

Recomendaciones para la anestesia de pacientes con **Síndrome de activación macrofágica**

Nombre de la enfermedad: Síndrome de activación macrofágica

CIE 10: D76.2

Sinónimos: Linfohistiocitosis hemofagocítica, síndrome hemofagocítico reactivo, síndrome hemofagocítico

Resumen de la enfermedad: El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una complicación potencialmente mortal de enfermedades reumáticas, que por razones desconocidas ocurre mucho más frecuentemente en individuos con artritis juvenil idiopática de inicio sistémico (AIJS) y con enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESA) y lupus eritematoso sistémico (LES). El síndrome de activación macrofágica se caracteriza por pancitopenia, insuficiencia hepática, coagulopatía y síntomas neurológicos. Se cree que es causado por la activación y proliferación descontrolada de linfocitos T y macrófagos bien diferenciados, llevando a una hemofagocitosis diseminada y sobreproducción de citocinas.

La incidencia del SAM es desconocida y hay un amplio espectro de manifestaciones clínicas, y episodios que pueden pasar desapercibidos. Se caracteriza por fiebre mantenida, hiperferritinemia, pancitopenia, coagulopatía fibrinolítica y disfunción hepática.

Diagnóstico: Un paciente con AIJS o sospecha de AIJS con fiebre y niveles séricos de ferritina > 684 ng/ml con cualquiera de los siguientes criterios de SAM: recuento plaquetario < 181 x 10⁹/L, aspartato aminotransferasa > 48 U/L, concentración de triglicéridos > 156 mg/dL o niveles de fibrinógeno < 360 mg/dL.

En la histopatología, alta actividad hemofagocítica (englobado de células sanguíneas) apreciable en médula ósea, hígado y bazo, con tinción para CD 163 (histiocito) positiva.

Hallazgos recientes en la linfohistiocitosis hemofagocítica, una enfermedad que es clínicamente similar al SAM, señalan el posible rol patogénico de un defecto en la función de la perforina, una proteína involucrada en los procesos citolíticos y de control de la proliferación de linfocitos. Se propone la actividad citolítica de los linfocitos como hipótesis de su fisiopatología. Hay un ambiente de citocinas proinflamatorias junto con la incapacidad de las células NK (natural killer) y linfocitos T citolíticos CD8 para lisar células infectadas. Esto da como resultado una tormenta de citocinas, que provoca la activación de macrófagos (hemofagocitosis) y fallo multiorgánico.

El SAM primario es la manifestación más típica de enfermedades raras hereditarias autosómicas recesivas debidas a varios defectos genéticos implicados en la citotoxicidad mediada por gránulos, muerte de células infectadas y terminación de respuestas inmunológicas. Se ha demostrado que mutaciones del gen de la perforina (PRF-1,10q21) puede explicar el 20-40% de las formas primarias de SAM.

Las formas secundarias o adquiridas del SAM pueden aparecer en cualquier momento durante la enfermedad primaria y ocasionalmente podría ser la primera forma de presentación. En los casos de SAM adquirido no se identifica una deficiencia inmunológica subyacente. Las formas adquiridas de SAM son más frecuentes en niños con artritis idiopática juvenil de inicio sistémico: algunos autores sugieren una tasa de asociación de 5-10%, y se cree que el SAM contribuye significativamente a la tasa de mortalidad en esta categoría de artritis idiopática juvenil.

Tanto las formas primarias como adquiridas del SAM pueden ser desencadenadas por infecciones por virus, bacterias, hongos, infestaciones parasitarias o administración de fármacos específicos. El SAM puede complicar varias afecciones inflamatorias, neoplasias, inmunodeficiencias primarias y patologías infecciosas.

Aunque las características clínicas del SAM han sido bien documentadas, el diagnóstico temprano puede ser difícil. La medición del nivel de ferritina sérica puede ayudar en el diagnóstico y puede ser un indicador útil de la actividad de la enfermedad, la respuesta a la terapia y el pronóstico. El reconocimiento de que el SAM pertenece a los síndromes hemofagocíticos secundarios o reactivos ha llevado a la propuesta de renombrarlo de acuerdo con la clasificación contemporánea de trastornos histiocíticos.

El principal desafío para el tratamiento de pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es realizar un diagnóstico oportuno. También es fundamental buscar y tratar los desencadenantes subyacentes de HL e instituir tratamiento antimicrobiano específico.

Aunque la HLH parece ser una enfermedad de activación inmune excesiva, la forma ideal de terapia inmunosupresora / antiinflamatoria se desconoce. Aunque responde parcialmente a los corticosteroides y responde claramente a la terapia con etopósido o anti-células T (ATG o alemtuzumab), la HLH sigue siendo difícil de tratar. Generalmente, se recomienda el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) en el caso de HLH familiar documentada, enfermedad recurrente o progresiva a pesar de la terapia intensiva y cuando afecta al sistema nervioso central.

Medicina en elaboración



Quizás haya nuevos conocimientos

Cada paciente es único

Quizá el diagnóstico sea erróneo



Puede encontrar más información sobre la enfermedad, centros de referencia y asociaciones de pacientes en Orphanet: www.orpha.net

Cirugía típica

Aspirado de médula ósea, colocación de catéter venoso central de largo plazo, colocación de drenaje pleural, colocación de drenaje abdominal, biopsia hepática.

Estos niños rara vez se requieren otras cirugías incidentales aparte de la enfermedad o para el diagnóstico.

Tipo de anestesia

No existe una recomendación definitiva para preferir anestesia general o regional. El SAM comienza a menudo con un recuento de plaquetas muy bajo y una coagulación alterada debido a insuficiencia hepática. Para realizar una anestesia segura, se debe realizar anestesia regional previa estricta evaluación de los parámetros de coagulación.

Las principales preocupaciones en los pacientes con SAM son su riesgo de brote perioperatorio y, por lo tanto, la evitación de factores desencadenantes. El papel de los fármacos anestésicos como factor desencadenante de SAM no ha sido comunicado en la literatura. Hay que recordar que debido a la naturaleza potencialmente mortal de la afección, solo se recomienda realizar cirugía y anestesia de urgencia en pacientes con SAM. Los procedimientos electivos deben retrasarse hasta que se logre la estabilización del paciente.

En AIJS, el SAM es una complicación potencialmente mortal y representa una proporción significativa de la morbilidad y mortalidad (8-22%). Se desencadena por infecciones virales, fármacos (AINEs, agentes modificadores de la enfermedad como sales de oro, sulfasalazina y penicilamina) y estresores externos como la exposición al frío.

Se recomienda evitar los anestésicos liberadores de histamina, como la morfina y el atracurio.

Varios factores desencadenantes (AINEs, fármacos que liberan histamina y el frío) que pueden provocar SAM deben evitarse en el período perioperatorio. Se deben programar los procedimientos electivos durante la fase de remisión de la enfermedad.

Procedimientos diagnósticos adicionales necesarios (preoperatorios)

Se recomiendan evaluaciones e investigaciones preanestésicas de rutina, además de las pruebas específicas por sistemas.

Pruebas de función cardíaca como electrocardiografía y ecocardiografía.

Análisis de sangre, perfil de coagulación, nivel de lactato en sangre, pruebas de función renal con electrolitos plasmáticos y pruebas de función hepática.

El nivel de BNP en sangre es útil para controlar la insuficiencia cardíaca.

Radiografía de tórax, ecografía pulmonar y análisis de gases en sangre para evaluar atelectasias, derrame pleural y relación PaO₂ / FiO₂, respectivamente.

Es posible que se requiera una interconsulta con reumatólogo, cardiólogo o neurólogo en el período perioperatorio para la optimización de las anomalías sistémicas, lo que se decidirá según el caso.

Preparación específica para tratamiento de la vía aérea

No se ha comunicado dificultad en el manejo de la vía aérea en la literatura. Sin embargo, el carro de vía aérea difícil y la experiencia en su manejo deben estar fácilmente disponibles, ya que la enfermedad reumatológica preexistente puede afectar los cartílagos laríngeos y la columna cervical.

Preparación específica para transfusión o administración de productos sanguíneos

Garantizar la disponibilidad de plasma fresco congelado, plaquetas, crioprecipitado y hematíes concentrados dependiendo de los requisitos quirúrgicos, la extensión de la disfunción hepática y otras anomalías hematológicas. Puede ser necesario el ácido tranexámico y factores de coagulación.

Preparación específica para anticoagulación

No hay evidencia que respalde la necesidad de un anticoagulante en particular. Pero la movilidad reducida en la presentación clínica grave puede sugerir un mayor riesgo de trombosis. Se requiere profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) durante el período perioperatorio, especialmente en cirugías mayores.

Precauciones especiales para la colocación, transporte o movilización

No hay literatura publicada sobre precauciones específicas para el posicionamiento y transporte. Pero se debe extremar la precaución en vista de la afección reumatoide preexistente en huesos y articulaciones. Se recomienda almohadillar adecuadamente todas las prominencias óseas durante el posicionamiento para la cirugía para minimizar neuropatías.

Probable interacción entre los agentes anestésicos y medicación crónica que toma el paciente

Ninguna comunicada.

Procedimientos anestésicos

Por lo general, se recomienda una anestesia general balanceada con ventilación controlada. En caso de presentar insuficiencia cardíaca y/o derrame pericárdico, evitar el óxido nítrico por su efecto cardiodepresor.

Por lo general, se requiere apoyo con fármacos inotrópicos para la estabilización hemodinámica.

Se han utilizado opiáceos, propofol y anestésicos locales sin ninguna complicación. Los pacientes pueden requerir una dosis más baja de propofol u opiáceos. El etomidato puede ser particularmente útil para la estabilidad hemodinámica en casos críticos.

Se recomiendan fármacos dependientes de la reacción de Hoffman como remifentanilo y cis-atracurio para facilitar el metabolismo y la eliminación de los fármacos. Evitar los agentes liberadores de histamina.

Se recomienda la ventilación mecánica o la ventilación no invasiva para limitar el desarrollo de atelectasias.

Para el manejo del dolor, los bloqueos nerviosos guiados por ultrasonidos se pueden realizar por expertos, después de descartar o corregir una coagulopatía.

Monitorización especial o adicional

Monitorizar la temperatura corporal para evitar la hipertermia y el aumento de la demanda de oxígeno.

Monitorización neuromuscular con estimulador de nervios periféricos y meticuloso registro del balance de líquidos.

Dado que el SAM es potencialmente mortal, se recomienda la canulación arterial para la monitorización de la presión arterial y gasometrías arteriales seriadas, junto con la colocación de una vía venosa central (con ecografía) para medición de la presión central. En caso de insuficiencia cardíaca, la ecocardiografía transesofágica y catéter para medición continua de saturación venosa mixta (SvO₂) son muy útiles.

Posibles complicaciones

Dado que los pacientes con SAM tienen riesgo de insuficiencia cardíaca, respiratoria y renal aguda, necesitan ingreso postoperatorio a la unidad de cuidados intensivos para vigilancia y monitorización. Deben realizarse medidas de soporte para prevenir el síndrome de insuficiencia orgánica múltiple.

Los sedantes (benzodiazepinas) pueden empeorar la insuficiencia respiratoria y, por lo tanto, deben ser utilizados con moderación.

Cuidados postoperatorios

El grado de seguimiento postoperatorio depende del procedimiento quirúrgico y del estado preoperatorio del paciente. Los cuidados intensivos son obligatorios. La monitorización invasiva debe ser continua junto con gasometrías arteriales seriadas y perfil de coagulación, que se realizará en la UCI.

Información sobre situaciones de emergencia/diagnóstico diferencial a causa de la enfermedad (como herramienta para distinguir entre un efecto adverso del procedimiento anestésico y una manifestación propia de la enfermedad)

Aunque no se ha informado hasta ahora, el SAM puede provocar disfunción multiorgánica, coagulopatía, insuficiencia renal aguda, y un curso con empeoramiento impredecible, que

puede ser exacerbado por el estrés de la cirugía y anestesia. La recuperación puede ser lenta con un periodo de ventilación postoperatorio y estancia en UCI prolongados.

Anestesia ambulatoria

No comunicada. En general no se puede recomendar la cirugía ambulatoria en pacientes críticos con SAM.

Anestesia obstétrica

No hay casos comunicados de anestesia obstétrica en pacientes con SAM. Se recomienda interconsulta precoz al obstetra/neonatólogo junto con el manejo rutinario del SAM.

Referencias bibliográficas y enlaces de internet

1. Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *Br J Haematol* 2013;161:609–262. DOI: 10.1111/bjh.12293. Epub 2013 Apr 12
2. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041–1452. DOI: 10.1182/blood-2011-03-278127
3. Grom AA. Natural killer cell dysfunction: a common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum* 2004;50:689–698
4. Stephan JI, Zeller J, Hubert P, Herbelin C, Dayer JM, Prieur AM. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:451–456
5. Athreya BH. Is macrophage activation syndrome a new entity? *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:121–123
6. Ramanan AV, Baildam EM. Macrophage activation syndrome is hemophagocytic lymphohistiocytosis: need for the right terminology. *J Rheumatol* 2002;29:1105
7. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome – what's in a name!. *J Rheumatol* 2003;30:2513–2516
8. Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997;66:135–151
9. Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004;124:4–14
10. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001;85:421–26
11. Henter J, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:157–174
12. Tsuda H. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol* 1997;65:215–226
13. Emmenegger U, Schaer D, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005;135:299–314
14. Fishman D. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601–608
15. Ravelli A, Caria MC, Buratti S, Malattia C, Temporini F, Martina A. Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:865–867
16. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:401–403
17. Tsan MF, Mehlman DJ, Green RS, Bell WR. Dilantin, agranulocytosis and phagocytic marrow histiocytosis. *Ann Intern Med* 1976;84:710–711
18. Goulet O, Girot R, Maier-Redelsperger M, Bougle D, Virelizier JL, Ricour C. Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsions in children. *JPEN* 1986;10:284–288
19. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:548–552
20. 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* 2001;40:1285–1292
21. Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *Autoimmunity Rev* 2004;3:69–75

22. Grom AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:587–590
23. Kogawa K, Lee SM, Villanueva J, Marmer D, Sumegi J, Filipovich AH. Perforin expression in
24. cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. *Blood* 2002;99:61–66
25. Villanueva J, Lee S, Giannini E, et al. Natural killer cell dysfunction is a distinguish feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R30–R37
26. Stepp SE, Mathew PA, Bennett M, De Saint Basile G, Kumar V. Perforin: more than just an effector molecule. *Immunol Today* 2000;21:254–256 www.orphananesthesia.eu 7
27. Wulfraat NM, Rijkers GT, Elst E, et al. Reduced perforin expression in systemic juvenile rheumatoid arthritis is restored by autologous stem-cell transplantation. *Rheumatology* 2003;42:375–379
28. Grom AA, Villanueva J, Lee S, Goldmuntz E, Passo MH, Filipovich A. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr* 2003;142:292–296
29. Silverman ED, Miller JJ, Bernstein B, Shafai T. Consumption coagulopathy associated with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1983;103:872–876
30. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996;129:750–754
31. Prahalad S, Bove K, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 2001;28:2120–2124
32. Henter JI, Elinder G, Ost A. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991;18:29–33
33. Emmenegger U, Reimers A, Frey U, et al. Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly* 2002;132:230–236
34. Pelkonen P, Swanljung D, Siimes A. Ferritinemia as an indicator of systemic disease activity in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:64–68
35. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005;146:598–604
36. Henter JI, Arico M, Egeler M, et al. HLH 94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:342–347
37. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:2367–2373
38. Seidel MG, Kastner U, Minkow M, Gadner H. IVIG treatment of adenovirus infection associated macrophage activation syndrome in a two years old boy: case report and review of literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:445–451
39. Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44:259–272
40. Stephan JL, Donadieu J, Ledest F, Blanche S, Griscelli C, Fischer A. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids and cyclosporine A. *Blood* 1993;82:2319–2323
41. Matsumoto Y, Naniwa D, Banno S, Sugiura Y. The efficacy of therapeutic plasmapheresis for the treatment of fatal hemophagocytic syndrome: two case reports. *Ther Apher* 1998;2:300–304

42. Szyper-Kravitz M. The Hemophagocytic Syndrome/Macrophage Activation Syndrome: A Final Common Pathway of a Cytokine Storm. IMAJ, Oct 2009
43. Leticia Castillo, MD, Joseph Carcillo, MD. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:387–392

Fecha de la última modificación: **Abril 2021**

Estas recomendaciones han sido preparadas por:

Autores

Emanuele Rossetti, Anestesiólogo, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS Roma, Italia
emanuele.rossetti@opbg.net

Autores Update 2021

Rakesh Garg, Anestesiólogo, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India
drrgarg@hotmail.com

Uma Hariharan, Anestesiólogo, Dr Ram Manohar Lohia Hospital and Post Graduate Institute of Medical Education & Research, CHS, New Delhi, India

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declaran que no tienen intereses económicos ni competitivos que declarar. Esta recomendación no ha recibido financiación.

Estas recomendaciones han sido revisadas por:

Revisores

Rakesh Garg, Anestesiólogo, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India
drrgarg@hotmail.com

Antonio Cascio, Infectólogo, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino", University of Messina, Italia
acascio@unime.it

Revisor 2021

Tino Münster, Anestesiólogo, Department of anaesthesiology and intensive care medicine, Hospital Barmherzige Brüder, Regensburg, Alemania
Tino.Muenster@barmherzige-regensburg.de

Declaración. Los revisores no tienen conflicto de intereses económico o competitivo que declarar.

La recomendación ha sido traducida al español por:

Traductor:

Pablo Troncoso, Anestesiólogo. Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid, España. Miembro del Grupo de Trabajo "Enfermedades Raras y Anestesia" de la Sección Pediátrica de la SEDAR
ptroncom@gmail.com

Declaración de conflicto de intereses. El traductor no tiene conflicto de intereses económicos o competitivos que declarar.