:1,97. (Gráfico 2)

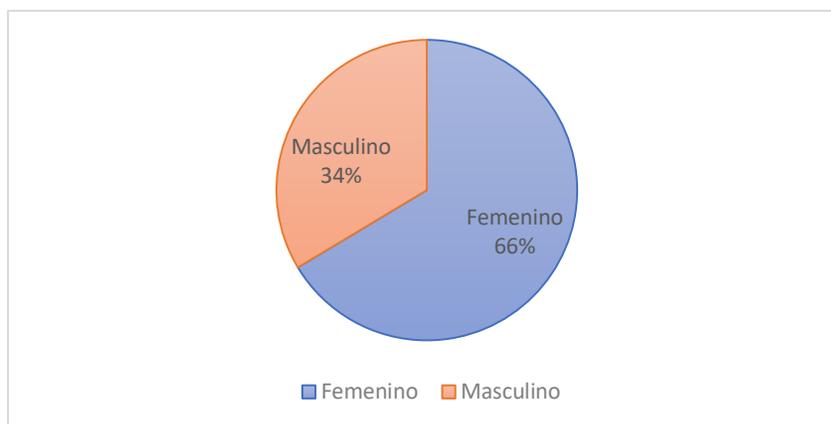


Gráfico 2. Frecuencia de presentación de AIJ por sexo.

3. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 9.18 años, con un rango que va desde 1 año de edad hasta los 17 años de edad.
4. El número de expedientes que cumplieron criterios de AIJ de inicio febril sistémico representa el 27.6% de los casos totales. El MAS se presentó como complicación en 19 pacientes (29.4%) de los cuales todos tenían diagnóstico de AIJ de inicio febril sistémico, representando el 29.4% de los pacientes con dicha variedad y el 8.2% del total de pacientes con AIJ. No se presentó MAS en pacientes con otras variedades de AIJ.
5. Los pacientes que se complicaron con MAS, presentaron los siguientes datos clínicos y de laboratorio (ver tabla 4):

Dato clínico o laboratorio	Frecuencia	Porcentaje
<i>Fiebre</i>	19	100%
<i>Hipertrigliceridemia</i>	19	100%
<i>Incremento de ferritina</i>	19	100%
<i>Incremento de AST</i>	15	78.9%
<i>Hipofibrinogenemia</i>	12	63.2%
<i>Hemofagocitosis en MO</i>	8	42.1%
<i>Trombocitopenia</i>	8	42.1%
<i>Anemia</i>	6	31.5%
<i>Esplenomegalia</i>	5	26.3%
<i>Neutropenia</i>	0	0%

Tabla 4. Frecuencia de datos clínicos y laboratorio presentes en pacientes con MAS.

Los datos anteriores se desglosan de la siguiente manera de acuerdo a los criterios diagnósticos de síndrome de activación de macrófagos descritos en las pautas diagnósticas HLH-2004 y criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016.^{5,23} (ver Tabla 5):

Dato clínico o laboratorio	Pautas diagnósticas HLH-2004		Dato clínico o laboratorio	Criterios de clasificación para complicación MAS en SAIJ 2016	
Fiebre	19	100%	Fiebre	19	100%
Esplenomegalia	5	26.3%	Ferritina > 684 mg/dl	19	100%
Ferritina > 500 mg/dl	19	100%	Triglicéridos > 156 mg/dl	19	100%
Triglicéridos > 265 mg/dl	8	42.1%	Fibrinógeno ≤ 360mg/dl	12	63.2%
Fibrinógeno < 150 mg/dl	4	21.1%	Plaquetas ≤ 181,000	8	42.1%
Plaquetas < 100,000	3	15.8%	AST > 48U/l	15	78.9%
Anemia (Hb <9mg/dl)	6	31.5%			
Neutropenia (< 1000)	0	0%			
Hemofagocitosis en médula ósea	8	42.1%			
Actividad de células NK	No disponible en el INP				
Cd25 soluble >2400 U/ml	No disponible en el INP				

Tabla 5. Frecuencia de datos clínicos y de laboratorio en pacientes con MAS, de acuerdo con las guías de diagnóstico.

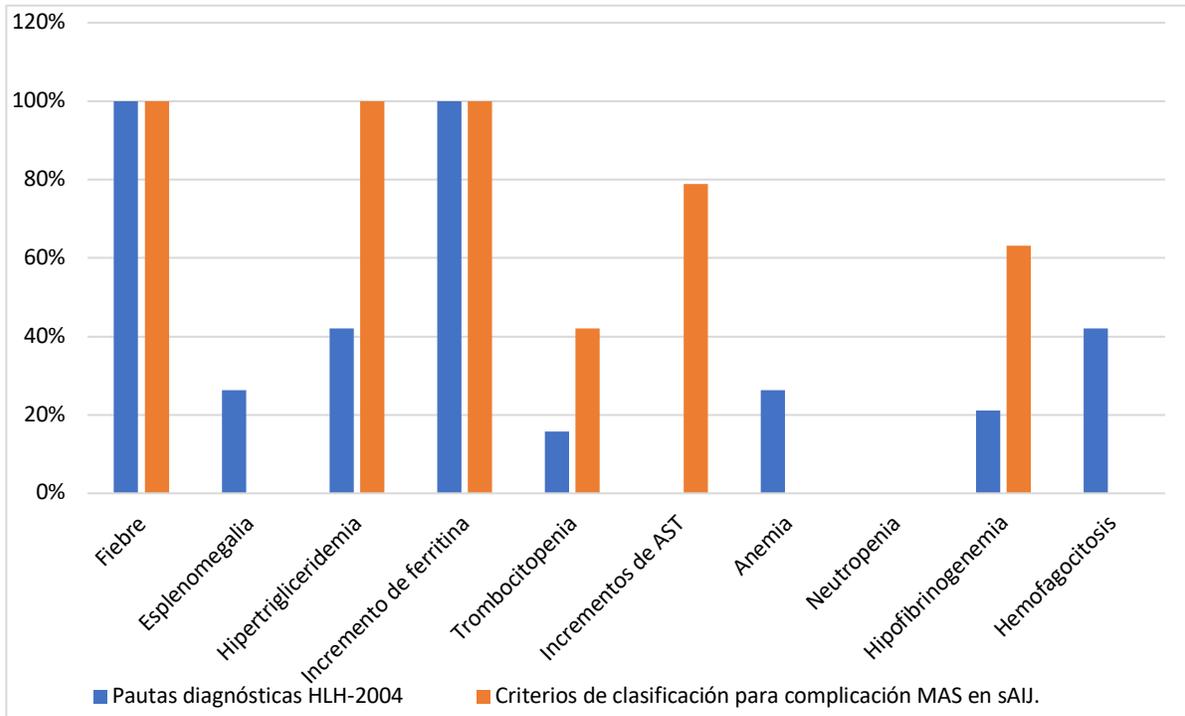


Gráfico 3. Frecuencia de datos clínicos y de laboratorio en pacientes con MAS, de acuerdo con las guías de diagnóstico.

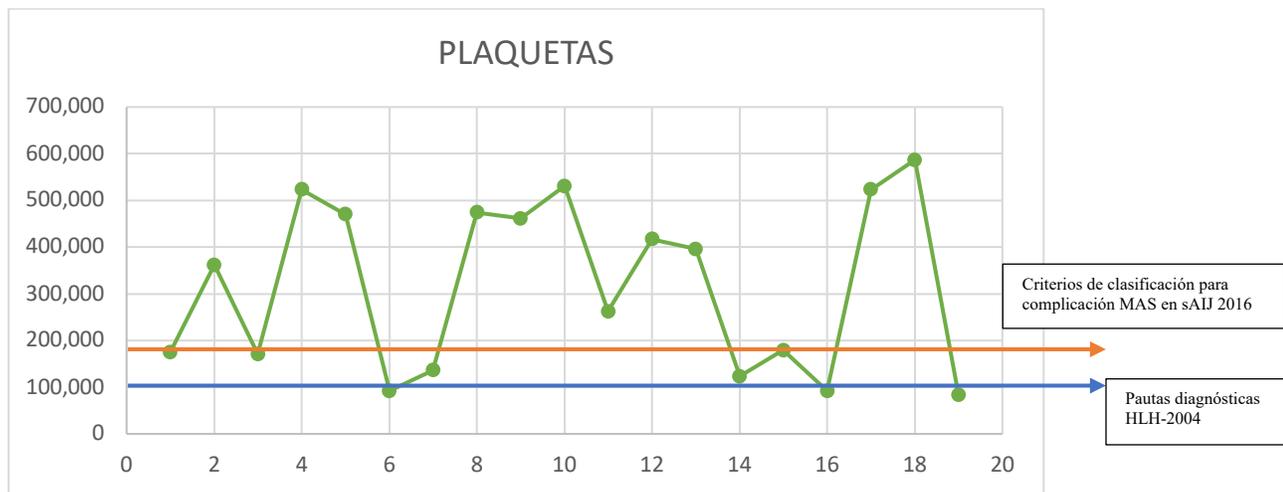


Gráfico 4. Niveles de plaquetas en pacientes con MAS.

De acuerdo con los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016 8 pacientes cumplieron con este criterio al presentar plaquetas $\leq 181,000$ contra 3 pacientes de acuerdo con el valor de plaquetas $< 100,000$, propuesto por las pautas diagnósticos HLH-2004.

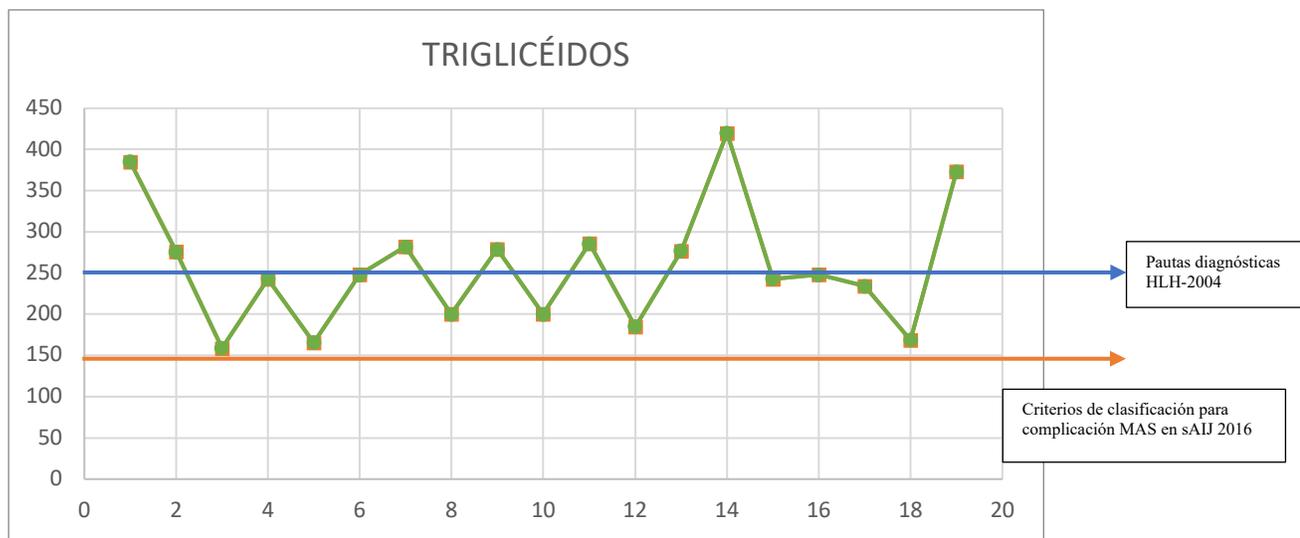


Gráfico 5. Niveles de triglicéridos en pacientes con MAS.

Los 19 pacientes con MAS cumplieron el criterio de hipertrigliceridemia establecido en los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016 con triglicéridos > 156 mg/dl, contra 8 pacientes de acuerdo con la referencia de niveles de triglicéridos > 265 mg/dl establecida por las pautas diagnósticas HLH-2004.

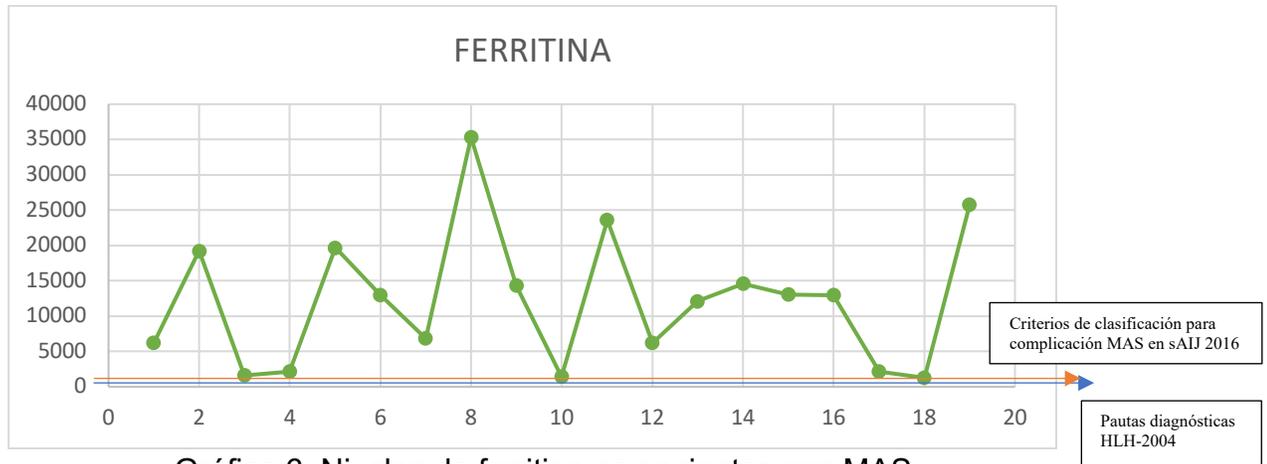


Gráfico 6. Niveles de ferritina en pacientes con MAS.

El 100% de los pacientes con MAS presentó incremento de ferritina sobre los niveles propuestos por ambos criterios diagnósticos, > 500 mg/dl por las pautas diagnósticas HLH 2004 y > 684 mg/dl por los criterios de clasificación para complicación MAS en SAIJ 2016.

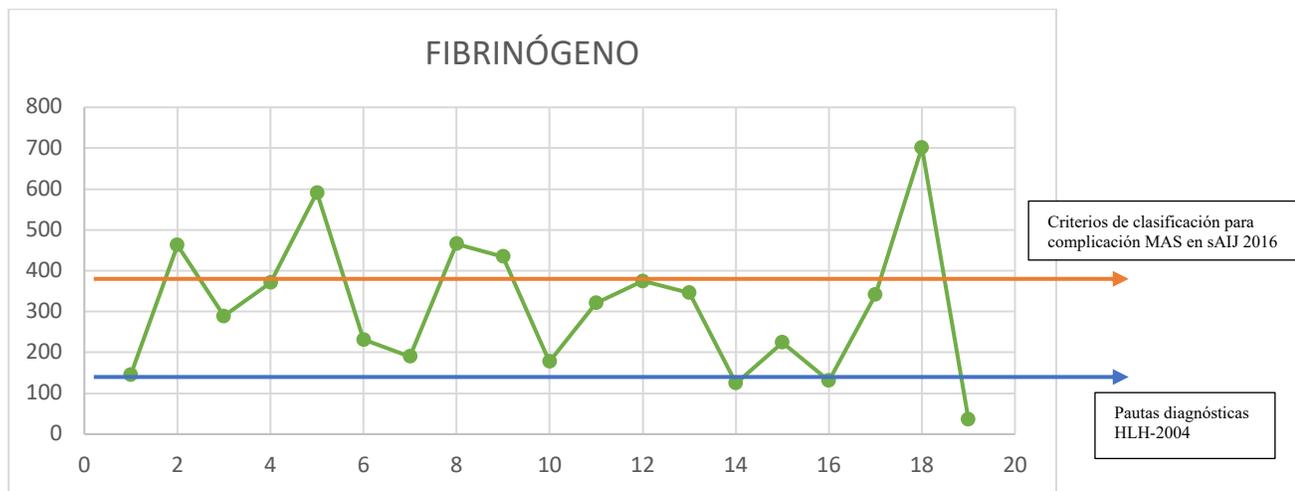


Gráfico 7. Niveles de fibrinógeno en pacientes con MAS.

Los niveles de fibrinógeno propuestos en los criterios de clasificación para complicación MAS en SAIJ 2016 \leq 360 mg/dl fueron encontrados en 12 pacientes, mientras que 4 pacientes cumplieron con los niveles de fibrinógeno $<$ 150 mg/dl, establecidos por las pautas diagnósticas HLH 2004.

Tomando en cuenta las características clínicas y de laboratorio presentes en los pacientes con MAS se encontró que utilizando las pautas diagnósticas HLH-2004, 11 pacientes cumplían con los criterios comparándolo con 19 pacientes que cumplieron los criterios de clasificación para complicación MAS en SAIJ 2016.

(Gráfico 8)

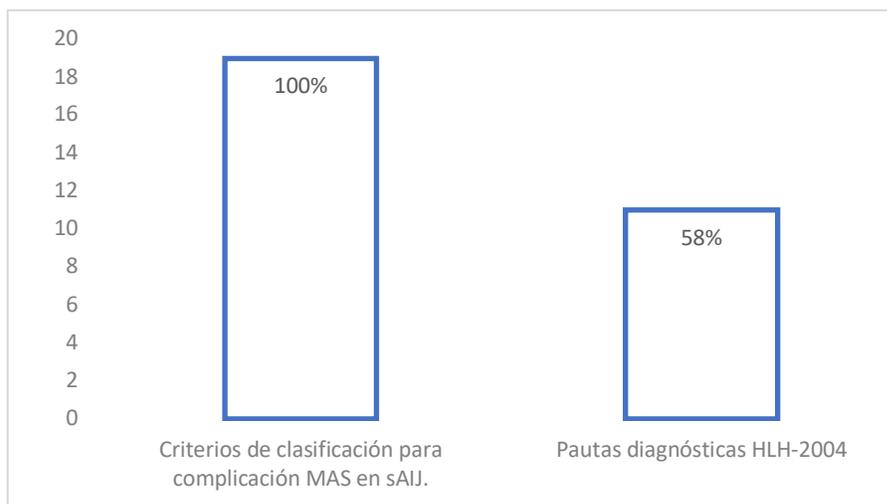


Gráfico 8. Porcentaje diagnóstico de pacientes con MAS utilizando los criterios de clasificación para complicación MAS en SAIJ 2106 y las pautas diagnósticas HLH-2004.

6. De los pacientes con AIJ sistémica que se complicaron con MAS sólo se reportó una defunción por esta causa, representando el 5.3% de los

pacientes con síndrome de activación de macrófagos y 1.5% de los pacientes con AIJ sistémica.

8. DISCUSIÓN

La artritis idiopática juvenil es la enfermedad reumatológica crónica que internacionalmente se ha considerado la más frecuente en pediatría, con predominio en el sexo femenino y un pico máximo de presentación entre 1 a 5 años¹. En este estudio de la misma manera que en otros reportes se encontró predominio en sexo femenino una proporción hombre:mujer de 1:1.97, edad media al diagnóstico de 9 años con rango de 1 a 17 años de edad; la variedad de presentación difiere respecto a series internacionales en donde la más frecuente es la oligoarticular¹. En el INP se realizó un estudio en 2015 tomando los datos del archivo de la Clínica de Artritis del INP, encontrando 131 pacientes activos al momento del estudio en promedio 31 pacientes nuevos por año, de acuerdo a la variedad de AIJ la frecuencia de presentación en primer lugar es la variedad poliarticular factor reumatoide negativo seguido de variedad sistémica (24%)¹³ sin embargo en esta revisión cambia la epidemiología siendo la más frecuente la AIJ poliarticular FR positivo seguido de variedad poliarticular FR negativo y en tercer lugar la variedad sistémica (27.6%), demostrando que en nuestro medio la frecuencia de AIJ sistémica es mayor respecto a reporte de series internacionales en donde la prevalencia es menor al 20% de acuerdo a lo descrito en la literatura por Lee J. et al². La diferencia con la epidemiología internacional y los resultados de este trabajo pueden deberse a que este estudio se llevó a cabo en un centro de tercer nivel en donde los pacientes son referidos en etapas tardías por lo que en

ocasiones las anamnesis suele ser difícil al no recordar la evolución del padecimiento y clasificar la enfermedad como variedad poliarticular pudiendo haber sido una oligoarticular que presentó extensión, en cuanto a la AIJ sistémica la mayor prevalencia en el INP puede ser secundaria a la afluencia de pacientes referidos de otros centros hospitalarios por el reto diagnóstico que presenta esta entidad, sin embargo, no se cuenta con estudios genéticos que determinen si la población mexicana tiene mayor predisposición a presentar esta variedad de AIJ.

El MAS es una complicación poco frecuente en pacientes con AIJ sistémica con una prevalencia de 10-15% y mortalidad de 8%.^{2,3} En el INP la prevalencia lápsica en 10 años es de 29.6%, superando la media reportada en otras partes del mundo, y una mortalidad de 1.5%, menor a la reportada en diversos estudios, por lo que valdría la pena realizar un estudio con estos pacientes para determinar el factor desencadenante de esta complicación o si existe predisposición genética para MAS en nuestro grupo de estudio.

En el INP se han utilizados dos guías para el diagnóstico de MAS, la primera son las pautas diagnósticas HLH-2004 que inicialmente se crearon para pacientes con trastornos genéticos que pueden causar linfohistiocitosis hemofagocítica pero que con el tiempo se han utilizado de manera indistinta en pacientes con síndromes hemofagocíticos primarios o secundarios asociados con procesos malignos, infecciones o enfermedades reumatológicas.²³ Más recientemente, se han utilizado los criterios de diagnóstico para complicación MAS en sAIJ, publicados en 2016 por el Colegio Americano de Reumatología, la Liga Europea contra el Reumatismo y la

Organización Internacional de Reumatología pediátrica quienes acordaron los criterios a incluir después de un consenso con revisión de literatura en pacientes con AIJ sistémica y MAS.⁵ Debido a la diferencia que existe entre los criterios, principalmente en el valor de corte de varios parámetros de laboratorio, comparamos en nuestro estudio los pacientes con MAS identificados en el INP, a fin de determinar si existen diferencias relevantes desde el punto de vista clínico para clasificar adecuadamente a los pacientes.

Clínicamente, el 100% de los pacientes presentaron fiebre y 5 (26.3%) se manifestaron con esplenomegalia siendo frecuente en pacientes con MAS según lo descrito en las pautas diagnósticas HLH 2004, sin embargo no es considerada como parte de los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016 debido a que en el consenso realizado para definir los criterios encontraron un OR 4.6 con $p < 0.0001$ razón por la cuál no forma parte de los mismos.⁵ En cuanto a las pruebas de laboratorio el dato que sobresale en todos los pacientes es el incremento de ferritina al diagnóstico de MAS, elevada en el 100% de los pacientes con niveles en rango de 1,285 mg/dL hasta 35,323 mg/dL (media 12,996 mg/dL), la ferritina es considerada como un marcador de inflamación y su elevación tan importante al inicio del MAS fue lo que originó la sospecha diagnóstica de esta complicación y se realizó el resto de pruebas de laboratorio para confirmarla, pudiendo considerarse como un marcador importante para detectar MAS incluso en etapas sub-clínicas. La hipertrigliceridemia está presente en 19/19 (100%) si se utilizan los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016 pero con las pautas diagnósticas HLH-2004 disminuye a 8 pacientes debido a que los niveles de referencia

propuestos en los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016 son menores ($>156\text{mg/dl}$) contra los propuestos por las pautas diagnósticas HLH-2004 ($>265\text{mg/dl}$) dejando fuera a 11 pacientes si se ocupan los segundos criterios. El nivel de plaquetas es otra prueba de laboratorio que comparten ambos criterios estando presente con valor positivo en $n=3$ (15.8%) con el rango propuesto por las pautas diagnósticas HLH-2004 e incrementando a $n=8$ (42.1%) si utilizamos los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016 demostrando nuevamente que el número de pacientes que cumplen con esta alteración incrementa utilizando los segundos criterios. Finalmente, los niveles séricos de fibrinógeno en las pautas diagnósticas HLH-2004 proponen un rango $<150\text{mg/dl}$ el cual estuvo presente en $n=4$ (21.1%), mientras que en los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016 los niveles de fibrinógeno propuestos son $<360\text{mg/dl}$ lo que incrementa en número de pacientes que presentaron esta manifestación a 12 (63.2%). Los resultados mencionados demuestran que utilizando los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016 el número de pacientes que se diagnostican con MAS es mayor comparado con las pautas diagnósticas HLH-2004 pues estas se han considerado como no óptimas para el diagnóstico general de los síndromes hemofagocíticos debido a que dentro de sus criterios incluyen la actividad de células NK y CD25 los cuales no están disponibles de forma rápida, la hemofagocitosis de macrófagos no está presente al inicio de la enfermedad, o no pueden distinguir el MAS en enfermedades reumáticas como AIJ sistémica.²²

La hemofagocitosis evidente en tejidos como médula ósea, bazo, ganglios linfáticos y líquido cefalorraquídeo es un criterio incluido dentro de las pautas diagnósticas

HLH-2004. En nuestro estudio 8/19 pacientes tuvieron este criterio presente, sin embargo es importante mencionar que solo a 10 de los 19 pacientes se realizó aspirado de médula ósea en búsqueda intencionada de este criterio, por lo que en el 80% de los pacientes con MAS a quienes se realizó aspirado se encontraron células hemofagocitando. Es importante mencionar que el simple hecho de encontrar hemofagocitosis en médula ósea no confirma ni descarta el diagnóstico de MAS, sino que debe sumarse como un criterio diagnóstico más al resto de manifestaciones clínicas si tomamos en cuenta los criterios HLH-2004; los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016 no incluyen la detección de hemofagocitosis dentro de sus criterios debido a que consideran que suele estar ausente durante las primeras etapas del MAS⁵ además de requerir un procedimiento invasivo y que en ocasiones las condiciones clínicas del paciente no lo permiten, por lo tanto la búsqueda de este criterio histopatológico no debe retrasar el tratamiento de los pacientes pues podría verse reflejado en el pronóstico. Otro parámetro a considerar es la hemoglobina $<9\text{g/dl}$, con el que cumplieron $n=6$ (31.5%) y finalmente el recuento total de neutrófilos < 1000 que no estuvo presente en ningún paciente. Los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016 además de los parámetros ya mencionados incluye los niveles de AST $> 48\text{U/l}$ presentes en $n=15$ (78.9%).

En el 2018 Jelušić Marija et al. realizaron un estudio retrospectivo en el Hospital Universitario Zagreb de Croacia durante el periodo de 2009-2015, incluyeron 35 pacientes de 1 a 18 años de edad al diagnóstico de AIJ sistémica, incluyeron variables demográficas, clínicas y de laboratorio, comparando las pautas

diagnósticas HLH 2004 y los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016, encontrando una prevalencia de 11.4% con los criterios 2016 y sin registro de pacientes con las pautas diagnósticas HLH-2004. Sin embargo, en este estudio se incluyeron también los criterios diagnósticos preliminares para complicación MAS en sAIJ 2005 con los que se obtuvo una prevalencia de 17.1% justificado por incluyen dentro de los criterios hepatomegalia presente en gran parte de su población de estudio.¹⁶

En nuestro estudio, al comparar ambos criterios se muestra que el número de pacientes con diagnóstico de MAS es 11/19 (58%) con las pautas diagnósticas HLH-2004 contra 19/19 (100%) utilizando los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016. Esta diferencia se debe a los valores de los puntos de corte, considerados como positivo de cada laboratorio utilizados en las guías, pues al proponer niveles más bajos como positivos en los criterios 2016, el número de pacientes que se diagnostican con MAS es mayor, lo cual es consistente con el estudio de Jelušić Marija et al.

En resumen, los criterios de clasificación para complicación MAS en sAIJ 2016 demostraron ser los que mejor se adaptan a la población atendida en el INP con mayor prevalencia de diagnóstico de MAS. Dentro de las ventajas que presentan los criterios sAIJ 2016 se incluyen: el único criterio clínico es la fiebre la cual es fácilmente cuantificable y no tendrá sesgo entre exploradores como el caso de la esplenomegalia incluida en las pautas diagnósticas HLH-2004, incluye menos criterios de laboratorio reduciendo costos, y los estudios incluidos se encuentran disponibles en la mayoría de centros hospitalarios por lo que no se requiere de un

tercer nivel para la toma de los mismos, no considera como criterio diagnóstico la presencia de hemofagocitosis en tejidos como médula ósea pues es un proceso invasivo que conlleva mayor morbimortalidad en los pacientes y que ocasiones no puede realizarse o no se identifica en etapas tempranas del MAS, retrasando el tratamiento.

Las limitaciones de este estudio incluyen: la recopilación de los datos de manera retrospectiva basándose toda la información en lo descrito en los expedientes clínicos, el número de pacientes con AIJ sistémica es pequeño aunque habrá que considerar se trata de una enfermedad rara, y en las pautas diagnósticas HLH-2004 se incluye la medición de CD25 soluble y función citotóxica de NK los cuales son estudios no disponibles rutinariamente en el INP y que no fueron tomados en cuenta en este estudio, pudiendo ser la causa del menor porcentaje diagnóstico de MAS con esta guía. Conocer los datos presentados en este trabajo permite establecer un punto de partida para evaluar la pertinencia de implementar estos estudios diagnósticos en el INP, ya que podrían ayudar a reconocer más rápidamente el diagnóstico de MAS, pero habría que evaluar en forma prospectiva su sensibilidad y especificidad para detectar MAS, sobretodo en etapas iniciales e independientemente del resto de criterios.

Los resultados presentados incitan a continuar con esta investigación en un estudio prospectivo en el que se puedan identificar a los pacientes con AIJ sistémica desde el diagnóstico, dar seguimiento y ante la sospecha de complicación con MAS realizar medición de CD25 soluble y función citotóxica de NK para determinar si estos tienen impacto en el diagnóstico durante la fase inicial del MAS y deben

incluirse en el laboratorio de Inmunología del INP. Además de esto sería conveniente realizar una revisión del tratamiento de MAS en INP comparando medicamentos usados, dosis y respuesta de los mismos, con la intención de proponer una guía de manejo ya que la mortalidad reportada es inferior a series internacionales.

9. CONCLUSIONES

En este estudio se encontró una prevalencia de MAS de 29.4% en pacientes con AIJ sistémica. Al comparar las guías diagnósticas se encontró que utilizando las pautas diagnósticas HLH-2004 podría pasarse por alto un importante número de pacientes con esta complicación. Los criterios 2016 han sido creados específicamente para pacientes con AIJ sistémica que se complican con MAS, nuestro estudio se corroboró su utilidad al diagnosticar al 100% de los pacientes que desarrollaron MAS por lo que proponemos utilizar a partir de ahora los criterios sAIJ 2016 en pacientes AIJ sistémica y sospecha de complicación con MAS, en un intento de homogenizar los criterios en los diversos servicios del INP que tienen relación con este tipo de pacientes, permitiendo diagnóstico y tratamiento oportuno, así como clasificar mejor a los pacientes para futuros estudios de investigación.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Courtney B, Beukelman Timothy. Juvenile Idiopathic Arthritis, Oligoarthritis an Polyarthritis. *Pediatr Clin N Am* 65. 2018. 657-674.
2. Lee Jennifer, Schneider Rayfel. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin N Am* 65. 2018. 691-709.
3. Woerner Andreas, Von Scheven-Gête Annette, Cimaz Rolando, Hofer Michaël. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2015, 575-588.
4. Shimizu Masaki, Yachie Akihiro. Compensated inflammation in systemic juvenile idiopathic arthritis: Role of alternatively activated macrophages. *Cytokine.* 2012; 60:226-232.
5. Ravelli Angelo, Minoia Francesca, Davi Sergio, Home AnnaCarin, Bovis Francesca, Pistorio Angela, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:481-489.
6. Ravelli Angelo, Davi Sergio, Minoia Francesca, Martini Alberto, Cron Randy. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin.* 2015. 927-941.
7. Boom V., Anton J., Lahdenne P., Quartier P., Ravelli A., Wulffraat N.M et al. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthtitis. *Pediatric Rheumatology.* 2015. 13:55
8. Lerkvaleekul Butsabong, Vialaiyuk Soamarat. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews.* 2018;10.

9. Deniz Batu Ezgi. Glucocorticoid treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology International*. 2018.
10. Giancane Gabriella, Consolaro Alessandro, Lanni Stefano, Davì Sergio, Schiappapietra Benedetta, Ravelli Angelo. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther*. 2016.
11. Cron Randy, Davì Sergio, Minoia Francesca, Ravelli Angelo. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome. *Expert Rev. Immunol*. 2015. 1-11.
12. Aytac Selin, Fluchel Mark, Hersh Aimee, Hayward Kristen, Hersh Adam, Brogan Thomas, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2016. 1421-1429.
13. López-Ortiz DJ, Gutiérrez Hernández JA. Gammaglobulina intravenosa en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil. *Acta Pediatr Mex* 2013;34:364-36.
14. Ravelli Angelo, Consolaro Alessandro, Lanni Stefano, Davì Sergio, Schiappapietra. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007. 767-778.
15. Prakken Berent. Albani Salcatore, Martini Alberto. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011. 377: 2138-49.
16. Jelušić Marija, Kronja Matea, Frkovic Marijan, Srsen Sasa, Huljev Sanda, Stekic Ksenija. Comparison of different diagnostic guidelines for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: single center experience. *Acta Clin Croat*. 2018; 57: 307-311.
17. Canny Susan, Mellins Elizabeth. New frontiers in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Research*. 2017;6

18. De Inocencia Jaime. Terapia biológica en la artritis idiopática juvenil. *An Pediatr Contin.* 2012. 10(6): 343-7.
19. Calvo I, Antón J., López J.C., de Inocencio J., Gamir M.L., Merino R., et al. Recomendaciones para el uso de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil. *An Pediatr.* 2016. 84(3): 177.e1-e8.
20. Vastert SJ, de Jager W, Noordam BJ, Holzinger D, Kuis W, BJ Prakken, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:1034.
21. Ringold Sarah, Weiss Pamela, Beukelman Timothy, Morgan Esi, Ilowite Norman, Kimura Yukiko, et al. 2013 Up to date of the 2011 American college of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children with systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis care Res*, 2013. 65;1551:1563.
22. Canna W, Scott, Behrens, Edward. Not all hemophagocytes are created equally appreciating the heterogeneity of the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Jan. 21(1); 113-118.
23. Henter Jan-Inge, Horne AnnaCarin, Aricó Maurizio, Egeler Maarten, Filipovich Alexandra, Inasguku Shinsaku, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007. 48:124-131.

11. ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2018-2019

Actividades	Nov/18	Dic/18	Ene/19	Feb/19	Mar/19	Abr/19	May/19
Búsqueda bibliográfica.	√						
Marco teórico, Antecedentes y Planteamiento del problema.	√						
Justificación y Objetivos.	√						
Material y métodos.		√					
Plan de análisis.		√					
Recolección de la información.		√	√				
Procesamiento de la información.				√	√		
Análisis de la información.					√	√	
Redacción de la tesis.						√	
Presentación de la tesis.							√