

## Síndrome de activación de macrofágica como complicación de la artritis idiopática juvenil sistémica

Macrophage activation syndrome as a complication of systemic juvenile idiopathic arthritis

Santa Yarelis Gómez Conde<sup>1,2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2906-721X>

Reynaldo Carrión Mendoza<sup>1,3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0557-5124>

Laydenis María del Toro Ravelo<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7634-9458>

Daniel Chia Proenza<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3181-8716>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Pediátrico del Cerro. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [santagc@infomed.sld.cu](mailto:santagc@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

La artritis idiopática juvenil sistémica, también conocida como enfermedad de Still, se considera un trastorno autoinflamatorio y suele ser la más compleja y grave entre todas las formas clínicas de la enfermedad. Cursa generalmente en forma de brotes de actividad repetidos, intercalados por periodos de remisión. Se presenta el caso de una paciente femenina de 4 años de edad, con diagnóstico de enfermedad de Still a los 2 años. Actualmente tiene tratamiento con triple terapia de inducción: cloroquina, metotrexato y salazosulfapiridina con actividad de la enfermedad persistentemente alta por JADAS 27. Acudió a consulta por presentar fiebre, toma del estado general y manifestaciones respiratorias de tres días de evolución que se interpretó como una infección respiratoria baja. Se prescribió tratamiento con antibióticos sin signos de mejoría. A los 7 días se agravó el cuadro clínico y se planteó el diagnóstico de síndrome de activación macrofágica. Se comenzó protocolo de tratamiento con esteroides en combinación con otros fármacos de probada eficacia para esta situación clínica (etopósido, ciclosporina, metotrexato). Se revaloró política de antibióticos sin lograrse respuesta satisfactoria y se decidió introducir el rituximab que aporta excelentes resultados. Después de 3 meses de difícil manejo, la

paciente egresó del hospital recuperada de esta complicación y con bajo nivel de actividad de la enfermedad de base.

**Palabras clave:** artritis idiopática juvenil sistémica; enfermedad de Still; rituximab; síndrome de activación macrofágica.

## ABSTRACT

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, also known as Still's disease, is considered an autoinflammatory disorder and is often the most complex and severe of all clinical forms of the disease. It usually takes the form of repeated bouts of activity, interspersed with periods of remission. We present the case of a 4-year-old female patient, diagnosed with Still's disease at 2 years of age. Currently undergoing treatment with triple induction therapy: chloroquine, methotrexate and salazosulfapyridine with persistently high disease activity due to JADAS 27. He comes to the clinic due to fever, general condition, and respiratory manifestations of three days of evolution interpreted as an infectious respiratory process under. Antibiotic treatment is started without signs of improvement. At 7 days the clinical picture worsens, and the diagnosis of Macrophage Activation Syndrome is raised. A steroid treatment protocol is started in combination with other drugs of proven efficacy for this clinical situation (ethopside, cyclosporine, methotrexate). Antibiotic policy was reassessed without achieving a satisfactory response and it was decided to introduce rituximab, which provides excellent results. After three months of difficult management, the patient was released from the hospital recovered from this complication and with a low level of activity of the underlying disease.

**Keywords:** systemic juvenile idiopathic arthritis, Still's disease, rituximab; macrophage activation syndrome

Recibido: 19/09/2021

Aprobado: 27/06/2021

## Introducción

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) o enfermedad de Still supone aproximadamente el 10 % de los casos de la artritis idiopática juvenil (AIJ); es el grupo en el que se encuentran los pacientes más graves y en el que adquieren especial relevancia las

manifestaciones extraarticulares que, de hecho, son necesarias para establecer el diagnóstico.<sup>(1)</sup>

Con igual incidencia en ambos sexos, el 66 % de los casos inician antes de los 5 años. Clínicamente los brotes cursan con artritis, criterio imprescindible pero no constante al inicio e importante afectación sistémica: fiebre alta intermitente de al menos 2 semanas de duración, pero debe documentarse que es diaria durante al menos 3 días, exantema maculopapular evanescente, que de manera característica aparece y desaparece con la fiebre sin dejar lesión residual, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y serositis,<sup>(2,3)</sup> la más frecuente es la afectación pericárdica. Analíticamente destaca la elevación de reactantes de fase aguda, anemia, leucocitosis, trombocitosis, hipergammaglobulinemia e hiperferritinemia. La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) varía entre un 10 y un 30 % de los pacientes.<sup>(4)</sup>

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una complicación grave que puede aparecer en el contexto de la enfermedad e incluso ser la “carta de presentación” como inicio de la enfermedad de Still u otra enfermedad reumática o no reumática. Se caracteriza por la excesiva activación y proliferación de linfocitos T y macrófagos con actividad hemofagocítica. Desde el punto de vista clínico sus manifestaciones principales son las citopenias, la disfunción hepática y las coagulopatías.<sup>(5)</sup> El objetivo de esta investigación es reportar la evolución de un paciente con AIJ que, ante un cuadro de SAM sin respuesta al tratamiento habitual, fue necesario administrar fármacos biológicos, específicamente rituximab, y la paciente evolucionó favorablemente.

## **Caso clínico**

Paciente femenina de 4 años con antecedentes de diagnóstico de AIJS de 2 años de evolución, refractaria a los esquemas de tratamientos habituales con prednisona, metotrexato, cloroquina y salazosulfapiridina. En el momento de acudir a consulta presentaba actividad de la enfermedad persistentemente alta establecida por JADAS 27. Acudió a consulta por toma del estado general y presencia de manifestaciones respiratorias de 3 días de evolución. El cuadro se acompañaba de fiebre de hasta 40 °C, tos escasa, improductiva e hiporexia.

En la exploración física se detectó la paciente febril y con adenopatías cervicales. En la auscultación pulmonar se hallaron crepitantes bibasales y frecuencia respiratoria mayor de 40 respiraciones por segundo. Se detectó hepatomegalia que rebasaba en 2 cm el reborde

costal y sinovitis de grandes y pequeñas articulaciones. No se identificó esplenomegalia, exantemas ni signos de irritación meníngea u otras anomalías neurológicas.

Los resultados de la analítica sanguínea (Tabla 1) permitieron interpretar el proceso respiratorio como de etiología infecciosa, así como actividad de la enfermedad reumática. Se comenzó tratamiento con prednisona en dosis de 2 mg/kg/día, inmunoglobulina intravenosa (i.v.) (400 mg/kg/día por 5 días) y antibióticos de amplio espectro (vancomicina 10 mg/kg/dosis cada 6 h; meropenem 10 mg/kg cada 8 h) y se retiró el resto de la medicación. A los 7 días de evolución no mostraba signos de mejoría. Existía mayor dificultad respiratoria, la fiebre se hizo persistente y se detectó aumento de la hepatomegalia y presencia de esplenomegalia. En ese momento la analítica sanguínea mostró la caída brusca de la hemoglobina, leucocitos, plaquetas y la velocidad de sedimentación globular (Tabla 1). Ante estos hallazgos se planteó el diagnóstico de SAM, por lo que se inició tratamiento intravenoso con pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg/día por 5 días); se revaloró la política de antibióticos, por lo que se comenzó a utilizar linezolid 10 mg/kg/dosis cada 8 h, luego aztreonam 150 mg/kg/día cada 6 h y un esquema de ciclosporina A en dosis de 2 mg/kg/día.

Después de 12 días de evolución la niña comenzó con toma del sensorio, hipertensión arterial, oligoanuria, gran hepatoesplenomegalia y presencia de púrpuras y petequias. El perfil hematológico y bioquímico mostró empeoramiento de la función hematológica, hepática y renal por lo que se reajustó la terapéutica y se inició tratamiento con etopósido (150 mg/m<sup>2</sup>/día i.v.), con incremento de la dosis de ciclosporina A (4 mg/kg/día) y se mantuvo la prednisona (2 mg/kg/día).

A pesar de los cambios realizados en el esquema terapéutico la evolución clínica y de laboratorio continuó siendo crítica. Se evidenció que no había respuesta al tratamiento prescrito. La tabla 1 muestra la evolución de los parámetros de laboratorio a los 20 días de tratamiento.

Ante esta situación se hicieron nuevas indicaciones médicas. Se decidió retirar la ciclosporina A y el etopósido; se aplicó un segundo ciclo de metilprednisolona a igual dosificación y se comenzó un esquema de metotrexato (15 mg/m<sup>2</sup>/dosis semanal sc.) y rituximab con el esquema siguiente:

- 1.<sup>a</sup> dosis: 375 mg/m<sup>2</sup> sc. a los 15 días
- 2.<sup>a</sup> dosis: 375 mg/m<sup>2</sup> sc.

**Tabla 1** - Evolución de los exámenes complementarios según se incrementaba la gravedad

Exámenes	Al ingreso	7 días	20 días
Hemoglobina (Hb)(VN11,5-14,5 g/dL)	9,9 g/dL	7,9 g/dL	8,3 g/dL
Leucocitos (VN 4000-13 500 x 10 <sup>9</sup> )	23 000 x 10 <sup>9</sup>	6200 x 10 <sup>9</sup>	6500 x 10 <sup>9</sup>
Diferencial	Neutrófilos 0,07 %, linfocitos 0,93 %	6200 x 10 <sup>9</sup>	Neutrófilos 0,46 %, linfocitos 0,54 %
Plaquetas (VN 150 000-400 000/10 <sup>9</sup> )	325 000/10 <sup>9</sup>	105 000/10 <sup>9</sup>	100 000/10 <sup>9</sup>
VSG (VN ≤20 mL/h)	95 mL/h	75 mL/h	30 mL/h
PCR (VN <10 mg/dL)	25 mg/dL	20 mg/dL	6 mg/dL
Coagulograma	-	-	Prolongación del tiempo de coagulación y coágulo no retráctil
Creatinina sérica (VN 44-80 mmol/L)	68 mmol/L	75 mmol/L	120 mmol/L
Urea (1,7-8,8 mmol/L)	5,3 mmol/L	6,2 mmol/L	12,5 mmol/L
Ácido úrico (VN 142-339 mmol/L)	200 mmol/L	320 mmol/L	758 mmol/L
TGO (VN <46 U/L)	538 U/L	523 U/L	138 U/L
TGP (VN <49 U/L)	518 U/L	312 U/L	120 U/L
Fibrinógeno (VN 200-400 mg/dL)	368 mg/dL	56 mg/dL	40 mg/dL
Rayos X de tórax	Lesiones de aspecto inflamatorio en ambas bases pulmonares	Lesiones de aspecto inflamatorio en ambas bases pulmonares	Lesiones de aspecto inflamatorio en ambas bases pulmonares
Medulograma		Presencia de las células hemofagocíticas	
Serologías virales respiratorias ( <i>R. conorii</i> , <i>C. psittaci</i> , <i>C. pneumoniae</i> , Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, Legionella, <i>M. pneumoniae</i> , virus varicela-zóster, <i>C. burnetii</i> , virus sincitial respiratorio)			
Cultivos bacteriológicos y de hongos (hemocultivo, urocultivo, frotis faríngeo, coprocultivo): Negativos			
Estudios inmunológicos: ANA, ANCA, anti-ADN, C3, C4, anticuerpos antifosfolípidos, factor reumatoideo: Negativos			
Ecocardiograma	Coronarias dilatadas en trayecto y origen proximal. Ventrículo izquierdo ligeramente dilatado. Función sistólica y diastólica conservada. Válvulas y ventrículo derecho normales. TAP y sus ramas normales. Cara inferior con flujo normal. No hubo derrame pericárdico ni pleural		

Fuente: Historia clínica.

Después de aplicar la primera dosis de rituximab se comenzó a observar signos de mejoría clínica y de laboratorio de la paciente. Desaparecieron los picos febriles, comenzó la

recuperación del estado general, normalización de recuentos celulares y del resto de la analítica sanguínea. Posteriormente continuó tratamiento con metotrexato y esteroides orales a bajas dosis, así como fisioterapia y orientación nutricional. La paciente egresó afebril, sin artritis evidente y con resultados de los exámenes complementarios dentro de los parámetros normales. Se continúa con seguimiento ambulatorio por consulta externa para diagnóstico de la AIJS y el SAM controlado.

A los 6 meses la paciente presentó recaída de la AIJS y se administró en ese momento la tercera dosis de rituximab, con lo cual se logró la remisión hasta los dos años posteriores. En el momento de realizar el reporte del caso clínico la paciente se mantenía asintomática, pero con baja talla para la edad, por lo que se solicitó interconsulta con endocrinología.

## **Discusión**

El SAM o síndrome hemofagocítico (SH) se presenta en formas primarias y secundarias.<sup>(2,3,4,5,6)</sup> La forma primaria engloba un grupo de enfermedades genéticas que resultan en una función alterada de las células inmunitarias. La forma secundaria o adquirida se observa asociada a otras entidades, con frecuencia a las enfermedades autoinmunes y se denomina SAM. Estos procesos están caracterizados por infiltración multiorgánica de linfocitos T e histiocitos.<sup>(3,4,5,6)</sup>

En la patogenia de estos procesos se implica el déficit de actividad citotóxica. Algunos trabajos han atribuido dicha disfunción al déficit funcional o de síntesis de perforinas; pero puede asociarse déficit poblacional o de actividad de células NK y linfocitos T CD 8 y una sobreproducción excesiva de citosinas. Estos elementos conducen a la presencia de una tormenta de citocinas proinflamatorias con valores elevados de factor estimulante de colonias de macrófagos, TNF, IL-1, IL-18, IL-6 e interferón gamma.<sup>(4,5,6)</sup> De forma general, se puede resumir la patogenia como el estado de hiperactividad reticuloendotelial descontrolada, activación de histiocitos con hemofagocitosis prominente en la médula ósea y otros sistemas reticuloendoteliales e hiperactividad inflamatoria potencialmente letal. Desde el punto de vista clínico se manifiesta en forma de fiebre, citopenias, disfunción hepática, neurológica y coagulopatía.<sup>(7)</sup>

La situación reumática más frecuente de aparición del SAM es la AIJS. También se reporta, aunque con menor frecuencia, en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kawasaki, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, esclerodermia y enfermedad mixta del tejido conectivo.<sup>(8,9,10)</sup>

Otras situaciones clínicas descritas en las que puede presentarse este síndrome son en el curso de infecciones por virus de Epstein-Barr o citomegalovirus; como primera manifestación de una enfermedad no diagnosticada; secundario a cambios en el tratamiento habitual y como efecto tóxico de medicamentos habituales para las enfermedades reumáticas como las terapias biológicas.<sup>(11,12,13)</sup>

En el año 2014 el Consenso Internacional de SAM estableció los criterios de clasificación en el contexto de la AIJS (Tabla 2).<sup>(12,14,15)</sup>

**Tabla 2** - Criterios de clasificación del SAM en la AIJS (Modificado de Ravelli *et al.*)<sup>(12)</sup>

Un paciente febril con AIJS conocida o sospechada, se clasifica como SAM si se cumplen los criterios siguientes	
Nivel de ferritina mayor de 684 ng/mL y al menos 2 de los siguientes:	
Recuento de plaquetas menor de $181 \times 10^9/L$ o igual	
Nivel de aspartato aminotransferasa de 48 U/L	
Nivel de triglicéridos superior a 156 mg/dL	
Nivel de fibrinógeno menor de 360 mg/dL o igual	
Más: Principales características clínicas, de laboratorio y patológicas	
Clínicas	Fiebre alta no remitente Hepatomegalia Esplenomegalia Linfoadenopatías Hemorragias Disfunción del sistema nervioso central
Laboratorio	Citopenia (en al menos dos series) Alteraciones de pruebas de función hepáticas (aumento de transaminasas) Coagulopatía (hipofibrinogenemia) Disminución de la velocidad de sedimentación de forma abrupta Hipertrigliceridemia Hiponatremia Hipoalbuminemia Hiperferritinemia Elevación de CD25 y CD163
Histopatológicos	Hemofagocitosis macrófaga en la medula ósea Aumento de la tinción CD163 de la medula ósea

El SAM constituye un cuadro potencialmente letal, con una mortalidad entre el 8 % y el 22 % del total de los casos en el que se presenta. Su tasa de recurrencias oscila entre el 1 % y el 16 %, en el que el principal determinante del pronóstico final del paciente es la rapidez en la instauración del tratamiento, por lo que el aspecto fundamental en el manejo de estos

pacientes es la alerta permanente ante la presencia de manifestaciones sugestivas de esta complicación.<sup>(8,10,15,16)</sup>

En el caso clínico que se expone estaban presentes la mayoría de los criterios clínicos (fiebre alta no remitente, hepatoesplenomegalia, adenomegalias y disfunción del sistema nervioso central) y paraclínicos dados por citopenias, alteración de pruebas de función hepática, coagulopatía, disminución de la velocidad de sedimentación globular en forma abrupta, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia, hiperferritinemia y la presencia de hemofagocitosis en la médula ósea.

Este último dato no es considerado por los expertos como una condición obligatoria, ya que se ha observado en el síndrome clínico sin hemofagocitosis y no siempre es demostrable en las etapas iniciales de la enfermedad. Un reporte similar en cuanto a su evolución es el realizado por Ruiz<sup>(16)</sup> y Bracaglia y otros.<sup>(7)</sup>

Con respecto al tratamiento se han establecido pautas terapéuticas que describen la utilización de corticoides a dosis altas como pilar fundamental del tratamiento. La dosis y duración del esquema está sujeto a la gravedad del paciente. Adicionalmente se han utilizado inmunosupresores (ciclosporina o ciclofosfamida)<sup>(10,17)</sup> como ahorradores de esteroides y para el control de la enfermedad; se notifica también la utilización de infusiones de inmunoglobulina intravenosa, globulina antitimocito<sup>(18)</sup> o plasmaféresis para remoción de citocinas proinflamatorias.

En última instancia, ante la falla terapéutica y la no respuesta del cuadro clínico, o la presencia de complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente, puede utilizarse terapia biológica. El objetivo del empleo de estos fármacos es controlar las manifestaciones sistémicas y articulares y suele usarse con mayor frecuencia fármacos con acción anti-IL-1 (anakinra) o anti-IL-6, tocilizumab.<sup>(19)</sup> Sin embargo, existen reportes de SAM que se desarrollan durante el tratamiento con inhibidores del TNF, IL-1 o IL-6, inducidos por infecciones, recaídas de la enfermedad de base o suspensión abrupta de los medicamentos,<sup>(20,21,22)</sup> lo cual constituye un elemento a tener presente durante el curso de la enfermedad y su tratamiento.

En esta paciente fue necesario no solo el uso de la prednisona oral a altas dosis; sino también dos ciclos de metilprednisolona y, aunque hay bastantes diferencias en la literatura en lo que a las dosis administradas se refiere, el esquema terapéutico se ajustó a las dosis más empleadas en la mayoría de los reportes. Se consideró un caso corticorresistente y grave por la escasa respuesta clínica y de laboratorio y se asoció ciclosporina inicialmente.



En casos refractarios se ha comunicado respuesta a la administración de inmunoglobulinas intravenosas, etopósido y ciclosporina.<sup>(19,22)</sup> Solo se logró el control del episodio con la combinación de metotrexato y rituximab a las dosis antes expuestas.

Un elemento para destacar es que la paciente siempre mantuvo un alto nivel de actividad de la enfermedad por clinimetría. No hubo respuesta a la ciclosporina ni al etopósido como primer esquema de tratamiento contra el SAM. Este comportamiento es similar al reportado por Ruiz<sup>(16)</sup> quien describe un caso con AIJ y SAM al inicio de la enfermedad con ninguna respuesta a los esteroides, ciclosporina, inmunoglobulina y plasmaféresis. Sin embargo, con buena respuesta al tocilizumab.

En el caso que se presenta fue necesario el uso de agente biológicos, en este caso rituximab. Esta conducta, a pesar de ser descrita en otras investigaciones,<sup>(16)</sup> es similar a la adoptada por Andrés,<sup>(8)</sup> que también utilizó este fármaco en un paciente de 13 años con diagnóstico de AIJS que llevaba 10 meses asintomático y que en el proceso superagudo inflamatorio sistémico por SAM respondió satisfactoriamente a la ciclosporina y los esteroides.

En opinión del equipo de investigación el nivel de actividad y la medicación previa recibida pueden influir en el desenlace satisfactorio o fatal de estos pacientes. Existen pocos reportes en la literatura sobre el uso del rituximab en el SAM, Sterba<sup>(11)</sup> describe 4 pacientes adultos con AR y SAM de los cuales solo dos sobrevivieron; uno de ellos recibió tratamiento con rituximab con muy buenos resultados. En otro reporte, Egües<sup>(2)</sup> describe 13 pacientes con SAM asociado a enfermedades autoinmunes, en dos de ellos se impuso tratamiento con rituximab, pues presentaban linfoma como enfermedad de base; ambos sobrevivieron al episodio.

## Conclusiones

Ante un paciente con enfermedad de Still y agravamiento de su condición clínica siempre se debe sospechar una sepsis, una reacción a los fármacos empleados o una exacerbación de la AIJS, aunque cualquiera de estas situaciones puede confundir o conducir a un SAM. El rituximab fue una excelente opción terapéutica como agente biológico en un caso refractario a los tratamientos habituales.

## Referencias bibliográficas

1. Athreya BH. Is macrophage activation syndrome a new entity? Clin Exp Rheumatology. 2002 [Acceso 05/06/2020];20(2):121-3. PubMed PMID: 12051388. Disponible en:

[https://scholar.google.es/scholar?q=Is+macrophage+activation+syndrome+a+new+entity%3F+&hl=es&as\\_sdt=0,5](https://scholar.google.es/scholar?q=Is+macrophage+activation+syndrome+a+new+entity%3F+&hl=es&as_sdt=0,5)

2. Egües Dubuc C, Aldasoro Cáceres V, Uriarte Ecenarro M, Errazquin Aguirre N, Hernando Rubio I, Meneses Villalba CF, *et al.* Síndrome de activación macrofágica secundario a enfermedades autoinmunes, hematológicas, infecciosas y oncológicas. Serie de 13 casos clínicos y una revisión bibliográfica. *Reumatología Clínica*. 2015 [Acceso 05/06/2020];11(3):139-43 Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X1400134X>

3. García Consuegra Molina J, Merino Muñoz R, de Inocencio Arocena J. Síndrome de activación macrofágica y artritis idiopática juvenil. Resultados de un estudio multicéntrico. *Anales de Pediatría*. 2008 [Acceso 05/06/2020];68(2):110-116. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1695403308749002>

4. Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *Br J Haematol*. 2013 [Acceso 05/06/2020];161(5):609-22. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.12293>

5. Schulert GS, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 [Acceso 06/06/2020];28(2):277-92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694214000199>

6. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine directed therapies. *Annu Rev Med*. 2015 [Acceso 06/06/2020];66:145-59. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-med-061813-012806>

7. Bracaglia C, Prencipe G, de Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatric Rheumatology*. 2017 [Acceso 11/06/2020];15(1):5. Disponible en: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-016-0130-4>

8. Andrés M, López Gómez JM. Síndrome de activación macrofágica en paciente con enfermedad de Still. *Rev Sociedad Val Reuma*. 2008 [Acceso 05/06/2020];2(5):41-3. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3122120>

9. Torres Jiménez A. Síndrome de activación de macrófago como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico severo de inicio juvenil. Respuesta favorable a ciclofosfamida. *Reumatol Clin*. 2014 [Acceso 05/06/2020];10(5):331-5. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X13001836>

10. Stephan JL, Kone Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 [Acceso 07/06/2020];40(11):1285-92. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/40/11/1285/1784069?login=true>
11. Sterba G, Sterba Y, Iglesias AG. Síndrome de activación macrofágica en adultos. *Rev Colombiana Reumatol*. 2016 [Acceso 04/06/2020];23(2):137-43. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0121812315001243>
12. Martini AF, Cron RQ. Criterios de clasificación del SAM en la AIJs. Modificado de Ravelli A, Davi S, Minoia. Macrophage Activation Syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 29(5):927-41. **AÑO**
13. Henter JI. Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 [Acceso 10/06/2020];48:124-31. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/psc.21039>
14. Kumakura S. Hemophagocytic syndrome. *Intern Med Apr*. 2005 [Acceso 09/06/2020];44(4):278-80. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/44/4/44\\_4\\_278/article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/44/4/44_4_278/article/-char/ja/)
15. Ravelli A, Magni Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, *et al*. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005 [Acceso 05/06/2020];146(1):598-604 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347604011680>
16. Ruiz O, Gallón C, González T. Síndrome de activación macrofágica como complicación de una artritis idiopática juvenil de tipo sistémico: Reporte de un caso. *Cienc Innov Salud*. 2017 [Acceso 11/06/2020];4(2):1-5. Disponible en: <https://revistas.unisimon.edu.co/index.php/innovacionsalud/article/download/2630/3310>
17. Wallace CA, Sherry DD. Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum*. 2019 [Acceso 09/06/2020];40(10):1852-55. PubMed PMID: 9336421. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780401019>
18. Coca A, Bundy KW, Marston B, Huggins J, Looney RJ. Macrophage activation syndrome: serological markers and treatment with antithymocyte globulin. *Clinical Immunology*. 2009 [Acceso 07/06/2020];132(1):10-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521661609000485>

19. Remesal Camba A, Merino Muñoz R. Síndrome de activación del macrófago. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014 [Acceso 03/06/2020];1:49-56. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/06\\_sd\\_activacion\\_macrofago.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/06_sd_activacion_macrofago.pdf)
20. Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood.* 2015 [Acceso 05/06/2020];125(9):2908-14. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/125/19/2908/34267/How-I-treat-hemophagocytic-lymphohistiocytosis-in>
21. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2013 [Acceso 05/06/2020];39:751-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2013.05.004>
22. Conde LF, Aedo K, Miraval P, Niño de Guzmán T. Síndrome de activación macrofágica: experiencia sobre el cuestionado papel del etopósido. *Reumatología Clínica.* 2017 [Acceso 05/06/2020];13(4):239-40. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3122120>

### **Conflictos de intereses**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### **Contribución de los autores**

Santa Yarelis Gómez Conde: Diseñó recopiló, procesó e interpretó la información científica, participó en el procesamiento de la información y en la escritura científica del artículo.

Reynaldo Carrión Mendoza: Recopiló, procesó e interpretó la información científica, participó en el procesamiento de la información.

Laydenis María del Toro Ravelo: Recopiló, procesó e interpretó la información científica, participó en el procesamiento de la información y en la escritura científica del artículo.

Daniel Chia Proenza: Recopiló, procesó e interpretó la información científica, participó en el procesamiento de la información y en la escritura científica del artículo.