

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Suplemento 1 – Marzo 2020

S U P L E M E N T O

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Javier E. Rosa

EDITORES DE ÁREA

Carlos M. Boccia
Sergio M. Daniele
Oscar R. De Cristóforo
María Martha Katsicas
Gabriel Magariños
Alejandro Nitsche
Daniel Piñeiro
Ariel Schlaen

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

Alberto Allievi
Antonio Catalán Pellet
Gustavo Citera
Horacio di Fonzo
Kumiko Eiguchi
Ricardo Galimberti
José A. Maldonado Cocco
Pablo Mannucci Walter
Marcelo Melero
Carlos Mosca
Gustavo Nasswetter
Domingo Palmero
Juan E. Perea
Eduardo A. Rodríguez
Enrique R. Soriano

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado



1. Prólogo e Introducciones

ARTRITIS REUMATOIDEA

4. Artritis reumatoidea: complejidad clínica y terapéutica Juan José Scali.

Vol 1 – Núm 1
Dic 2016 – Pág.:1-13.

VASCULITIS. PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH

15. Evaluación de factores predictores de nefropatía en pacientes pediátricos con diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch Jessica Trigüy, Ana L. Tolín, Sonia Peña, Ángela Gallardo, Mónica Kiper, Federico Nanfaro.

Vol 1 – Núm 1
Dic 2016 – Pág.:13-18.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

21. Miopatías inflamatorias idiopáticas Alfredo S. Arturi, María P. Girard Bosch, Carolina Costi, Amelia Granel.

Vol 2 – Núm 2
May 2017 – Pág.:1-13.

VASCULITIS

34. Enfermedad de Kawasaki: revisión clínica de una serie de 52 pacientes. Factores de riesgo para aneurisma coronario Cristina Battagliotti.

Vol 2 – Núm 2
May 2017 – Pág.:14-19.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

40. Manifestaciones extrahepáticas en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C Soledad Retamozo, Pilar Brito-Zerón, Alejandro Alvarellos, Francisco Caeiro, Domingo Balderramo, Eduardo Cuestas, Manuel Ramos-Casals, Verónica Saurit.

Vol 2 – Núm 3
Ago 2017 – Pág.:33-48

PSORIASIS

56. Psoriasis, inflamación sistémica, disfunción endotelial y riesgo cardiovascular Gabriel Magariños.

Vol 2 – Núm 4
Nov. 2017 – Pág.:65-71.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

63. Enfermedades autoinmunes sistémicas: urgencias y emergencias clínicas Alfredo S. Arturi.

Vol 3 – Núm 3
Oct 2018 - Pág.:58-65

Comité de Redacción

Directores

Alfredo S. Arturi

Doctor en Medicina (UNLP).
Especialista Consultor en Reumatología.
Profesor de Reumatología (UNLP).
Maestro de la Reumatología Argentina SAR.

Juan José Scali

Médico Reumatólogo / Osteólogo.
Maestro de la Reumatología Argentina.
Ex Jefe Unidad de Reumatología del H. G. A. C. G. Durand.
Codirector del Curso Superior
de Especialización de Reumatología.
SAR-UBA. Facultad de Medicina de Buenos Aires.

Secretario de Redacción

Javier E. Rosa

Médico de Planta y Subjefe de la Sección Reumatología,
Servicio de Clínica Médica. Médico Sección Diagnóstico por
Imágenes, Ecografía músculo-esquelética en enfermeda-
des reumáticas. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina
de Reumatología (SAR) y del Comité Científico.

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Editores de Área

Inmunocardiología

Daniel Piñero – Editor

Profesor de Medicina. Universidad de
Buenos Aires (UBA), Argentina.
Chair, Assembly of International Governors,
American College of Cardiology

Secretaría de Redacción

Nicolás Gutiérrez de la Cárcova
Hospital de Clínicas José de San Martín

Inmunodermatología

Gabriel Magariños – Editor

Profesor Asociado de Dermatología
Universidad del Salvador.
Dermatólogo a cargo del Área de Ensayos Clínicos
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria.
Dermatopatólogo del Hospital
Británico de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Carolina Meaggia

Médica dermatóloga
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria
Becaria adjunta en Psoriasis
Hospital de Infecciosas F. J. Muñoz

Geraldina Rodríguez Ravello

Hospital Prof. Alejandro Posadas.
El Palomar. Pcia. de Buenos Aires.
Hospital San Juan de Dios.
Ramos Mejía. Pcia. de Buenos Aires.

Giselle Eleonora Vázquez

Médica dermatóloga
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

María M. Katsicas – Editora

Médica Reumatóloga
Hospital de Pediatría SAMIC
Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan.

Secretaría de Redacción

Ana Laura Tolin

Servicio de Inmunología.
Hospital Dr. Humberto Notti, Mendoza.

Alejandra Lampugnani

Departamento de Inmunología.
Hospital Dr. Guillermo Rawson, San Juan.

Alejandro Nitsche – Editor

Jefe de Reumatología.
Hospital Alemán de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Cristina Amitrano

Médica Especialista en Reumatología/Medicina
Interna/Medicina Legal. Staff Hospital Alemán de
Buenos Aires.

María Josefina Molina

Médica Especialista en Reumatología.
Clínica A.M.E.B.P.B.A.

Inmunoneumonología

Carlos M. Boccia – Editor

Especialista Universitario en Neumonología
Ex-subdirector de la Carrera de Médicos
Especialistas en Neumonología.
Facultad de Medicina. UBA.
Presidente de la Sociedad Argentina
de Neumonología - AMA.

Secretaría de Redacción

Liliana Castro Zorrilla

Médica Inmunóloga Clínica. Neumóloga. UBA.
Jefa Departamento Inmunología
Instituto de Tisioneumonología
Prof. Dr. Raúl Vaccarezza.
Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñoz.
Docente Adscripta Neumonología.
Facultad de Medicina. UBA.

Rubén Darío Paz

Médico Especialista en Pediatría, Alergia e Inmunología.
Subdirector de la carrera de Especialista
en Alergia e Inmunología.
AAIBA Ministerio de Salud de la Nación.
Secretario General de Asociación de Asma Alergia e
Inmunología Buenos Aires (AAIBA).

Inmunooftalmología

Ariel Schlaen – Editor

Médico Oftalmólogo
Subjefe de la Sección de Uveítis.
Hospital de Clínicas José de San Martín.
Jefe de la Sección de Uveítis.
Hospital Universitario Austral.

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

Médica Oftalmóloga.
Médica de planta de la Sección de Uveítis.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

Soledad Ormaechea

Médica Oftalmóloga.
Hospital Universitario Austral.
Hospital de Clínicas José de San Martín.
Fellowship de Uveítis en el
Hospital de Clínicas José de San Martín.

Inmunooncología

Sergio M. Daniele – Editor

Médico Especialista en Oncología. UBA.
Jefe de Sala de Clínica Oncológica
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo (UBA).
Coordinador de la Especialidad de Oncología.
Clínica Breast. La Plata.

Oscar R. De Cristóforo – Editor

Dóctor en Medicina (UBA).
Médico Especialista en Oncología.
Docente Autorizado Facultad de Medicina. UBA.
Jefe de Departamento Instituto de Oncología
Ángel H. Roffo (UBA).

Secretaría de Redacción

Ana Laura Carlini

Médica Oncóloga
Hospital Italiano de La Plata
Clínica Breast. La Plata.
Ayudante diplomada.
Cátedra Medicina Interna F. UNLP.

Ezequiel Pérez

Médico Oncólogo Clínico.
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo
Universidad de Buenos Aires.

Javier Serer Ripoll

Jefe de Residentes Clínica Oncológica
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo
Universidad de Buenos Aires.

Comité Asesor Editorial

Antonio Catalán Pellet. Especialista en Clínica Médica, Reumatología y Medicina Legal. Jefe del Departamento de Medicina H.G.A. Bernardino Rivadavia. Director de la Carrera de la Especialidad en Reumatología-SAR. Profesor de Reumatología Pre-Grado Universidad del Salvador. Posgrado: Uba, Universidad del Salvador y UCA.

Gustavo Citera. Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, CABA

Horacio di Fonzo. Profesor Regular Adjunto de Medicina. UBA. Profesor Adjunto a cargo de la 1era Cátedra de Medicina. Hospital de Clínicas. José de San Martín. UBA. Jefe de División. Departamento de Medicina. Hospital de Clínicas José de San Martín. UBA. Director de la Carrera de Especialista en Medicina Interna. Hospital de Clínicas. UBA

Kumiko Eiguchi. Médica Inmunóloga. Profesora Consulta de Bioquímica e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador.

Ricardo Galimberti. Profesor Titular de Dermatología. UBA. Ex Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

José A. Maldonado Cocco. Doctor en Medicina. Profesor Consulta de Reumatología.

Pablo Mannucci Walter. Especialista en Inmunología y Reumatología. Médico de planta del Servicio de Infectología, Inmunología y Epidemiología del Hospital Alemán. Director Médico del Centro Médico Aprillus. Vocal titular de la Sociedad Argentina de Alergia e Inmunología.

Marcelo Melero. Doctor en Medicina. Profesor Consulto Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Carlos Mosca. Médico Consulto Honorario. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Adjunto Consulto de Neumonología. UBA.

Gustavo Nasswetter. Director de la carrera de Medicina Especialista en Reumatología. Facultad de Medicina. UBA.

Domingo Palermo. Jefe División Neumotisiología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz.

Profesor Titular Neumonología UBA y USAL

Juan E. Perea. Doctor de la UBA. Profesor Consulto Titular de Medicina. Facultad de Medicina. UBA.

Eduardo A. Rodríguez. Doctor en Medicina. Jefe de Dermatología del H.G.A. Dr. Juan A. Fernández. Profesor titular de Dermatología USAL-UCES.

Enrique R. Soriano. Jefe Sección Reumatología. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Comité Asesor Científico Local

Alberto Allievi. Profesor Emérito de Medicina. Universidad del Salvador. Director Curso de Enfermedades Autoinmunes. SAR

María T. Apaz. Servicio de Reumatología. Clínica Reina Fabiola. Univ. Católica de Córdoba. Córdoba.

Cristina Battagliotti. Reumatóloga. Jefa de Reumatología del Hosp. de Niños Dr. Orlando Alassia. Santa Fe.

Verónica Bellomio. Reumatóloga. Hosp. Ángel C. Padilla. Tucumán.

Eleonora Bresan. División de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín

Emilio Buschiazzo. Médico de Planta Reumatología. Hosp. Sr. del Milagro. Salta.

Gustavo Casado. Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Militar Central. Director de la Carrera de Especialista en Reumatología. Facultad de Medicina. UBA. CABA.

Luciana Casalla. Reumatóloga. Hosp. Nacional A. Posadas. El Palomar. Buenos Aires.

Santiago Catalán Pellet. Reumatólogo. Hosp. Municipal Rubén Miravalles. Lincoln.

Federico Ceccato Garay. Reumatólogo. Centro Médico Sur. Esperanza. Santa Fe.

María A. Cusa. Reumatóloga. Instituto Reumatológico Integral. San Fernando. Buenos Aires.

Diana Dubinky. Subjefa de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín. Coordinadora del Servicio de Reumatología. Sanatorio Güemes. CABA.

Graciela Espada. Jefa del Servicio de Reumatología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. CABA.

Mercedes García. Jefa de Servicio de Reumatología del HIGA San Martín de La Plata. La Plata.

Ricardo Galimberti. Profesor Titular de Dermatología de la Universidad de Buenos Aires y ex Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Rodrigo García Salinas. Coordinador de Reumatología. Hospital Italiano de La Plata.

Paula Girard Bosch. Médica Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

Amelia Granel. Reumatóloga. Unidad de Psoriasis y Artritis Psoriásica. Unidad de Transición de Reumatología Pediátrica a Adultos de la Pcia. de Buenos Aires. Hosp. San Roque. Gonnet.

Julio Hofman. Maestro de la Reumatología Argentina. Docente de la Carrera Médicos Especialistas en Reumatología. UBA. Ex jefe del Servicio de Reumatología HIGA San Martín. CABA.

Margarita Landi. Reumatóloga. Instituto de Rehabilitación Psico Física y Sanatorio Trinidad. CABA.

Daniela Lobianco. Jefa de Residentes de Cardiología del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Sebastián Magri. Reumatología y Autoinmunidad. Hospital Italiano de La Plata. Cátedra de Patología B. FCM. UNLP

Marta Mamani. Profesora de Medicina. Jefa Servicio Reumatología. H.G.A. Bernardino Rivadavia. CABA.

Victoria Mástire. Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

María J. Molina. Reumatóloga. Hosp. Central de San Isidro Dr. Melchor A. Posse. San Isidro.

Fabiana Montoya. Reumatóloga. H.G.A. J. M. Ramos Mejía. Subdirectora de la Carrera Médico Especialista en Reumatología. UBA. Sede H.G.A. J. M. Ramos Mejía. CABA.

Soledad Retamozo. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Córdoba. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET).

Santiago Ruta. Reumatólogo. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.

Adrián Salas. Instituto Policlínico Gral. San Martín. La Plata.

Verónica Saurit. Reumatóloga. Hospital Privado de Córdoba. Córdoba.

Marina Scolnik. Reumatóloga. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.

Anastasia Secco. Reumatóloga. Servicio Reumatología. H.G.A. Bernardino Rivadavia. CABA.

Fernando Sommerfleck. Reumatólogo. Instituto de Rehabilitación Psicosfísica. CABA.

Comité Asesor Científico Internacional

J.W.J. Bijlsma. Professor of Rheumatology. President-elect of EULAR. Dept of Rheumatology & Clinical Immunology. University Medical Center Utrecht. Utrecht. Netherlands.

Oswaldo Castañeda. Expresidente de SIBOMM y de la Sociedad Peruana de Reumatología. Lima, Perú.

Maurizio Cutolo. Ex Presidente EULAR. Jefe de Departamento de Reumatología. Genova. Italia

Claudio Galarza-Maldonado. Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes. Centro de Lupus. Cuenca Ecuador.

Gladys G. Leon Dorantes. Médica Cirujana especializada en Dermatología. Directora de la Unidad de Investigación Clínica y Epidemiológica del Estado de Guerrero (UICYE) Secretaría de Salud, Guerrero. Vice-presidente de la Fundación Mexicana para la Dermatología (FMD). Presidente del Grupo Mexicano de Estudios de Psoriasis.

Dennis Mc Gonagle. NIHR Leeds Musculoskeletal Biomedical Research Unit. Chapel Allerton Hospital, Leeds. Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine. University of Leeds. UK.

Iain Mc Innes. Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medicine, Veterinary and Life Sciences University of Glasgow. Glasgow. Escocia. UK.

Ricardo Romitii. Departamento de Dermatología do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP). Brasil

Georg Schett. Departamento de Medicina Interna, Reumatología e Inmunología, Universidad de Erlangen-Nuremberg. Erlangen. Alemania.

Shoenfeld Yehuda. Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases. Sheba Medical Center. Tel-Aviv University. Israel.

Moncef Zouali. Inmunólogo, Director of Research Inserm & University Paris Diderot. Sorbone. Paris. Francia.

Autoinmunidad se publica cuatro veces por año en los meses de Abril, Junio, Setiembre y Noviembre. R.N.P.I.: en trámite

De acuerdo a la Resolución 627/2007 MS y demás normas vigentes, se deja expresa constancia que la promoción de medicamentos de venta bajo receta se encuentra exclusivamente dirigida a los profesionales facultados para su prescripción.

Proprietario: Guillermo Prado. Bahía Blanca 1456 - 2°. 1407 CABA. República Argentina. Tel: +54 9 11 3172-2500. autoinmunidad@arkhetypo.com.ar. arkhetypo.com.ar. Impresa en: GS Gráfica SRL. Charlone 958 - 1970 Avellaneda. Pcia. de Buenos Aires

Las opiniones expresadas y las declaraciones efectuadas en los artículos, editoriales u otro material contenido en esta publicación y firmados expresan exclusivamente la opinión de sus autores y no necesariamente la del Consejo Editorial y/o Propietario. No están avaladas por ellos ni constituyen la política oficial del Consejo Editorial ni del Propietario, los que no tienen obligación alguna respecto a las mismas. La publicación de un anuncio en esta revista no implica aprobación, garantía ni promoción del producto publicitado ni de su proveedor por parte del Consejo Editorial ni del Propietario. Ni el Consejo Editorial ni el Propietario asumen responsabilidad alguna por daños y/o perjuicios a personas o propiedades provocados por productos, negligencia o cualquier otro factor, causado por el uso o la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas incluidos en el material aquí publicado. No se deberán llevar a cabo pruebas, tratamientos o procedimientos sugeridos a menos que, a juicio exclusivo e independiente del lector, su utilización sea apropiada y se justifique. Dado los rápidos avances de la ciencia médica, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos, tratamientos, terapias y dosis de medicamentos que puedan ser mencionados.

Prólogo

Debido al avance en los conocimientos de mecanismos de daño (fisiopatogenia) y terapéutica de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) al igual que los de órgano aislado, es que comenzamos el cuarto año de Autoinmunidad ofreciendo información relevante y actualizada de las afecciones en las cuales está implicada la inmunidad, autoinmunidad y autoinflamación. El motivo de la presente publicación, que resume los mejores manuscritos de los 2 primeros años, es recordar los temas relevantes vinculados a las enfermedades autoinmunes en general.

Desde artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, vasculitis sistémicas, síndrome de Sjögren, espondiloartritis (que incluye psoriasis y artropatía psoriásica y enfermedades autoinmunes Intestinales y uveítis autoinmune con sus diagnósticos diferenciales), enfermedades autoinmunes en pediatría, entre otros temas no menos importantes, le dan a esta revisión una relevante importancia científica, objetivo por el cual fue realizada teniendo como destinatarios el médico en general.

A propósito que hay temas publicados hasta tres años atrás, es que solicitamos a los autores para correspondencia una breve introducción con los adelantos ocurridos en el tema hasta el presente 2020.

Introducciones

Artritis reumatoidea: complejidad clínica y terapéutica

La creciente “avalancha” de datos provenientes de la clínica y de los trabajos de investigación sobre diferentes aspectos de la artritis reumatoidea nos ha hecho crecer en conocimientos para utilizar en la práctica clínica, dando mayor solidez a las decisiones en la fase terapéutica de la misma. No hay duda que actualmente en la AR, seguir los pasos del T2T y aplicando los consejos de las guías destinadas al efecto, nos han dado mejores resultados para lograr los objetivos. En los últimos años se han agregado nuevos biológicos y nuevas pequeñas moléculas inhibitorias de la señalización de Janus Kinasas (JAKs)

Esta nueva clase de DMARDs sintéticos dirigidos a noveles dianas jugando en el paisaje terapéutico actual han logrado ser considerados como una alternativa válida entre las opciones de tratamientos.

Datos preliminares también muestran que la inyección intraarticular de células dendríticas tolerogénicas (CDT) fue segura alcanzando resultados promisorios para seguir investigando como alternativa de tratamiento en AR refractaria.

Como corolario podemos decir que la eficacia y la seguridad a largo plazo de los anti-TNF se sigue demostrando en todos los sucesivos trabajos de investigación.

Juán José Scali
Master de la Reumatología Argentina.
Ex Jefe de la Unidad de Reumatología
del Hospital Carlos G. Durand. Ex
Presidente de la Asociación de Reuma-
tología de la Ciudad de Buenos Aires.

Evaluación de factores predictores de nefropatía en pacientes pediátricos con diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch

El trabajo se desarrolló en el Hospital Pediátrico Humberto Notti de Mendoza entre los años 2004 a 2010. Desde esa fecha hasta la actualidad, ha cambiado la denominación de esta entidad. La nomenclatura más aceptada es vasculitis por IgA (IgAV).

En estos años el número de pacientes se ha mantenido estable, con 285 pacientes nuevos.

Las manifestaciones clínicas en su frecuencia no han cambiado, pero podemos observar mayor severidad en la presentación intestinal: 3 pacientes presentaron isquemia requiriendo resección intestinal; 2 pacientes con invaginación intestinal que resolvió con tratamiento médico y un mayor requerimiento de corticoides endovenosos, siendo estos efectivos en evitar la progresión de la vasculitis intestinal.

Respecto al compromiso renal, los pacientes que se mantuvieron en seguimiento en el servicio, ninguno presentó progresión renal, hipertensión arterial ni insuficiencia renal crónica.

Cabe destacar que un paciente nuevo, con factores de mal pronóstico, que no recibió tratamiento al inicio de los síntomas progresó a insuficiencia renal crónica.

Podemos reafirmar que los factores de mal pronóstico ya encontrados se mantienen válidos durante el seguimiento de esta cohorte y de los de reciente diagnóstico.

Hospital Dr. Humberto Notti.
Servicio de Inmunología.
Mendoza. Argentina.

Jesica Trigüy
jesicatriguy@hotmail.com

Ana Laura Tolin
analaura_t@yahoo.com

Sonia Peña
sonimariana@hotmail.com

Angela Gallardo
angall2009@hotmail.com

Mónica Kiper
monikiper@hotmail.com

Hospital Carlos Pereyra.
Instructor Médico.

Federico Nanfaro
fnanfaro@gmail.com

Miopatías inflamatorias idiopáticas

Recientemente se han confeccionado nuevos criterios (EULAR / ACR) para miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) juveniles/adultas y sus principales subgrupos han sido publicado y aceptados por organismos internacionales, con el motivo de homogeneizar la evaluación de la actividad de la enfermedad; los criterios EULAR / ACR se han propuesto para respuestas clínicas: mínimas, moderadas y mayores.

Persiste la falta de pautas terapéuticas estandarizadas para tratamiento de la MII debido a la falta de ensayos controlados aleatorizados y la poca frecuencia de este grupo de enfermedades.

La presencia de diferentes subtipos de enfermedades dificulta el diseño de ensayos clínicos, por lo cual el enfoque terapéutico está guiado principalmente por la opinión de expertos y series de casos.

La mayoría de los medicamentos de uso común no son aprobados aún para la miositis, y solo algunos ensayos aleatorizados controlados se han realizado en este grupo de pacientes. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha de nuevas terapias para estos pacientes.

Algunos estudios sugieren que los pulsos orales de dexametasona como terapia de inducción pueden tener una eficacia similar a la metilprednisolona, pero con menos efectos secundarios.

El abatacept, proteína de fusión que interfiere con la actividad inmune de las células T, se ha utilizado eficazmente en informes de casos esporádicos. Varios ensayos que evalúan el efecto de esta droga en el tratamiento de algunas de las MII están en curso.

¹Alfredo Arturi

Profesor de Reumatología (UNLP).
Especialista Consultor en Reumatología.
Provincia de Bs. As. (Col. Médicos).
Maestro de la Reumatología
Argentina (SAR).

²María Paula Girard Bosch

Especialista Universitaria
de Reumatología (UBA).
Reumatóloga Instituto
Medico Platense (La Plata).

³Carolina Costi

Especialista en Clínica Médica.
Provincia de Bs. As. (Col. Médicos).
Especialista en Reumatología.
Provincia de Bs As (Col. Médicos).
Reumatóloga del Hospital
San Martín de La Plata.
Miembro GESAR miopatías (SAR).

⁴Amelia Granel

Especialista Universitaria de
Reumatología (UBA).
Reumatóloga de Planta del
Hospital de Gonet de La Plata.
Docente de la Cátedra
de Medicina Interna "F" (UNLP).
Coordinadora GESAR miopatías (SAR).

Enfermedad de Kawasaki: revisión clínica de una serie de 52 pacientes. Factores de riesgo para aneurisma coronario

Numerosos esfuerzos se realizan constantemente tratando de modificar consensos o recomendaciones en base a los nuevos avances científicos, en especial en el campo de la genética o la biología molecular. Estos permiten agrupar a los pacientes de similares características para evaluar una nueva terapéutica tendiente a modificar el curso natural de la enfermedad reduciendo el daño.

Cristina G. Battagliotti

Jefa de Reumatología del
Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia.
Santa Fe. Prov. de Santa Fe. Argentina.

En *Pediatrics* 2019:430 se publica un ensayo clínico controlado doble ciego con el uso de anti TNF etanercept para pacientes con enfermedad de Kawasaki refractaria a gammaglobulina parenteral lo cual podría considerarse otra arma terapéutica.

Psoriasis, inflamación sistémica, disfunción endotelial y riesgo cardiovascular

Desde que se publicara el artículo que leerán a continuación ha habido muchos cambios en la medicina, en la dermatología y en particular en nuestro conocimiento sobre la psoriasis. Por ejemplo se han aprobado y comenzado de utilizar en gran parte del mundo anticuerpos monoclonales que bloqueando la subunidad p19 de la IL23 la inhiben muy específicamente y con ello obtienen una elevada eficacia con un excelente perfil de seguridad. Sin embargo al hacer la revisión crítica del artículo casi todo su contenido, incluyendo certezas y controversias, perspectivas futuras y claves destacadas, casi todo sigue igual. Pese a ello hay un punto muy relevante que cambió algo en nuestra perspectiva sobre la terapia antiinflamatoria y el riesgo cardiovascular: los resultados tempranos del estudio CIRT. Como todos recordamos, el estudio CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), ha sido un ensayo clínico aleatorizado de prevención secundaria en el cual se utilizaba el metotrexate a bajas dosis en el post infarto agudo de miocardio de pacientes con síndrome metabólico o diabetes. El racional era comparar con el estudio CANTOS, que si bien no involucró pacientes con psoriasis, mostró claramente que el control de la inflamación genera resultados positivos. En este estudio el uso de canakinumab redujo los niveles de proteína C reactiva ultrasensible (hsPCR) y de IL6 en los pacientes con historia de IAM, mientras que el placebo no produjo dichas modificaciones. El punto más destacado de este ensayo clínico se dio con los “respondedores robustos”, los que lograron un 31% de reducción de su mortalidad global y por causa cardiovascular.

CIRT en ese sentido fue un fracaso y debió ser suspendido a la mitad del tiempo previsto dado que no se encontró ninguna diferencia entre los grupos con placebo y con metotrexate. El mismo Paul Ridker (quien ideó y condujo ambos estudios) analiza en un excelente artículo las razones para esta significativa diferencia de resultados. En primer lugar los pacientes de CANTOS debían tener la proteína C reactiva ultrasensible (hsCRP) en valores mayores a 2 mg/l, condición no mandatoria en CIRT, por lo cual los pacientes del primer estudio iniciaron con un promedio de 4,2 mg/l mientras que los del segundo tuvieron 1,6 mg/l. Esto genera una diferencia en el estatus proinflamatorio de los pacientes de uno y otro estudio.

Sin embargo la mayor reflexión a la que nos lleva esta marcada diferencia de resultados es que los mecanismos de daño vascular pro-arterioesclerótico funcionan de modo diferente en la población general y en los pacientes con enfermedades crónicas inmunomediadas como la psoriasis y la artritis reumatoide. En los pacientes con enfermedades crónicas inmunomediadas se suman mecanismos inherentes a la patogenia de dichas enfermedades y que no están presentes de modo relevante en la población general. El papel preventivo del metotrexate en el primer caso no está en duda y seguirá siendo uno de nuestros principales aliados para la terapéutica de estos pacientes.

Gabriel Magariños.

Psoriasis Medicina Interdisciplinaria.
Profesor Asociado de Dermatología
Universidad del Salvador.
Dermatopatólogo del
Hospital Británico de Buenos Aires.

Naturaleza: Revisión Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
Enfermedad autoinmune: Artritis reumatoidea Recibido 19/10/2016 - Aceptado 10/11/2016

Artritis reumatoidea: complejidad clínica y terapéutica

Rheumatoid arthritis: Clinical and Therapeutic Complexity

Juan José Scali

¹Master de la Reumatología Argentina. Ex Jefe de la Unidad de Reumatología del Hospital Carlos G. Durand. Ex Presidente de la Asociación de Reumatología de la Ciudad de Buenos Aires.

Juan José Scali
jjscali@intramed.net

Resumen

La AR como enfermedad autoinmune, es pasible de terapias con un enfoque dirigido a blancos presentes en diferentes niveles de la respuesta inmune. La inflamación es un proceso multifacético que es importante en una variedad de enfermedades. Se han dilucidado los *pathways* y las connotaciones inmunes que apoyan el objetivo clínico/terapéutico actual de la AR. Estos involucran fundamentalmente las células inmunocompetentes como las células T y B, así como las citocinas que actúan en la respuesta inflamatoria. Hemos comprendido el hecho de la ventana terapéutica. El uso asociado con MTX, una droga sintética antirreumática modificadora de la enfermedad (DMARD) y un biológico ha revolucionado el tratamiento de la AR. La remisión clínica es un blanco factible que puede ser alcanzado en una amplia proporción de pacientes. Una rápida y apropiada inducción de remisión por el tratamiento intensivo sea endovenoso o subcutáneo según el biológico en cuestión, con un DMARD biológico y metotrexato es crucial y necesario para detener el daño articular y las incapacidades funcionales. Recientemente la aparición de eficaces pequeñas moléculas cambia la vía de administración a formas orales. Actualmente se reconoce a los DMARDs, las medicaciones biológicas y las pequeñas moléculas, como los pilares de la clínica y terapéutica de la AR. Daremos también un pequeño avance sobre los *fynomers* con sus características.

Palabras claves: artritis reumatoidea, agentes biológicos, pequeñas moléculas, *fynomers*.

Abstract

*Rheumatoid Arthritis, as an autoimmune condition, can have a therapeutic focus on targets acting in several different steps of the immune response involved in the pathogenesis of disease. Inflammation is a complex, multi-faceted process that is important in a variety of conditions. Several pathways have been elucidated and also others immunologic aspects, giving the support for the therapeutic goals in RA. Basically, they involve immune T and B cells, and also cytokines playing a role in the immune response. Therapeutic Window of opportunity is nowadays a fact. MTX (DMARD) associated with a biologic agent is now revolutionary when thinking in RA therapy. To-day, Remission is a suitable goal that is possible to achieve for a very wide spectrum of patients. A fast and appropriate induction of remission because of treatment, either Intravenous or subcutaneous, according to the biologic drug in use, with a biologic DMARD or MTX, is crucial and necessary to stop the joint damage and the functional disability. Recently the new powerful small molecules change the administration route to the oral one. So, a description, at a glance, will be presented about the different anti-target elements actually recognized in clinical treatment of the disease. These elements are DMARDs, biological agents, small molecules and new *fynomers* in a brief new advance report about it.*

Keywords: rheumatoid arthritis, biologic agents, DMARDs, *fynomers*,

El autor manifiesta no poseer conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:
Dr. Juan José Scali.
Av. San Pedrio 323 6to "B"
CABA. Argentina.
jjscali@intramed.net

INTRODUCCIÓN

La tasa de prevalencia de la artritis reumatoidea (AR) en la población mundial es del orden del 0,5-1 %. No sólo tiene afectación articular, puede presentarse con compromiso extra articular con afección de diversos órganos y sistemas, como ojos, pulmones, pleura, corazón, pericardio, piel o vasos sanguíneos. Se la ha asociado a un aumento de la prevalencia de enfermedad arterial coronaria y se considera factor de riesgo de mortalidad prematura. Aunque el trastorno básico es de causa desconocida, la autoinmunidad juega un papel primordial en que sea una enfermedad crónica y en la forma de progresión que despliega. Es tres veces más frecuente en el género femenino que en el masculino. La media de edad de aparición suele ocurrir entre los 40 y 50 años, aunque puede observarse a cualquier edad. Es una enfermedad autoinmune crónica que ha hecho en su tratamiento, en la última década, cambios paradigmáticos importantes, concepto tratado en los más reconocidos Congresos nacionales e internacionales de la especialidad.

Se establecieron como pilares fundamentales la durabilidad de la respuesta y la necesidad de una terapia más agresiva y precoz (temprana) en el esquema de tratamiento, mostrando la utilidad terapéutica temprana de combinaciones de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs por sus siglas en inglés) y biológicos comparándolos con lo conocido como tratamiento *standard* con DMARDs.

La mejor comprensión de los mecanismos y los *pathways* celulares que conducen a las enfermedades con base inmunológica, abre el campo a nuevas dianas terapéuticas más efectivas, siendo el resultado nuevas opciones para la cura de las enfermedades autoinmunes y reumáticas en general, un nuevo corredor para el manejo de dichas dolencias.

El rol de las células CD4 autorreactivas, especialmente Th 1, Th 17 y las células T regulatorias (Treg), están modificando actualmente el frente de comprensión y de ataque en la patogénesis de la AR y otras enfermedades reumáticas. Mientras que el rol de las células TH1 es bien conocido, una nueva comprensión y valoración de los mecanismos implicando las células Th17 se ha vislumbrado con mayor claridad en los últimos años.

Es del caso tener en cuenta que la sobre-activación de las células Th1 y las Th 17 conduce a efectos deletéreos asociados con la AR y, por otro lado, una disfunción de las células T puede conducir a la cronicidad de estas enfermedades.

Por eso las terapias celulares hacen foco en restaurar el balance óptimo entre esas dos ramas opuestas del sistema inmune. Los estudios demuestran que la creciente actividad y número de las células T puede controlar el inicio y la

progresión de la enfermedad, lo que las hace tener como un blanco potencial dentro de las recientes terapias.

Las células del sistema inmune a menudo, están reguladas y producen en su propia actividad y función, citocinas como la IL-1, IL-6, IL-17, e IL-23, convirtiéndolas en nuevas dianas de tratamiento. También es interesante destacar que ciertas citocinas están asociadas con diferentes tipos de enfermedades reumáticas. Así los inhibidores de la IL-17 conducen a una mejor evolución en pacientes portadores de espondiloartropatías, mientras que haciendo blanco en IL-6 resultaría más efectivo en AR. Recientemente la aprobación de una *small molecule* como el tofacitinib y el suceso en los *trials* de fase II y III, demuestra su eficacia como inhibidor de la tirosina quinasa en AR. También otras pequeñas moléculas como la inhibidora de liasa SIP (LX3305) y el antagonista del receptor 1 de la quimiokina (CCX354-C) están en desarrollo. El rol potencial de los micro RNA resulta muy interesante, realizando una sintonía aún más fina de los RNAs no codificados, en la regulación de la expresión genética ya que su falta de regulación ha sido implicada en la patogénesis de numerosas enfermedades. Estos micro RNAs pueden ser blancos fehacientes para obtener beneficios terapéuticos observados en modelos animales y eventualmente en los seres humanos.

Espectro de avances en el tratamiento en AR

Era no biológica - 1990

1. Metotrexato (MTX).
2. Leflunomida (LFN).
3. Hidroxicloroquina (HCQ).
4. Cloroquina (CQ).
5. Cyclosporina A (Cyc-A).
6. Azatioprina (AZA).
7. D-penicilamina.

Era Biológica (1998 en adelante. Año de aprobación por FDA)

- ✍ 1998: etanercept.
- ✍ 2000: infliximab.
- ✍ 2001: anakinra.
- ✍ 2003: adalimumab.
- ✍ 2005: abatacept.
- ✍ 2006: rituximab.
- ✍ 2009: golimumab, certolizumab, tocilizumab.

Pequeñas moléculas

- ✍ 2013: tofacitinib.

NUEVOS AGENTES: IMPLICANCIAS EN LA PRÁCTICA DIARIA

Los conocimientos crecientes de los *pathways* moleculares han mejorado nuestro manejo terapéutico de las enfermedades reumáticas. Es conocido el éxito logrado con los biológicos antiTNF alfa (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab) y comenzamos a ver los beneficios obtenidos con nuevas citocinas implicadas como dirigidas contra IL-6 como el tocilizumab, sarilumab

y sirukumab o el conocido aspecto de actuar a nivel de la segunda señal de coestimulación (abatacept) en el tratamiento de la AR.

Luego aparecieron las drogas sintéticas denominadas genéricamente “pequeñas moléculas”, que hacen blanco en la cascada de moléculas implicadas en el *downstream* de la señalización de IL-6 o también de otras citocinas proinflamatorias como son los inhibidores de la quinasa de janus 3 (JAK 3) aprobada para el tratamiento de la AR y en estudio para la artropatía psoriática, o GM-CSF (factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágico), IL-17 (sekukinumab) y el eje de IL-12/23 (ustekinumab). Como resumen diríamos que, los pacientes tratados con estos biológicos pueden no responder o pueden perder efectividad en la respuesta de estas terapias existentes así como algunos pueden ser intolerantes a ciertos DMARDs. El cambio (*switching*) de tipo de clase de biológico puede conducir a mejores evoluciones. Las nuevas terapias conducen a un mejor y óptimo manejo y tratamiento de estas enfermedades reumáticas autoinmunes (Tabla 1).

Tabla 1. Terapias nóveles

Blanco implicado	Droga
IL-6	Sarilumab, sirukumab, olokizumab
IL-17	Sekukinumab
GM-CSF	Mavrilimumab, MOR 103, namilumab
IL-12/IL-23	Ustekinumab
Otras	Apremilast, fostamatinib
JAK	Tofacitinib, baricitinib, GLPG0634, VX-509

Cuando hablamos de una enfermedad reumática autoinmune, en ellas, un *pathway* particular, puede estar implicado en la patogénesis, por lo que las terapias pueden ser diseñadas enfocando el blanco terapéutico en el nivel o estadio correspondiente en el que aquél se encuentra involucrado. De este modo podemos enfocar el *target* hacia el ligando, hacia el receptor o dirigirlo hacia la señalización intracelular.

Otros puntos de capital importancia dentro del manejo de la AR son las comorbilidades, que se asocian con el elevado riesgo a estas enfermedades inmunomediadas. Esto es de muy importante consideración, debido que pueden modificar, alterar y reducir en forma severa la evolución y la calidad de vida de nuestros pacientes. Siempre tenemos que tener en cuenta estos factores de evolución adversa en la prevención y manejo de estas enfermedades (compromiso cardiovascular, neoplasias, afectación pulmonar o hepática, etc.).

Es ya conocido que los pacientes con enfermedades reumáticas tienen un riesgo elevado para padecer ciertas neoplasias (enfermedades linfoproliferativas). Dentro de estos, se halla el monto inflamatorio, los defectos inmunológicos y otros factores ambientales como tabaquismo e infecciones virales.

Riesgos potenciales en pacientes con artritis reumatoidea en su evolución

1. Sistema vascular: acelerada enfermedad cardiovascular (CV).
2. Síndrome metabólico: dislipidemia.
3. Osteoporosis.
4. Neoplasias: relacionadas a la actividad de la enfermedad.
5. Infecciones: ubicuas, oportunistas.
6. Pulmón: enfermedad pulmonar intersticial.
7. Hígado: infección concomitante por HCV y/o HBV.
8. Sistema linfático: linfoma no-Hodgkin.

Las comorbilidades cardiovasculares constituyen otra común complicación de las enfermedades reumáticas inflamatorias (AR y psoriasis), donde algunos mecanismos inflamatorios se han propuesto como elevadores de ese riesgo de enfermedad cardiovascular en conjunción con los factores de riesgo tradicionales. Parece que el control temprano del proceso inflamatorio es crucial para reducir ese riesgo en el sistema cardiovascular. Un manejo apropiado de la hepatitis en enfermedades reumáticas puede ser una eventualidad que se presente y un verdadero reto lidiar con ella. Están relacionadas al uso, a nivel de IFN-alfa, de una terapia de pobre tolerancia en pacientes portadores de enfermedades crónicas inflamatorias. También es importante aclarar que la medicación puede inducir o exacerbar una enfermedad autoinmune subyacente, especialmente en estadios subclínicos. Por otra parte, la propia terapia antirreumática, en sí misma, puede agravar una infección por hepatitis, o provocar daño hepático futuro debido a hepatotoxicidad directa. Por eso se requiere un estricto *screening* antes de comenzar a utilizar especialmente los biológicos. Ante la eventual presencia de factores adversos, los antiTNF son un punto a considerar, entre ellos la historia de enfermedad desmielinizante (los antiTNF tienen un particular “efecto de clase” en este aspecto), historia de enfermedades granulomatosas (una infección tuberculosa latente ante la utilización terapéutica antiTNF puede ser importante). Una historia de síndrome metabólico y/o de enfermedad intersticial pulmonar, permanecen aún con una implicancia poco clara en estas enfermedades autoinmunes pero de importancia en su reconocimiento. Por lo tanto debemos realizar el *screening* para estas posibles comorbilidades, reducir el riesgo al menor grado posible, evitar drogas de alto riesgo en pacientes de alto riesgo y guiarnos por las guías emitidas por nuestras sociedades.

Las mujeres, en general más afectadas por estas enfermedades autoinmunes, están comúnmente en edad de quedar embarazadas, mientras las padecen. Ahora con la mejoría de su condición y mejoradas en forma dramática, plantean a menudo su voluntad de quedar embarazadas, una circunstancia que tradicionalmente fue considerada como “no segura” y los médicos en general no la aconsejaban. Los recientes avances terapéuticos y la calidad de vida han hecho poner nuevamente como posibilidad un embarazo eventual en estas personas. Mientras que las complicaciones incluyen

reactivaciones (*flares*), preeclampsia y trombosis debidas a actividad de la enfermedad o al nivel de anticuerpos antifosfolípidicos presentes al momento de la concepción, la actividad de la dolencia en algunas enfermedades reumáticas pueden mejorar actualmente mientras la paciente es gestante.

De todos modos, cada paciente debe ser considerado en su particularidad, con el objeto de manejar correctamente la enfermedad, al mismo tiempo que minimizamos cualquier riesgo debido al tratamiento para el feto, realizando medicina personalizada. Casi todos los centros de reumatología cuentan con un grupo de profesionales que tratan estos embarazos denominados de "alto riesgo" y se puede recopilar muy buenas evoluciones en estas pacientes que son seguidas con un estricto control de la gestación. Las evidencias de las terapias se han acrecentado en los últimos tiempos. Sobre los biológicos, aún es limitada y requiere continuar investigando este campo. Lo importante es lograr en las pacientes la concepción durante el periodo de mayor estabilidad en la actividad de la enfermedad, realizando, necesariamente, un monitoreo muy cercano y apropiado en cada caso para mayor seguridad. Todas las drogas antirreumáticas usadas antes, durante y luego del embarazo deben ser siempre contempladas.

Otro tema entre las comorbilidades lo constituye el compromiso pulmonar. Hasta el 50% de los pacientes con AR pueden desarrollar anomalías respiratorias durante su vida, siendo la enfermedad intersticial pulmonar (ILD) la más debilitante y actualmente mejor reconocida como complicación de la AR y de otras enfermedades reumáticas, contribuyendo significativamente a una mayor morbimortalidad. Este hecho requiere de un diagnóstico certero y efectivo, donde los estudios de imágenes han avanzado mucho tecnológicamente y nos permiten una mayor precisión en el mismo en esta patología.

El diagnóstico de ILD puede ser difícil. El paciente con artritis avanzada y con baja actividad física debido a ello, puede presentar disnea, un síntoma clave para ILD. Además las infecciones o la toxicidad por drogas pueden simular una ILD lo que complica su determinación, la cual se constituye en un verdadero reto.

Los pacientes con AR reportan a menudo disnea progresiva cuando realizan ejercicios. Por lo tanto se impone el *screening* en la práctica clínica *standard* de cada día. Para ello se publicaron algoritmos que conviene seguir en estos casos, especialmente cuando sabemos que la ILD conduce a una variedad de lesiones que pueden responder de manera diferente a los tratamientos. Fundamentalmente debe ser enfocada en controlar la sintomatología con agentes inmunosupresores mientras tratamos convenientemente el subtipo de ILD. En los no respondedores, puede requerir trasplante pulmonar. También se cita que la utilización de rituximab, un agente biológico quimérico antiCD20, pue-

de resultar efectivo en la reducción del comienzo de la ILD. Por lo tanto es esencial seguir las guías en cuanto al diagnóstico, investigación y tratamiento de la ILD.

A través de sus guías, la European League Against Rheumatism (EULAR) y el American College of Rheumatology (ACR), proveen recomendaciones para el manejo de la AR tanto temprana como establecida y también para otras enfermedades autoinmunes. La meta fundamental al tratar la AR es lograr baja actividad o remisión, lo cual se alcanza mejor con el tratamiento temprano y agresivo, siguiendo el *treat to target* y el uso de DMARDs para mejorar evoluciones. Al ser la meta la remisión, las preguntas que podemos plantearnos es cómo alcanzarla de la mejor manera, cuál es la óptima terapia de mantenimiento y el eventual retiro o vacaciones de la terapia con la que logramos esas metas de sustento en la respuesta. Según los últimos datos con los que contamos, el tratamiento temprano conduce a mejores evoluciones y como una vez producido el daño articular es irreversible, la prevención temprana se constituye en una importante meta del reumatólogo. Esto recuerda el concepto de ventana terapéutica que todos los reumatólogos conocen y ponen en práctica a diario. Plantear un tratamiento precoz y agresivo, comprende además preservar la actividad física, la calidad de vida y la reducción de incapacidades laborales relacionadas.

Los estudios han demostrado que el tratamiento temprano y agresivo con DMARDs como monoterapia o combinada con agentes biológicos logran un mejor control de la actividad de la enfermedad y en muchos casos, alcanzar su remisión. Con esto, se logra reducir el proceso inflamatorio, la preservación de la función articular y de las erosiones articulares óseas. A veces requerimos técnicas adicionales que nos ayuden a determinar falta de actividad, como el ultrasonido (US) y la resonancia nuclear magnética (RNM) para monitorear y prevenir reactivaciones aunque el retiro de la droga en aquellos pacientes en remisión sigue generando debates entre los especialistas en todo el mundo.

Como corolario cabe ratificar de manera fehaciente que el estricto control y monitoreo conduce a mejores evoluciones clínicas, funcionales y radiológicas si lo comparamos a un seguimiento desestructurado.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

Tradicionalmente son utilizados para controlar la inflamación, edema y el dolor en pacientes con AR, no alterando el curso de la misma ni previniendo el daño articular. En nuestro medio contamos con los inhibidores altamente selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) etoricoxib, lumiracoxib (este último se discontinuó en nuestro país). El etoricoxib fue evaluado y comparado con placebo y droga activa (naproxeno, diclofenac) resultando ambos superiores a placebo. En general resultó significativamente efectivo y con meno-

res perforaciones gastrointestinales inferiores (GI), úlceras y/o hemorragias.

Los datos provenientes del American Rheumatism Association Medical Information System (ARAMIS) muestran que la incidencia de hospitalizaciones relacionadas a problemas GI descendió a más de la mitad (de 1,5 % a 0,6 %) en 2000, reflejando tendencias en el uso de AINEs más seguros e inhibidores de la bomba de protones y reducción de las dosis de los AINEs.

Los glucocorticoides, con gran poder antiinflamatorio, brindan un alivio sintomático rápido para aquellos pacientes que cursan con gran inflamación y compromiso funcional. La utilidad es clara al inicio terapéutico pero, siempre utilizando la menor dosis posible y durante un periodo de tiempo acotado, o como terapia puente hasta que las drogas modificadoras de la enfermedad (DMARDs) comiencen a brindar sus efectos, administrados en forma conjunta, evitando hacerlo como monoterapia. Se recomienda la lectura del Trial Steroids In Very Early Arthritis (STIVEA), con la utilización de corticoides en AR temprana

DROGAS ANTIRREUMÁTICAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD (DARMEs) (DMARDs)

Estos agentes han modificado el curso evolutivo y el pronóstico de esta enfermedad, con una acción lenta pero prolongada, por lo que sus efectos no son inmediatos y debe esperarse algunas semanas para vislumbrarlos. Es reconocido que entre 3 a 6 meses es el plazo que se debe esperar para ver su máxima eficacia. Puede incluso, considerarse combinaciones con otro agente de este grupo, si se advierte falta de eficacia. Es esencial iniciar el tratamiento con DMARDs de forma inmediata al diagnóstico de AR, para evitar los daños estructurales y controlar la inflamación que es la responsable de estos efectos.

Hay un estudio que merece ser leído en profundidad y que se recomienda a los lectores, vinculados al empleo de metotrexato (MTX) denominado PROMPT Trial.

Los DMARDs más utilizados en este grupo son: metotrexato, leflunomida, sulfasalacina, hidroxycloquina, azatioprina y ciclosporina. El MTX lidera en su uso al grupo por su eficacia y por los costos bajos además de comprobarse que es capaz de disminuir la progresión a nivel óseo. Siempre debe ser utilizado con ácido fólico, con un espacio temporal de 1 a 2 días. Deben monitorearse sus efectos adversos especialmente a nivel hepático, sanguíneos, etc.

Hay centros europeos que reportaron su experiencia precozmente con el tratamiento agresivo en AR. Uno de ellos fue el BeST (Holanda), primer estudio evaluando 4 estrategias: monoterapia secuencial, *step-up* a triple terapia (MTX/sulfasalazina/hidroxycloquina), terapia *step-down* (60 mg prednisona + MTX/sulfasalazina /hidroxycloquina

con disminución en prednisona con descenso diario hasta 7,5 mg/día) y MTX/infliximab 3 mg/Kg peso.

Los cambios eran obligatorios si el *score* DAS28 era de >2,4. Mejorías sustanciales fueron observadas en todos los grupos pero los 2 últimos con biológicos y en *step-down* con menor progresión radiográfica, en los cuales los efectos adversos fueron mayores.

El segundo reporte presentó resultados de un *tight control* (Reino Unido), utilizando los mismos valores de DAS 28 de >2,4, con evaluaciones trimestrales, comparado con la terapia convencional. Finalizando los 18 meses se observaron cambios sustanciales en el grupo bajo *tight control* en su mejoría con un ACR70 de 70 % y un EULAR *remission rate* de 65 %, en comparación con un 18 % en respuesta ACR y el EULAR *remission rate* de 16 % con terapia convencional. También la progresión radiográfica favoreció al grupo de tratamiento de *tight control* con un incremento del *score de Sharp* de 4 unidades comparados con 8,5 bajo terapia convencional.

Una cohorte canadiense informó el uso concomitante de MTX y leflunomida (LFN). También fueron presentados reportes con pacientes de Argentina por el Grupo del IREP. En la cohorte canadiense la sobrevida a 24 meses fue de 68 % para la monoterapia con LFN, 72,4 % para la combinación LFN/MTX, 78 % para dosis de MTX hasta 25 mg/semana y de 40 % para dosis mayores a 25 mg/semana. Otros estudios reportados por el registro RADIUS sirvieron para comprender mejor, la verdadera necesidad para terapias adicionales a lo largo del tiempo debido a la finalización del tratamiento.

Los datos del National Data Bank for Rheumatic Diseases en de monitoreo del MTX revelan que fueron raras las anomalías de laboratorio importantes y que cuadros de cirrosis fueron reportados más frecuentemente en pacientes que no recibían MTX respecto a aquellos bajo tratamiento activo. Concluyeron finalmente que no hay evidencias claras que testeando como se recomienda, se puede prevenir el desarrollo de cirrosis.

BIOLÓGICOS

Los biológicos han revolucionado y continúan revolucionando la reumatología. Han dado esperanza a una enfermedad que produce gran discapacidad. Tienen una notable eficacia clínica pero muy altos costos de adquisición, debido a lo cual los reumatólogos deben usar racionalmente este recurso que comprende, entre otras cosas, seguir las guías clínicas de tratamiento. Este acercamiento terapéutico requiere que el especialista realice evaluaciones regulares, objetivas y sistemáticas que deben efectuarse en la práctica clínica diaria de nuestro mundo real. De estos aspectos no escapan ni la industria farmacéutica, ni los Gobiernos, quienes en conjunto deben trabajar en la reducción de costos de estos medicamentos en sus planes de salud.

Los estudios más conocidos e importantes que revelan la utilidad, eficacia, y seguridad de los biológicos son múltiples y los citaremos a continuación: BEST (4 estrategias, una rama con IFX), COBRA, SWEFOT, COMET, TEMPO (ETN), ASPIRE (IFX), PREMIER (ADA), AIM (ABA), DANCER (RTX), OPTION (TCZ), GUEPARD, OPTIMA, TEAR, OPTIMA (ABA), PRESERVE, AGREE, ATTAIN, AMPLE, AVERT, AMBITION, SAMURAI, ACT-RAY, ACT-STAR, ACT SURE, ADACTA, FUNCTION, IMAGE, STRASS, AVERT, HIT HARD, OPERA, IDEA, CHARISMA, HONOR, DOSERA, RADIATE, DRESS Trial, ADJUST, ESPOIR, GO AFTER, GO BEFORE, GO RAISE, GO FORWARD, OMEGA (Anakinra) Trial, etc. Explicar cada uno extendería en demasía este artículo y creemos que dar conceptos generales que extraemos de ellos es lo que servirá al profesional en su práctica clínica diaria. Se recomienda su lectura en profundidad para observar los datos importantes que brindan y que permiten tomar decisiones con racionalidad.

BIOLÓGICOS APROBADOS (FDA, ANMAT) EN USO CORRIENTE

Todas estas drogas biológicas (detalladas anteriormente) deben ser manejadas con criterio absoluto, siguiendo los pasos que imparten las guías de las diferentes sociedades en el mundo. Como paso previo a su empleo, es necesario estudiar si las condiciones o comorbilidades de los pacientes lo permiten. A todos ellos se les debe indagar por presencia de infecciones activas (HIV, tuberculosis, entre otras), determinar posibilidad de hepatitis B y/o C, y todo un panel de estudios al respecto, entre otras consideraciones.

Agentes anti- tumor necrosis factor alfa

Etanercept (ETN)

Se trata de una proteína de fusión que comprende 2 dominios solubles de receptor-TNF p75 y el fragmento constante de la inmunoglobulina. El ETN inhibe al TNF y a la linfotoxina. Es interesante recordar que esta última ha sido implicada en la respuesta de ETN como mecanismo presente en esa respuesta en pacientes que tuvieran eventualmente resistencia al infliximab. El estudio TEMPO (ETN 25 mg bisemanal SC vs. MTX monoterapia con media de 17 mg/semana vs. terapia combinada) estudiando evolución radiográfica en un estudio con 686 pacientes con AR con una duración de 6 años y medio aproximadamente, con análisis radiográfico a 642 de ellos. Finalmente la eficacia en la progresión radiográfica así como la eficacia de la combinación fue mayor de manera significativa ($p < 0,01$) con respecto a la monoterapia con MTX. El estudio Early Erosive Rheumatoid Arthritis (ERA) y la monoterapia con ETN demostraron una mejoría que se mantuvo en el tiempo, con aproximadamente un 30 % de articulaciones sin dolor, 23 % sin inflamación articular y un 16 a 32 % con *scores* de 0 en el HAQ, sin diferencia en los casos de episodios de infecciones serias (4 %/año) sobre los grupos control de estudios controlados.

Adalimumab

Ac. monoclonal humano antiTNF. Se une al TNF impidiendo su unión a los receptores p55 y p75. Puede usarse en monoterapia o combinado con MTX.

La durabilidad de respuesta fue uno de los puntos principales en los reportes de adalimumab (ADA), demostrando que un 91 % persistían en completar el 2º año de tratamiento y con respuestas similares a las reportadas previamente sin pérdida de eficacia clínica con un 48 % de pacientes, alcanzando respuestas ACR 50 de 48 % y ACR 70 de 25 %. La incidencia de infecciones sería similar a las reportadas en los *clinical trials* (3/100 pacientes/año) tanto en EE.UU. como en Europa.

Infliximab

Ac. monoclonal quimérico (1 porción murina y 1 humana) anti TNF. Se une específicamente al TNF de membrana y al soluble bloqueando su acción. Debe usarse combinado con MTX para evitar la aparición de anticuerpos contra el agente en cuestión.

Certolizumab Pegol (CZP)

Este producto tiene una estructura única, consistente en un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado al que le falta la porción constante de la inmunoglobulina denominada Fc. Es decir que está compuesto por el fragmento de anticuerpo de unión al anticuerpo (Fab) del anticuerpo monoclonal humanizado contra el TNF conjugado con polietilenglicol sin contener el fragmento Fc. La adición de polietilenglicol a la porción Fab aumenta su vida media plasmática comparable al adalimumab en aproximadamente 14 días, permitiendo su aplicación subcutánea. Se une al TNF alfa soluble y de membrana. Estudios en ratones con artritis inducida por colágeno han podido demostrar que el CZP penetra en las articulaciones con un grado mayor de extensión y por un período más prolongado que ADA o IFX y con un grado de correlación entre penetración y nivel de inflamación en todo el tejido. No cruzaría la placenta en un nivel detectable a diferencia del IFX que lo hace y se observa en altos niveles en el recién nacido.

La eficacia combinada con MTX se evaluó en el estudio Rapid 1 y 2. La efectividad como monoterapia y administración cada 4 semanas se reportó en el FAST4WARD Trial.

El estudio REALISTIC midió eficacia de CZP en pacientes con AR activa (a pesar del tratamiento con al menos un DMARD) lo que reflejaba mejor la realidad de la práctica clínica diaria. Se randomizaron dividiendo en grupos recibiendo CZP (n: 851) o placebo (n: 212) mientras mantenían sus terapias corrientes y fueron estratificados de acuerdo al uso concomitante de MTX, con uso de un previo antiTNF (38 %) y por duración de la enfermedad.

Otro estudio denominado CERTAIN evaluó la inducción de remisión con CZP comparado con placebo en 194 pacientes, con leve a moderada actividad de enfermedad

(definida por CDAI) bajo terapia con DMARD. El Rapid 1 demostró asimismo la menor progresión radiográfica bajo CZP. La tolerancia y seguridad fueron también controladas en los estudios, demarcando además la baja incidencia de reacciones locales en el sitio de inyección. En cuanto a infecciones, en el Trial REALISTIC, la incidencia de infecciones serias fue similar entre CZP y los controles (0,6 % vs. 1,9 %).

Resumiendo diremos que CZP demostró efectividad y buena tolerancia. SE recomienda en dosis de 400 mg en semanas 0, 2 y 4 y luego en dosis de 200 mg sc quincenal o 400 mg sc mensual.

Golimumab

Biológico dirigido contra la citocina TNF alfa. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano antiTNF α tipo IgG1 de última generación (todas las secuencias proteicas derivan de fuente humana).

Se une a TNF α humano soluble y de transmembrana con alta especificidad y afinidad. Neutraliza el TNF α bioactivo y posee una vida media en suero de aproximadamente 12 a 15 días. La dosis aprobada es de 50 mg Sc 1 vez/mes.

A continuación se citan los estudios conocidos con esta molécula:

GO FORWARD (en pacientes no respondedores a MTX). Keystone *et al.* 2010.

GLM + MTX una vez al mes fue significativamente mejor que placebo + MTX en:

- La reducción de signos y síntomas de la AR.
- Mejoría de la función física.

La eficacia fue comparable entre GLM 50 mg + MTX y GLM 100 mg + MTX

No fue un estudio diseñado para determinar cambios radiográficos (no pueden ser determinados por las características basales de la población).

El perfil de seguridad de GLM fue por lo general consistente con lo que se espera de un agente antiTNF.

Las reacciones en el sitio de la inyección fueron poco frecuentes, leves a moderadas y ninguna provocó la interrupción del tratamiento.

GO-BEFORE (con población sin toma de MTX previo). Emery P *et al.* 2013

La respuesta ACR50 (*endpoint* primario) fue superior con el MTX solo y alcanzó significado estadístico en un análisis *post hoc* (MITT) excluyendo 3 pacientes que realmente no habían sido tratados con GLM:

- Logró inhibición de la progresión radiográfica
- GLM fue en general bien tolerado

GO-AFTER. Smolen *et al.* 2012

El primer estudio que evalúa la eficacia y seguridad de golimumab (GLM) en pacientes con AR activa previamente tratada con agente(s) anti-TNF α .

La eficacia y seguridad de golimumab en AR (GO-FORWARD, GO-BEFORE y GO-AFTER), ha sido estudiada durante 5 años.

Hubo una alta proporción de pacientes que completaron los *trials* (66-72 %), con la excepción de GO-AFTER, el cual incluyó una población altamente refractaria previamente expuesta a antiTNFs

Golimumab proveyó beneficios sostenidos en el tiempo en los signos y síntomas, en las evaluaciones por resonancia nuclear magnética (RNM), progresión radiográfica y evolución en la función y calidad de vida.

La eficacia de golimumab es similar a la observada previamente con otros agentes antiTNF, mientras una alta proporción de pacientes tratados con golimumab permanecieron bajo terapia a lo largo de 5 años de seguimiento.

El perfil de seguridad de golimumab es similar al previamente observado con otros agentes antiTNF alfa, con la excepción del ISR (reacción en el sitio de inyección), el cual demostró una baja incidencia entre los pacientes tratados con golimumab. La seguridad de golimumab fue por lo general buena, con un bajo índice general de discontinuaciones debido a eventos adversos y reacciones en el sitio de la inyección.

Anakinra

Se trata de un antagonista del receptor de IL-1. La dosis usada es 100 mg/día y en un estudio europeo en combinación tanto con MTX, hidroxicloroquina o sulfasalazina en 1.207 pacientes, a las 36 semanas demostró que las combinaciones fueron seguras con reacciones locales en sitios de inyección en un 60 %. La tasa de infecciones serias para la combinación con MTX fue de 1,8 %. Reportes posteriores a los 36 meses de seguimiento no demostró aumento de incidencia con exposición continua a anakinra (5,4/100 pacientes/años). Las molestias mayores las constituyen el costo y la aplicación parenteral diaria.

Abatacept

Se trata de un biológico que actúa a nivel de la 2ª señal de coestimulación, con lo cual puede regular la respuesta inmune actuando a dicho nivel, teniendo mayor afinidad que el CD28 por las moléculas B7, previniendo entonces la coestimulación B7 sobre las APCs (células presentadoras de antígenos) del acoplamiento CD28, dando además señales inhibitorias que invalidan las señales gatilladas por el TCR.

Los estudios más importantes que proveen la información más idónea y actual, se refieren al AGREE, AVERT y AMPLE. También están el ACQUIRE (eficacia de abatacept subcutáneo (sc) comparado con ABA intravenoso (IV) con

n: 1.457 pacientes), el ATTUNE (seguridad e inmunogenicidad luego del cambio de abatacept IV a subcutáneo), ALLOW (n: 167) que se refiere al nivel de inmunogenicidad *a posteriori* de un completo retiro y después de re/iniciación de Aba, y el ACCOMPANY (n: 100) que trato de observar el nivel de inmunogenicidad con ABA en ausencia de MTX.

Podemos resumir sobre estos RCT's (*randomized controlled trials*) que el abatacept fue efectivo en AR temprana. Resultó más eficiente en pacientes con AR seropositiva especialmente en los títulos de ACPA y el perfil de seguridad requiere consideraciones fuertes en pacientes especialmente en los casos de AR temprana.

Tocilizumab

Este biológico actúa a nivel de la IL-6. Esta citoquina se ve involucrada en varios e importantes pasos de la fisiopatología de la inflamación en AR. Tiene efectos en el sistema inmune sobre las células B y T. También posee efectos sistémicos, ya que está involucrado en la producción de proteínas de fase aguda (PCR, amiloide A sérica, haptoglobina, etc.), en el aumento del riesgo cardiovascular, en la anemia de la AR, vía producción de hepcidina y en el eje HPA especialmente afectando el nivel de fatiga y conducta. Tiene también implicancias locales a nivel de la maduración y activación de osteoclastos, en el reclutamiento de los neutrófilos y en su sobrevivencia, así como en la formación del pannus a nivel articular, especialmente por inducir VEGF. Los estudios más conocidos son los siguientes:

Estudio AMBITION (Jones, Genovese *et al.*): compara monoterapias referidas al uso de MTX y TCZ en AR moderada a severa. Favorece a TCZ.

Estudio ACT-RAY: a 1a (sin diferencias en remisión o RX, la combinación fue mejor que TCZ solo y se objetiva a semana 52 en progresión RX ($p > 0,007$)).

Estudio ADACTA: monoterapia TCZ8mg vs. ADA 40mg, diferencias en DAS28 y en lograr remisión, $p < 0,0001$. Funciona más en moderada o alta actividad AR.

Estudio FUNCTION: (Burmester *et al.*) ramas MTX –TCZ 8 mg, MTX-TCZ4 mg. El estudio SUMMACTA confirmó la no inferioridad de TCZ-SC vs. TCZ-IV.

La eficacia de TCZ-Sc 162 mg semanal fue comparable con la de TCZ-IV 8 mg/kg cada 4 semanas. No se encontraron nuevas señales de seguridad debido a esta nueva vía de administración.

Rituximab

Anticuerpo quimérico (composición porción murina/porción humana) dirigido contra el CD20. En general no está indicado como primera línea de tratamiento en la AR. El rituximab en combinación con MTX, ha sido aprobado para el tratamiento de los pacientes con ausencia de respuesta

subóptimas o intolerancia al uso de antiTNF, los cuales representan aproximadamente un 30-40% de los pacientes tratados. Los efectos adversos más comunes son: reacciones durante la infusión, infecciones bacterianas específicas e inespecíficas y oportunistas y hepatitis B, leucoencefalopatía multifocal progresiva. Requiere similares controles previos al inicio de la droga que los anti-TNF.

La dosis recomendada de rituximab es de 2000 mg en infusión i/v, fraccionado en dos dosis de 1000 mg separadas de 2 semanas, en combinación con al menos un DMARD, de elección el MTX. La repetición del siguiente ciclo deberá ser luego de transcurridos un mínimo de 6 meses del previo, ante reaparición de elementos de actividad y con un status inmunitario que permitan la repetición de un nuevo ciclo.

PEQUEÑAS MOLÉCULAS (SMALL MOLECULES)

Tofacitinib

Es un inhibidor selectivo de janus quinasa (JaK) 1 y 3, por bloqueo competitivo en el sitio de unión del trifosfato de adenosina (ATP).

El descubrimiento de las moléculas del complejo intracelular de señalización (en especial quinasa) que regulan la función mediada del receptor de citocina puede facilitar el desarrollo de inhibidores específicos de pequeñas moléculas. En este caso hablamos de la JaK8, una tirosina quinasa que regula la maduración leucocitaria mediada por citoquinas, la activación y producción citoquímica y la producción de inmunoglobulinas. Dentro de estas moléculas de señalización también están las SyK (regulan la activación de célula B y T y otros receptores Fc que portan leucocitos, mediadas por inmunocomplejos a la activación mediada por antígenos), la P13 (median las señales que dirigen la proliferación y sobrevivencia celular), la BTK (juega un rol importante en la activación de células B, macrófagos, mastocitos y neutrófilos a través de la regulación del receptor de célula B y la señalización del receptor Fc, según corresponda). Se han identificado, en mamíferos, cuatro JAKs: ellas son, la JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2. Solo la JAK3 despliega una expresión restringida y confinada predominantemente a las células de origen hematopoyético. La JAK3, en combinación con la JAK1, es crucial para la transducción de señales desde la cadena gamma de receptores común para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, e IL-21.

Estas cadenas gamma de interleucinas tienen un rol crítico para la activación, función y proliferación de los linfocitos.

La expresión de JAK3 esta primariamente limitada a células hematopoyéticas incluyendo a las células NK, timocitos y linfocitos B y T activados, pero no en las células T no activadas (*resting T cells*). Entonces, la inhibición de proteínas JAK, en particular JAK3 (+/- JAK1), es una diana atractiva para modular la respuesta inmune de células T, células B, macrófagos y células NK.

El tofacitinib es un inhibidor selectivo de JAK3 y JAK1, interfiriendo con la señalización a través de los receptores citoquinicos para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 el L-21 así como también para IFN γ el L-6.

Tofacitinib tiene como blanco de acción las siguientes interleucinas: IL-2, 4, 7, 9, 15, IL-6, IFN, IL-10, 11, 13, EGF, PDGF, G-CSF.

Los resultados con los que contamos indican que el tofacitinib es eficaz en el tratamiento de la AR, resultando en una rápida, estadísticamente significativa y clínicamente importante reducción de los signos y síntomas de la AR.

La evolución positiva clínica en los estudios de fase II de la janus quinasa (JAK) 1 y 3, implican al JAK *pathway* que media la función de algunas citoquinas, IFN, y factores de crecimiento (*growth factors*) en la patogénesis de AR (N Engl J Med 2011;365:2205-19).

El tofacitinib está indicado en pacientes con AR activa, moderada a severa, que no han respondido a 1 o más DMARDs (incluyendo MTX) o a agentes biológicos.

La indicación no debe estar limitada solamente al paciente activo que tiene un DAS28 $\geq 5,1$, debido a que existen pacientes con actividad persistente de la enfermedad que no alcanzan dicho valor.

El tofacitinib se administra por vía oral, en dosis de 5 mg 2 veces al día y puede ser utilizado en combinación con MTX u otras DMARDs o bien como monoterapia. No debe administrarse en combinación con otros agentes biológicos u otros inmunosupresores potentes (ej.: ciclosporina).

En ensayos de experimentación de fases II y III, tofacitinib ha demostrado mejorar los signos clínicos, la capacidad funcional, y la calidad de vida de los pacientes portadores de AR. Ha demostrado además frenar la progresión del daño radiográfico.

El tratamiento con tofacitinib debe continuarse sólo si se logra una respuesta adecuada a los 6 meses de iniciado el tratamiento, considerando "respuesta adecuada" a una mejoría del DAS28 $\geq 1,2$, con respecto al basal.

El tofacitinib no debe ser utilizado en pacientes con infecciones agudas, crónicas activas, ni en pacientes con niveles bajos de hemoglobina (<9 grs %), neutrófilos menores a 1000/mm³, ni en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. Fue aprobado en nuestro país por la agencia regulatoria (ANMAT) en septiembre de 2013, utilizando dosis de 5 mg 2 veces al día por vía oral, para el tratamiento de pacientes con AR moderada a severa, que no hayan respondido al tratamiento con metotrexato (MTX), otras DMARDs no biológicas o agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (antiTNF alfa). El tofacitinib puede ser usado en monoterapia o bien combinado con MTX o con otras DMARDs no biológicas.

Los estudios que se han realizado, utilizaron población de AR activa con respuesta inadecuada o intolerancia a DMARDs, también con respuesta inadecuada a MTX, comparado con adalimumab 40 mg cada 2 semanas, con respuesta inadecuada o intolerancia a los antiTNF alfa y valorando además la progresión radiológica (ORAL START)

En el estudio presentado por Tanaka *et al.*, las respuestas ACR20 a semana 12 fueron significativas (P <0,0001) en todos los grupos de tratamiento con tofacitinib: – 1 mg BID, 64,3 %; – 3 mg BID, 77,8 %; – 5 mg BID, 96,3 %; – 10 mg BID, 80,8 %; – placebo, 14,3 %.

Se observó una relación significativa de la dosis respuesta para ACR20 (P <0,0001).

Se alcanzó una baja actividad de enfermedad en la semana 12, en aproximadamente 72,7 % de los pacientes con actividad basal alta de la enfermedad para tofacitinib 10 mg BID (P <0,0001).

También fueron reportadas mejorías significativas en respuestas ACR50, ACR70, HAQ-DI y en DAS28 (CRP).

OTROS AGENTES POTENCIALES EN ESTUDIO

Finomeros

Son proteínas de unión derivadas del dominio Fyn SH3, generadas contra la quimasa humana para producir parejas de unión para facilitar la cristalización, determinación de estructura y descubrimiento de nuevas drogas basadas en la estructura y de este modo proveer nuevas terapias con inhibidores de quimasa. De este modo pueden ser dirigidas, por ejemplo, a un doble blanco terapéutico que las hace biespecificas, con la consiguiente potencial efectividad como agente terapéutico. Tendremos también que estudiar si esta posibilidad de doble diana, no aumentaría los posibles efectos adversos y esto se transformaría en una nueva eventualidad para un seguimiento estricto de seguridad de este nuevo potencial agente.

Dada la multiplicidad de factores intervinientes en la elaboración de esta revisión se desarrolla una bibliografía de referencia de los trabajos que avalan los resultados que se mencionan en este reporte para una mejor ilustración. Quienes se interesen en profundizar los conceptos emitidos tienen estos datos para indagar con mayores detalles los temas de su interés.

BIBLIOGRAFÍA DE REFERENCIA

- Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008; 9:52 *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008 Jan; 9:52.
- Baslund B, Tvede N, Danneskiold-Samsøe B, et al. A novel human monoclonal antibody against IL-15 (HuMax-IL15) in patients with active rheumatoid arthritis (RA): results of a double-blind, placebo-controlled phase I/II trial. *RA: Randomized Clinical Trials*. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S1706.
- Bone Loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. Arnd Kleyer, Georg Schett. *Ann Rheum Dis* 2012-201958
- Brizzolara R et al. Evidence for NF-κB intracellular signaling involvement following CTLA4-Ig (Abatacept) treatment of human macrophages. *Arthritis Rheum* 2012;64:S915
- Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, Ferraccioli G, Gottenberg J-E, Isaacs J, Kvien TK, Mariette X, Martin-Mola E, Pavelka K, Tak PP, van der Heijde D, van Vollenhoven RF, Emery P. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):909-20
- Carmona L. Switching Between Anti-TNF: Is it Always Justified? *Editorial. ReumatolClin*. 2008; 4(3):87-9.
- Cartwright VW, Michaud K, Choi HK, Wolfe F. Methotrexate, laboratory testing and risk of serious illness: analyses in 20,000 patients. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S1068.
- Chung C, Mallon C, Spady B, et al. Survival analysis of treatment with leflunomide, combination leflunomide/methotrexate, and infliximab for rheumatoid arthritis in routine clinical practice. RA--Treatment II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S793.
- Cohen SB. Targeting the B cell in rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* .2010 Aug; 24(4):553-63.
- Curtis SP, Losada B, Bosi-Ferraz M, et al. Etoricoxib and diclofenac demonstrate similar efficacy in a 174-week randomized study of rheumatoid arthritis patients. RA--Treatment I. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S213, Poster 213.
- deVries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Breedveld FC, et al. Clinical and radiological outcomes after one-year follow-up of the BeSt Study, a randomized trial comparing four different treatment strategies in early rheumatoid arthritis (RA). Late-Breaking Abstracts. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract SLB18.
- El-Gabalawy, HS, Bathon JM, Yocum DE, et al. Safety and pharmacokinetics (PK) of a single dose of MEDI-522, an Antagonist of integrin alpha V beta 3 in patients with active rheumatoid arthritis (RA). RA--Treatment I. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S254, Poster 254.
- Elliott JR, Paulsen GA, Mallek JA, et al. Treatment of early sero-positive rheumatoid arthritis: doxycycline with methotrexate versus methotrexate alone. RA: Randomized Clinical Trials. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S1708.
- Emery P, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Sustained efficacy at 48 weeks after single treatment course of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. RA--Treatment: Predictors and Outcomes. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S1095.
- Fleischmann RM, Tesser JRP, Bekker P, et al. Long-term safety of anakinra (interleukin-1 receptor antagonist) in patients receiving standard treatments for rheumatoid arthritis: a 36-month update from a large phase 3 study. RA--Treatment II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S783.
- Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, den Broeder AA, van Riel PLC. Survival on three TNF blocking agents in rheumatoid arthritis. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S794.
- Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, et al. The rise and fall of NSAID gastropathy. RA--Treatment: Predictors and Outcomes. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S1096.
- Geborek P, Larsson L, Saxne T. Methotrexate and azathioprine reduce the frequency of infusion reactions during infliximab treatment. RA--Treatment II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S782.
- Genovese MC, Martin RW, Fleischmann RM, et al. Etanercept in early erosive rheumatoid arthritis (ERA Trial): clinical and radiographic data. RA--Treatment I. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S208, Poster 208.
- Geusen P, Alten R, Rovinsky J, Sloan V, Krammer G, Kralidis G, Richardson P. Efficacy, safety and tolerability of lumiracoxib in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomized double-blind study. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S544.
- Gutcher I & Becher B. *J Clin Invest* 2007;117(5):1119-1127
- Hawkey C, Hoexter G, Richard D, Gitton X, Weinstein W. Lumiracoxib, a novel cyclooxygenase-2 selective inhibitor, has improved gastrointestinal safety and tolerability compared with non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a pooled analysis. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Poster 87.
- Hawkins-Holt M, Hochberg MC, Cohen SB, et al. Therapy with biologic agents is not associated with an increased risk of cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis. RA--Treatment II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S806.
- Jacobsson LTH, Turesson C, Gulfe A, et al. Low incidence of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis patients treated with TNF-blockers. RA--Treatment Safety. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S540.
- Keystone EC, Kavanaugh A, Sharp JT, et al. Sustained radiographic inhibition with adalimumab over 2 years in patients with long standing rheumatoid arthritis (RA). RA--Clinical Aspects II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S741.
- Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once weekly administration of 50 mg etanercept : A phase 3 clinical trial. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Presentation 1707.
- Kindt TJ, et al. *Immunology*. 6th ed. New York: WH Freeman; 2007. 2. Curtsinger JM, et al. *J Immunol*. 1999;162(6):3256-62.
- Le Loet X, Nordstrom D, Rodriguez M, et al. Safety of anakinra added to traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy in patients with active rheumatoid arthritis: results of the OMEGA Trial. RA--Treatment II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S779.
- Maini RN, Taylor PC, Pavelka K, et al. Efficacy of IL-6 receptor antagonist MRA in rheumatoid arthritis patients with an incomplete response to methotrexate (CHARISMA). RA: Randomized Clinical Trials. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S1704.
- Matsumoto A, Zhao P-L, Cichanowitz N, et al. Etoricoxib is efficacious in patients with rheumatoid arthritis (RA) on concomitant therapy with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), and/or low-dose

- corticosteroids. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Poster 209.
- Moreland LW, Cohen SB, Klareskog L, et al. Global safety and efficacy of more than 5 years of etanercept therapy in rheumatoid arthritis. RA--Treatment I. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S215, Poster 215.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. NICE technology appraisal guidance 195. August 2010; 73.
- Perdriger AL, Combe B, Kuntz JL, et al; the Club Rhumatismes et Inflammation, France. A French multicenter retrospective study on the efficacy and safety of infliximab in association with DMARDs other than methotrexate. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Presentation 1613, Poster 456.
- Porter DR, GrigorC, Stirling A, et al. A randomized controlled trial of a strategy of tight control of disease activity in rheumatoid arthritis -- outcome over 18 months. ACR Plenary Session I. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S515.
- Ruderman EM, Markenson JA. Granulomatous infections and tumor necrosis factor antagonist therapies: update through June 2002. RA--Treatment Safety. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S541.
- Schiff M, Keystone E, Cush J, et al. Discontinuation of DMARD therapy in patients with rheumatoid arthritis enrolled in RADIUS 1--rates, reasons, and predictors of early drug withdrawal. RA--Treatment II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S796.
- Schiff MH, Weisman MH, Furst DE, et al. Sustained efficacy of adalimumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis (RA) patients. RA--Clinical Aspects II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S740.
- Silverman E, Spiegel L, Jung LK, et al. Efficacy and safety of leflunomide (LEF) versus methotrexate (MTX) in the treatment of pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA). Late-Breaking Abstracts. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract LB2.
- Smolen J, van der Heijde DM, Emery P, et al. Methotrexate naive early rheumatoid arthritis (RA) patients with higher baseline ESR and CRP derive greater radiographic benefit from initiating treatment with a combination of infliximab and methotrexate. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Presentation LB4, Poster 513.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010;69(4):631-7.
- Smolen JS, Emery P, Bathon J, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis with infliximab plus methotrexate or methotrexate alone: preliminary results of the ASPIRE trial. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(suppl 1):64. Abstract.
- Stern RL, Kazi S, Wolfe F. Dose escalation of infliximab in clinical practice: data from two large rheumatology clinics in Dallas, Texas. RA--Treatment II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S792.
- Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Safety data from 48 weeks follow-up of a randomized controlled trial of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. RA--Treatment I. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S204, Poster 204.
- Tanaka Y. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1150-8.
- van de Putte LBA, Rau R, Burmester G-R, et al. Sustained 5-year efficacy of adalimumab Monotherapy in DMARD-refractory rheumatoid arthritis (RA). RA--Clinical Aspects II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S739.
- van der Heijde D, Klareskog L, DeJager J, et al. Radiographic outcomes of a double-blind study of etanercept and methotrexate, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis (the Tempo Trial). RA--Treatment I. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S206, Poster 206.
- Watson DJ, Yu C, Bolognese JA, Holmes RH, Curtis SP. Improved upper-GI safety with etoricoxib compared with nonselective cyclooxygenase inhibitors (NSAIDs). Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Poster 66.
- Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-TNF therapy in 18,572 patients. RA--treatment safety. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S543.
- Yazici Y, Simsek I. Treatment options for rheumatoid arthritis beyond TNF-inhibitors. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2010 Sep; 3(5):663-6.
- Zhou H, Buckwalter M, Mayer P, et al. Pharmacokinetics (PK) of etanercept are unaltered by concurrent administration of methotrexate (MTX) in rheumatoid arthritis (RA) patients. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Presentation 253, Poster 253.

Naturaleza: Informe de investigación original
Enfermedad autoinmune: Vasculitis. Púrpura de Schönlein Henoch

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
Recibido 30/06/2016 - **Aceptado** 25/09/2016

Evaluación de factores predictores de nefropatía en pacientes pediátricos con diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch

Predictors of long-term renal involvement in pediatric patients with Schönlein Henoch purpura

Jesica Trigüy¹, Ana Laura Tolin¹, Sonia Peña¹, Ángela Gallardo¹, Mónica Kiper¹, Federico Nanfaro².

¹Hospital Dr. Humberto Notti.
 Servicio de Inmunología.
 Mendoza, Argentina.
 Jesica Trigüy
 jesicatriguy@hotmail.com
 Ana Laura Tolin
 analaura_t@yahoo.com
 Sonia Peña
 sonimariana@hotmail.com
 Ángela Gallardo
 anggall2009@hotmail.com
 Mónica Kiper
 monikiper@hotmail.com
²Hospital Carlos Pereyra.
 Instructor Médico.
 Federico Nanfaro
 fnanfaro@gmail.com

Resumen

Introducción: la púrpura de Schönlein Henoch (PSH) es el tipo de vasculitis leucocitoclástica más frecuente en la infancia. Se han descrito factores de mal pronóstico como vasculitis intestinal y afectación renal inicial que predicen la evolución de la función renal a largo plazo. Evaluamos cuáles fueron los parámetros clínicos y de laboratorio que predijeron la afectación renal persistente en pacientes pediátricos con PSH.

Objetivos: evaluar factores de riesgos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio al momento del debut, a los 6, 12 y 24 meses de la enfermedad, de mal pronóstico asociados a compromiso renal en pacientes con PSH en Hospital Notti Mendoza Argentina desde 2004 a 2010.

Resultados: se evaluaron 94 pacientes. El 44,7 % tuvieron seguimiento de 12 meses y 14,9 % de 24 meses. El 21 % de los pacientes tenían hematuria y/o proteinuria a los 6 meses de seguimiento. Los valores de VSG acelerada y la enterorragia fueron significativos como predictores del compromiso renal a los 6 meses.

La hematuria macroscópica y proteinuria en rango nefrótico inicial se correlacionaron en forma muy significativa con la afectación renal a los 6 meses.

La hematuria microscópica al debut de la enfermedad se correlacionó en forma significativa con el compromiso renal a los 12 meses. A los 24 meses, 10 % de los que tuvieron afectación renal inicial, persistió con compromiso renal.

Conclusiones: la presencia de vasculitis abdominal y de proteinuria y/o hematuria al comienzo de la enfermedad constituyen factores marcadores significativos de evolución al compromiso renal persistente.

Palabras claves: púrpura Schönlein Henoch, niños, nefritis, vasculitis leucocitoclástica, enterorragia, hematuria.

Abstract

Introduction: Schönlein Henoch Purpura is the most common vasculitis in childhood. Severity of intestinal vasculitis and renal involvement at disease onset have been advocated as risk factors which predict worse renal outcome in the long-term.

Our aim is to assess the association of clinical and laboratory parameters at disease presentation with permanent or long-standing renal disease in patients with Schönlein Henoch Purpura.

Objetivos: Assess epidemiological, clinical and laboratory risk factors at disease onset, 6, 12 and 24 month and correlate them with renal outcome in patients with the diagnosis of Schönlein Henoch Purpura, seen in Hospital Notti from 2004 to 2010.

Results: Ninety four patients with Schönlein Henoch Purpura were seen during the period of observation. Forty four percent reached a mean of 12 months of follow up, and 14.9%, 24 months. Twenty one percent of patients had renal affectation (hematuria and/or proteinuria) at 6 month from disease onset. Accelerated ESR and gastrointestinal bleeding at onset were significantly associated with renal affectation evaluated at 6 month. Macroscopic hematuria and nephrotic range proteinuria at disease presentation were very significantly correlated with renal disease at 6 month. Microscopic hematuria at onset was significantly associated with renal involvement at 12 months. Ten percent of patients persisted with renal involvement since the beginning of the illnesses at 24 months.

Conclusion: We found that gastrointestinal vasculitis and renal involvement (proteinuria and/or hematuria) at disease onset are significant risk factors of persistent renal disease.

Keywords: Schönlein Henoch Purpura, children, nephritis, leucocytoclastic vasculitis, intestinal bleeding, hematuria

Los autores manifiestan no poseer conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:
 Hosp. Dr. Humberto J. Notti.
 Bandera de los Andes 2603.
 5519 Guaymallen.
 Mendoza, Argentina.
 jesicatriguy@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La púrpura de Schönlein Henoch (PSH) es el tipo de vasculitis leucocitoclástica más frecuente en la infancia (1-5), que se caracteriza por depósitos de inmunoglobulinas tipo IgA en la pared de los pequeños vasos sanguíneos. (1,2,4,6-8). Clínicamente se presenta como púrpura palpable a predominio de miembros inferiores, no trombocitopénica, más dolor abdominal, artralgias o artritis, con histopatología compatible y/o compromiso renal (según definición y clasificación de EULAR/PRINTO Ankara 2008) (9,10).

En el 50 % de los pacientes se evidencia antecedentes de infecciones respiratorias recientes o vacunación (10,11).

Se han descrito factores de mal pronóstico como vasculitis intestinal y afectación renal inicial que predicen la evolución de la función renal a largo plazo (3,4,8,12-15). Algunas de las descritas son alteraciones transitorias, pero un porcentaje de pacientes persisten con manifestaciones clínicas y pueden progresar hacia la insuficiencia renal, hipertensión arterial o glomerulonefritis (16). Asimismo se describe en el seguimiento prolongado de los pacientes que aproximadamente un tercio de los mismos presenta recaídas de la enfermedad dentro de los 2 años de seguimiento (1,6,8).

Es nuestro propósito, evaluar cuáles son los parámetros clínicos y de laboratorio que predicen la evolución a la afectación renal persistente en pacientes pediátricos con púrpura de Schönlein Henoch.

Objetivos generales

Evaluar los factores de riesgos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio presentes al debut de la enfermedad, de mal pronóstico predictivos de evolución desfavorable de la afectación renal en los pacientes con púrpura de Schönlein Henoch que consultaron en el Servicio de Inmunología de Hospital H. Notti desde los años 2004 a 2010.

Objetivos específicos

Correlacionar las manifestaciones epidemiológicas y clínicas al debut con la evolución de la enfermedad.

Evaluar al debut datos de laboratorio general e inmunológico y correlacionarlos con evolución y el compromiso renal posterior.

Criterios de inclusión

1. Pacientes de 2 a 15 años de edad que consultaron en el Servicio de Inmunología del Hospital H. Notti desde los años 2004 a 2010, en forma ambulatoria o internados.
2. Seguimiento mínimo de 6 meses.
3. Todos los padres y/o pacientes fueron informados y manifestaron su conformidad al ingresar al seguimiento. Se

les explicó que los datos de la clínica y valores de exámenes de laboratorio podrían ser utilizados en publicaciones preservando la identidad del paciente.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con cuadro clínico de púrpura de otra etiología (secundaria a medicamento, drogas, enfermedades virales, autoinmunes, trombocitopénicas etc.).
2. Pacientes que no posean evaluación clínica y de laboratorio inicial completa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, correlacional, no experimental, longitudinal.

La recolección de datos se llevó a cabo a través del análisis de las Historias Clínicas Hospitalarias centralizadas de pacientes pediátricos con diagnóstico de certeza de púrpura de Schönlein Henoch que consultaron en el Hospital H. Notti desde los años 2004 a 2010 y que se mantuvieron en seguimiento.

Se dividieron a los pacientes en dos grupos: los que no presentaron compromiso renal y el grupo que a los 6 o 12 meses tuvieron afección renal.

Se analizaron las variables:

1. Datos epidemiológicos: edad y sexo del paciente, antecedente de infecciones o vacunación previa al inicio de la enfermedad.
2. Manifestaciones clínicas: signo-sintomatología presentada al inicio de la enfermedad y durante el seguimiento en piel, aparato osteoarticular, tejido celular subcutáneo, aparato gastrointestinal, renal y del SNC. El compromiso renal fue definido en: hematuria microscópica, hematuria macroscópica, proteinuria en rango no nefrótico, nefrótico y/o caída de filtrado.
3. Exámenes complementarios al debut: laboratorio general, inmunológico y de evaluación de la función renal (ANEXO I).
4. Exámenes complementarios a los 6 meses y en un grupo de pacientes a los 12 y 24 meses.

Definición de recaída

Presencia de un nuevo episodio (cutáneo, articular, abdominal y/o renal) luego de un período de 30 días asintomático.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa EPI INFO versión 3.5.3 año 2011. Se utilizó *test* de Fisher, método chi cuadrado y se realizó regresión lineal. Se fijó como

variables estadísticamente significativas las que presenten $p < 0,05$.

RESULTADOS

Desde el año 2004 a 2010 consultaron en el Servicio de Inmunología del Hospital Dr. H. Notti, un total de 161 pacientes con diagnóstico de certeza PSH. Del total, 94 pacientes (58,38 %) cumplieron con los criterios de inclusión.

De los 94 pacientes, 42 (44,7 %) tuvieron un seguimiento de 12 meses y 14 pacientes (14,9 %) un seguimiento de 24 meses.

Tabla 1. Datos epidemiológicos y clínicos al debut

Datos epidemiológicos	Debut (n = 94)
Sexo	
Masculino	44 (47%)
Femenino	50 (53%)
Edad (promedio en años)	7,88 (3,44 - 13,16)
Infecciones previas	41 Pacientes (43%)
Manifestaciones clínicas	
Piel	94 (100%)
Osteoarticular	82 (87,2%)
Dolor abdominal	59 (62,7%)
Edema subcutáneo	8 (8,51%)
Enterorragia	14 (14,89%)
Hipertensión arterial (hta)	3 (3,19%)
Convulsiones	3 (3,19%)
Orquitis	4/44 (3,76%)
Renal	33/94 (35%)
Hematuria microscópica	25 (26,59%)
Hematuria macroscópica	9 (9,54%)
Proteinuria no nefrótica	17 (18,08%)
Proteinuria en rango nefrótico	6 (6,38%)

Al debut de la enfermedad, el 35 % (33/94) de los pacientes presentó compromiso renal (ya sea hematuria microscópica, macroscópica o hematuria con proteinuria) (Tabla 1).

Persistieron con compromiso renal a los 6 meses 20 pacientes (21,27 %) y a los 12 meses 6 pacientes (hematuria microscópica con o sin proteinuria en rango no nefrótico) (14,3 %).

Tabla 2. Datos de laboratorio al debut. Valores de laboratorio al debut en pacientes con y sin compromiso renal a los 6 meses

Laboratorio	Sin compromiso renal (n = 74)	Con compromiso renal (n = 20)	T. Fisher
Anemia	15 % (3/20)	21 % (13/62)	0,54
VSG [*] AUM	100 % (9/9)	64 % (25/39)	0,0312*
IgA AUM	31,3 % (5/16)	27,6 % (16/58)	0,499
IgE AUM	57,1 % (8/14)	50 % (27/54)	0,43
IgG AUM	6,7 % (1/15)	5,3 % (3/57)	0,616
IgM AUM	6,7 % (1/15)	18,2 % (10/55)	0,258
FAN [†] positivo	5 % (1/20)	9 % (6/66)	0,48
CH50 [‡] DISM	5,3 % (1/19)	7,7 % (3/39)	0,603
C4 DISM	9,1 % (1/11)	13,2 % (5/38)	0,592
C3 DISM	9,1 % (1/11)	2,6 % (1/38)	0,402

*VSG: velocidad de eritrosedimentación. †FAN: factor antinúcleo. ‡CH50: complemento hemolítico total.

Se describen en la tabla 1 los datos epidemiológicos y clínicos al debut de la enfermedad.

Se realizó el análisis de los parámetros de laboratorio al debut de la enfermedad comparándolos en los pacientes que a los 6 meses presentaron compromiso renal con el grupo que no lo presentó. Los valores de VSG acelerada se asociaron al compromiso renal a los 6 meses. El resto de los

Tabla 3. Correlación de datos epidemiológicos y clínicos al debut y compromiso renal a los 6 meses de seguimiento

Datos epidemiológicos	Pacientes (n = 94)	Sin compromiso renal (n = 74)	Con compromiso renal (n = 20)	T. Fisher
Datos epidemiológicos				
Antecedente infecciones		62,5 % (35/56)	54,5 % (6/11)	0,431
Recídas (más de 2)		0 %	5 % (1/20)	0,416
Sexo masculino		18,19 % (8/44)	81,81 % (36/44)	0,2225
Manifestaciones clínicas				
Dolor abdominal		60 % (45/74)	70 % (14/20)	0,314
Enterorragia		10,8 % (8/74)	30 % (6/20)	0,04 *
Hta		2,7 % (2/73)	5 % (1/20)	0,52
Renal				
Hematuria microscópica		17,6 % (13/74)	60 % (12/20)	0,0036 *
Hematuria macroscópica		4,1 % (3/74)	30 % (6/20)	0,0025 *
Proteinuria no nefrótica		9,5 % (7/74)	50 % (10/20)	0,00017 *
Proteinuria en rango nefrótico		0 %	30 % (6/20)	0,000047 *

estudios de laboratorio analizados no mostraron asociación estadísticamente significativa (Tabla 2).

Se realizó la correlación de datos epidemiológicos y clínicos al debut de los pacientes que presentaron compromiso renal a los 6 meses de seguimiento. Se encontró que las variables

Tabla 4. Seguimiento de los pacientes a los 12 meses con compromiso renal

	Debut (n = 94)	12 Meses (n = 42)
Compromiso renal	32 (34 %)	6 (14,3 %)
Hematuria microscópica	25 (26,59 %)	4/6 (67 %)
Hematuria macroscópica	9 (9,54 %)	0
Proteinuria no nefrótica	17 (18,08 %)	3/6 (50 %)
Proteinuria en rango nefrótico	6 (6,38 %)	0

epidemiológicas como sexo, edad, antecedentes de infecciones y vacunas no fueron estadísticamente significativas como predictores del fallo renal a los 6 meses. Respecto a la clínica, la única variable estadísticamente significativa fue enterorragia ($p < 0,05$). En cuanto al compromiso renal inicial se observó que la hematuria macroscópica se correlacionó en forma muy significativa con la afección renal a los 6 meses ($p < 0,005$) (Tabla 3).

En los pacientes que tuvieron seguimiento de un año se observó que la hematuria microscópica al debut de la enfermedad se correlacionó en forma estadísticamente significativa con el compromiso renal a los 12 meses ($p < 0,05$). El resto de las variables del debut analizadas no mostraron asociación significativa (Tabla 4).

A los 24 meses 14 pacientes (15 %) permanecieron en seguimiento por el servicio. De ellos 3 pacientes persistieron desde el debut con compromiso renal (este último dado por persistencia de hematuria microscópica con o sin proteinuria en rango no nefrótico).

Recaídas

Doce pacientes de 94 (12,76 %) presentaron recaída de la enfermedad. Promedio de meses entre el debut y la recaída, 9,83 meses. En los primeros 6 meses: 8/12 pacientes (66,67 %). Entre los 6 meses y los 2 años, 2/12 pacientes (16,67 %). Después de los 2 años, 2/12 pacientes (16,67 %).

Ningún paciente con manifestaciones iniciales sólo en piel o a nivel osteoarticular tuvo recaída, siendo el tipo de recaída más frecuente manifestaciones de piel (10/12 pacientes), hematuria microscópica (6/12 pacientes) y proteinuria no nefrótica (5/12 pacientes).

Discusión

La púrpura de Schönlein Henoch es una vasculitis sistémica frecuente de la infancia con sintomatología característica de diagnóstico clínico (1,2,10). En nuestro trabajo buscamos identificar qué factores del debut se asociaron a enfermedad renal persistente y que sean de ayuda al médico tratante para la toma de decisiones, para seleccionar qué estudios iniciales tienen valor pronóstico y para enfatizar en la importancia del seguimiento en pacientes seleccionados.

Se evaluó un grupo importante de pacientes con seguimiento prolongado, determinándose en ésta serie que un 21 % de los pacientes tenían compromiso renal, definido como presencia de hematuria y/o proteinuria a los 6 meses de seguimiento. En la bibliografía hay distintos porcentajes descriptos (16 – 45 %) (16). Un grupo menor controlado hasta los 12 meses mostró 14 % de pacientes con persistencia de compromiso renal. Ninguno de éstos pacientes presentó caída de la función renal, a diferencia de lo descrito en otros trabajos en los cuales hasta un 26 % presentaron mal pronóstico renal (Insuficiencia renal e Insuficiencia renal crónica terminal) (16).

De las variables epidemiológicas analizadas (sexo, edad, infecciones previas, u otros antecedentes), no se encontró asociación significativa con daño renal persistente. Se reporta en algunos trabajos (11,12,14,15) la predominancia de sexo masculino y edad mayor a 8 años como factores asociados a mayor compromiso renal, lo cual no se evidenció en nuestra serie.

La asociación descrita en la literatura con infección por estreptococo (11), no pudo ser siempre evaluada dado que no todos los pacientes contaban con el cultivo de fauces.

Analizando las manifestaciones clínicas al debut asociadas a mal pronóstico renal, encontramos la presencia de enterorragia ($p < 0,05$) como signo de vasculitis sistémica severa, lo cual concuerda con lo descrito por otros autores (3,8,12).

La presencia de hematuria y/o proteinuria al debut, se asoció a persistencia de manifestaciones renales, con una relación directa, es decir a mayor severidad del cuadro inicial, mayor afectación renal al seguimiento. La hematuria macroscópica se correlacionó en forma muy significativa con la afección renal a los 6 meses ($p < 0,005$). La hematuria microscópica y la proteinuria en rango no nefrótico también se asociaron. La proteinuria en rango nefrótico inicial fue la variable que en forma estadísticamente significativa más se asoció al compromiso renal a los 6 meses. Esto coincide con lo publicado previamente (4,13,14,15).

Respecto a los parámetros de laboratorio del debut, se observó que la VSG acelerada, se asoció al compromiso renal a los 6 meses. El resto de los estudios de laboratorio analizados no mostraron asociación estadísticamente significativa. Sin embargo se pudo observar una tendencia en los pacientes con cuadros más severos o mayor número de recaídas, a presentar al debut niveles séricos de inmunoglobulinas A y E más elevados que el resto de los pacientes. Esto coincide con lo publicado en otras series (11,12).

Si bien al debut se detectaron algunos marcadores de autoinmunidad como anticuerpo antinuclear, éstos tendieron a negativizarse durante la evolución, quizás como asociación transitoria vinculada a infección.

Es de destacar que el 80 % de las recaídas ocurrieron en los primeros dos años de seguimiento, siendo la mayoría, 8/12 pacientes, durante los primeros seis meses. La mayoría de las recaídas fueron leves. El tipo de recaída más frecuente es a nivel cutáneo. Los pacientes que al debut no presentaron dolor abdominal o signos renales no presentaron recaídas.

El número de recaídas no mostró asociación significativa con la evolución.

Respecto al seguimiento de los pacientes a los 12 y 24 meses del debut, si bien el número fue menor, podemos inferir que esto se debió a la buena evolución de la enfermedad luego de los primeros seis meses.

A los 12 meses, presentaron compromiso renal 6 pacientes (14 %), hematuria microscópica con o sin proteinuria en rango no nefrótico. En otras series con seguimiento mayor el 26 % de los pacientes continuaron con afectación renal persistente (16).

Se observó que la hematuria microscópica al debut de la enfermedad se correlacionó en forma estadísticamente significativa con el compromiso renal a los 12 meses ($p < 0,05$). El resto de las variables del debut analizadas no mostraron asociación significativa. La proteinuria no nefrótica a los 6 meses ($p < 0,05$) y la hematuria microscópica ($p < 0,005$) sí se correlacionaron en forma estadísticamente significativa con el compromiso renal a los 12 meses.

A los 24 meses 3 (10 %) pacientes persistieron desde el debut con compromiso renal (este último dado por persistencia de hematuria microscópica con o sin proteinuria en rango no nefrótico). De las variables analizadas en ninguna se encontró relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con el compromiso renal a los 12 meses.

CONCLUSIONES

Del presente estudio se puede concluir que los pacientes con vasculitis sistémica de tipo Schönlein Henoch padecen una enfermedad que si bien en general es considerada no severa, un porcentaje de los mismos pueden desarrollar compromiso renal persistente. La gravedad del mismo que debe ser evaluado por técnicas más específicas, como la biopsia renal, marca el pronóstico.

Buscamos elementos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio al momento del debut de la enfermedad que nos permitan inferir cuáles serán los pacientes que desarrollen lesiones renales persistentes.

Encontramos que la presencia de vasculitis abdominal como rasgo clínico y la de proteinuria y/o hematuria al comienzo de la enfermedad constituyen factores marcadores significativos de evolución al compromiso renal persistente.

Estos hallazgos encontrados determinan que los pacientes que los presenten requieran un seguimiento clínico estricto los primeros seis meses (por la frecuencia de recaídas) y a permanecer al menos 2 años en control.

Los pacientes con manifestaciones severas o en aquellos en quienes se sospeche otra patología con afectación renal, requerirán laboratorio específico a criterio del especialista, ya que en los cuadros típicos, el laboratorio inmunológico no fue pronóstico.

ANEXO I. DEFINICIONES Y VALORES NORMALES

Hematuria

Presencia de sangre en la orina, y específicamente a la presencia de 5 o más hematíes en un sedimento urinario.

Hematuria microscópica

Presencia de sangre en la orina en una cantidad que sólo puede ser detectada mediante el microscopio, y específicamente entre 5 y 100 hematíes por campo en sedimento orina.

Hematuria macroscópica

Orina que adquiere color rosado o rojizo dependiendo de la intensidad, teniendo en cuenta que más de 100 hematíes/campo produce hematuria macroscópica, basta con 1ml. de sangre para teñir un litro de orina. Puede acompañarse de coágulos o no.

Proteinuria en rango fisiológico

Proteinuria cuantificada en orina de 24 hs menor a 5 mg/Kg/día o menor a 4 mg/m² s.c./hora.

Proteinuria en rango no nefrótico

Proteinuria en orina entre 5 mg/Kg/día o 4 mg/m² s.c/hora hasta 50 mg/Kg/día o 40 mg/m² s.c./hora.

Proteinuria en rango nefrótico

Proteinuria mayor a 50 mg/Kg/día o mayor a 40 mg/m² s.c./hora.

Dosaje de inmunoglobulinas

Se cuantificaron a través de técnica de Inmunodifusión radial o turbidimetría y se tomaron como valores de referencia 2 desvíos estándar por encima y por debajo de la media para edad y sexo.

FAN

A través de inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células Hep 2.

CH50

Se realizó a través de la técnica por lisis de glóbulos rojos de carnero, valor de referencia normal fue entre 70 y 150.

C3 y C4

Se cuantificaron por técnica de inmunodifusión radial valores de referencia: C3, 80 a 160 y C4, 20 a 40.

ANCA

Autoanticuerpos anti citoplasma de neutrófilo, por inmunofluorescencia y/o ELISA.

VSG

Se cuantificó por método manual con pipetas para eritro de Westergreen. Valor normal menor a 20 mm/h.

Creatinina

Se evaluó por técnica colorimétrica. Valor normal hasta 1 mg/dl.

Enterorragia

Sangrado macroscópico por vía rectal.

Dolor abdominal

Dolor moderado o severo que impide la alimentación, no adjudicable a la medicación que no responde a antiácidos o analgésicos. Asociado a vasculitis intestinal.

Compromiso Osteoarticular

Artritis simétrica y/o artralgia.

HTA

Valores de tensión arterial por encima del pc 95 para edad y sexo.

BIBLIOGRAFIA

1. Cassidy, James y Ross Petty. Textbook of pediatric Rheumatology. 5ta edición. Philadelphia. Elsevier. 2005.
2. Ruddy, Shaun y Edward Harris. Kelley's Reumatología. 6ta edición. Madrid. Marbán. 2003.
3. Ballinger, Susan. Henoch Schönlein Purpura. Current Opinion in Rheumatology. 2003;15:591-594.
4. Coppo, R y G. D'Amico. Factors predicting progression of IgA nephropathies. Journal of Nephrology. 2005;18:503-512.
5. Chang, Wen-Liang y Yao-Hsu Yang. Renal manifestations in Henoch-Schönlein Purpura: a 10 year clinical study. Pediatr Nephrol. 2005; 20:1269-1272.
6. Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Inmunología básica y clínica. Manual moderno. 10ma edición. Buenos Aires. 2002.
7. Jauhola, Outi y Jaana Ronkainen. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schönlein Purpura: a 6 month prospective study. Arch Dis Child. 2010; 95: 871-876.
8. Shin, JI y JM Park. Predictive factors for nephritis, relapse and significant proteinuria in childhood Henoch-Schönlein Purpura. Scand J Rheumatol. 2006;35:56-60.
9. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, *et al.* EULAR/PRINTO/PRES Criteria for Henoch-Schönlein Purpura, childhood Polyarteritis Nodosa, childhood Wegner granulomatosis and childhood Takayasu arteritis Part II: Final classification criteria. (Ankara 2008) Ann Rheum Dis 2010;69:798-806.
10. Rai, Anup y Cynthia Nast. Henoch – Schönlein Purpura nephritis. J Am Soc Nephrol. 1999;10:2637-2644.
11. Jauhola, Outi y Jaana Ronkainen. Renal manifestations of Henoch – Schönlein Purpura in a 6 month prospective study of 223 children. Arch Dis Child. 2010;95:877-882.
12. De Almeida, JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH, *et al.* Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: multivariate analysis of initial prognostic factors. Revista J pediatri. 2007;83:3:259-266.
13. Narchi, H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch – Schönlein Purpura with normal and minimal urinary findings: a systematic review. Arch Dis Chile. 2005; 90:916-920.
14. Eleftheriou, Despina y Paul Brogan. Vasculitis in children. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2009;23:309-323.
15. Edström Halling, Stella y Magnus P. Söderberg. Predictors of outcome in Henoch – Schönlein nephritis. Pediatr Nephrol. 2010;25:1101-1108.
16. J. Ronkainen, M. Ala-Houhala, N.-P. Huttunen, T. Jahnukainen, O. Koskimies. Outcome of Henoch-Schoenlein nephritis with nephrotic-range proteinuria, Clinical Nephrology 2003;60:80-84.

Naturaleza: Revisión
Enfermedad autoinmune: miopatías inflamatorias idiopáticas

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
Recibido 21/12/2016 - Aceptado 10/03/2017

Miopatías inflamatorias idiopáticas

Idiopathic inflammatory myopathy

Alfredo S. Arturi¹, María P. Girard Bosch², Carolina Costi³, Amelia Granel⁴.

Resumen

Las miopatías inflamatorias (MI) son un grupo de enfermedades musculares que presentan diferencias etiopatogénicas, clínicas e histológicas. Se caracterizan por presentar manifestaciones clínicas proteiformes con dificultad creciente para la utilización de músculos proximales de miembros superiores e inferiores, flexores del cuello y lesiones características en piel; tienen un patrón miopático en la electromiografía, elevación de enzimas musculares en suero, imágenes características por resonancia magnética, anticuerpos asociados y específicos e infiltrados inflamatorios característicos en la biopsia, constituyendo esta última el diagnóstico de certeza. La etiología de las MI es habitualmente desconocida, factores infecciosos (virus, bacterias), drogas (estatinas, corticosteroides) y neoplasias pueden estar implicadas en el comienzo y desarrollo de la enfermedad. Los principales objetivos del tratamiento de las MI son eliminar la inflamación, restaurar el rendimiento muscular y prevenir el daño crónico, para reducir la morbilidad y recuperar la calidad de vida. Corticosteroides, inmunodepresores y terapias biológicas se utilizan en la práctica clínica; con distintos niveles de evidencia. **Palabras clave:** miopatía, miositis, miopatías inflamatorias idiopáticas, dermatomiositis, polimiositis, miopatía por cuerpos de inclusión, miopatía necrotizante e inmunomediada, anticuerpos, biopsia muscular, tratamiento.

Abstract

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a group of diseases with etiopathogenic, clinical and histological differences. Are characterized by presenting diverse clinical manifestations with increasing difficulty for the use of proximal muscles of upper and lower limbs flexors of the neck and characteristic lesions in skin, myopathic pattern in electromyography, elevation of muscle enzymes in serum, characteristic images in magnetic resonance, associated and specific antibodies detectable in some of them and characteristic inflammatory infiltrates in the biopsy. The final diagnosis is histological. The etiology of IIM is usually unknown, infectious factors (viruses, bacteria), drugs (statins, corticosteroids) and neoplasms may be involved in the onset and development of the disease. The main goals of treating IIM are to eliminate inflammation, restore muscle performance and prevent chronic damage, reduce morbidity and restore quality of life. Corticosteroids, immunosuppressants, and biological therapies are used in clinical practice with different levels of evidence. **Keywords:** Myopathy, myositis, Idiopathic inflammatory myopathy, Dermatomyositis, Polymyositis, Inclusion body myositis, Necrotizing myopathy and Immunomediata, Antibodies, Muscular biopsy, Treatment.

¹Alfredo Arturi

Profesor de Reumatología (UNLP).
Especialista Consultor en Reumatología.
Provincia de Bs. As. (Col. Médicos).
Maestro de la Reumatología
Argentina (SAR).

²María Paula Girard Bosch

Especialista Universitaria
de Reumatología (UBA).
Reumatóloga Instituto
Medico Platense (La Plata).

³Carolina Costi

Especialista en Clínica Médica.
Provincia de Bs. As. (Col. Médicos).
Especialista en Reumatología.
Provincia de Bs As (Col. Médicos).
Reumatóloga del Hospital
San Martín de La Plata.
Miembro GESAR miopatías (SAR).

⁴Amelia Granel

Especialista Universitaria de
Reumatología (UBA).
Reumatóloga de Planta del
Hospital de Gonet de La Plata.
Docente de la Catedra
de Medicina Interna "F" (UNLP).
Coordinadora GESAR miopatías (SAR).

Los autores no tenemos ningún tipo de conflicto de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancias

CORRESPONDENCIA:

Dr. Alfredo Arturi.
Calle 42 - N° 1543.
La Plata. Pcia. de Buenos Aires.
alfredoarturi@gmail.com

INTRODUCCION

Las enfermedades musculares son un desafío diagnóstico en la medicina actual: son un grupo de enfermedades heterogéneas, congénitas y adquiridas que afectan al músculo esquelético. La dificultad en el diagnóstico radica en que las miopatías, en general, son múltiples y presentan diferencias etiopatogénicas, clínicas e histológicas. Las neuromiopatías congénitas, que no tienen componente inflamatorio predominante, no serán desarrolladas en esta revisión.

Dentro de ellas, las miopatías inflamatorias (MI) se caracterizan por tener un patrón miopático en la electromiografía (EMG), elevación de enzimas musculares en suero, imágenes características por resonancia magnética (RM), inflamación en la biopsia y anticuerpos específicos detectables, en algunas de ellas.

La etiología de las MI es habitualmente desconocida, factores infecciosos (virus, bacterias), drogas (estatinas, corticosteroides) y neoplasias pueden estar implicadas en el comienzo y desarrollo de la enfermedad. Como está representado en la tabla 1, los tipos de miopatías son de lo más variados, existen MI de causa desconocida, infecciosas, mitocondriales, tóxicas, endocrinometabólicas, congénitas y, además, forman parte también de este grupo, las distrofias musculares y las miotonías. Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) tienen algún componente inmune y están implicados mecanismos de autoinmunidad celular y humoral. Se consideran autoinmunes por la presencia de autoanticuerpos presentes en el suero de varias de ellas y la presencia de infiltrados inflamatorios en los músculos afectados en los que predominan los linfocitos T. Datos genéticos como la vinculación al HLA DQB1 y polimorfismo del HLA DRB1*0301, sobre todo en PM/DM, demuestran una predisposición genética.

El avance reciente en el conocimiento y estudio de las miopatías ocurrió con el reconocimiento de las otras miopatías inflamatorias y las necrotizantes vinculadas a drogas (estatinas), la determinación de anticuerpos específicos (SRP, HMGCA) y el mayor conocimiento de las de origen genético relacionadas a depósito (enfermedad de Pompe entre otras); estas últimas no tienen componente inflamatorio y, por lo tanto, no se la incluye dentro de las miopatías inflamatorias.

La afectación multiorgánica que incluye el tejido muscular obliga a que las MII sean evaluadas y tratadas por un equipo multidisciplinario (reumatólogo, clínico, neurólogo, cardiólogo, dermatólogo, etc).

El diagnóstico final de todo tipo de enfermedad muscular es histológico, pero hay desconocimiento en la mayor parte de los centros acerca del modo de recolección, preparación y estudio de las muestras, que incluye la interpretación de los resultados de las biopsias, para lo cual se requieren patólogos con mucha experiencia en el tema.

La aproximación diagnóstica debe hacerse con experimentados conocimientos clínicos, estudios de laboratorio que incluyen análisis clínicos (reactantes de fase aguda, determinación de enzimas musculares y marcadores inmunológicos específicos), estudios por imágenes (RM), electrofisiológicos (EMG), genéticos e histológicos que incluyen microscopía óptica, electrónica, histoquímica e inmunohistoquímica.

Habitualmente, las miopatías de patogenia inmune se caracterizan por ser procesos inflamatorios agudos o crónicos del músculo esquelético. Dentro de este grupo, las que tienen más relevancia son la dermatomiositis (DM), la polimiositis (PM), la miositis por cuerpos de inclusión (MCI) y la miopatía necrotizante autoinmune asociadas al uso de estatinas.

Un tema de conflicto es la miopatía que se observa en el contexto de alguna enfermedad autoinmune sistémica como es el caso del lupus eritematoso sistémico (LES) o la esclerodermia sistémica (ESP); es habitual la presencia de MI en el síndrome de superposición o la enfermedad mixta del tejido conectivo; en estos casos es necesario valorar otros síntomas no musculares periféricos (cardíacos, nefropatía, lesión mucocutánea). Las MII pueden asociarse con lesiones malignas, lo cual se observa especialmente en pacientes con DM.

El tratamiento depende del tipo de miopatía presente; la mayoría no tienen curación y solo son pasibles de tratamiento sintomático. Las relacionadas a autoinmunidad suelen responder a corticosteroides, inmunosupresores y, en ocasiones, a terapia biológica.

CLASIFICACIÓN

Adquiridas

1. Miopatías inflamatorias

1.1 De causas conocidas (infecciosas):

- ✎ Virales: HIV, HLTV1.
- ✎ Bacterianas: *Staphylococcus aureus*, TBC.
- ✎ Micóticas: candida, criptococo, aspergillus.
- ✎ Parasitarias: toxoplasmosis, triquinosis, plasmodios, sarcocistis, amebiasis.

1.2 Miopatías inflamatorias idiopáticas

a) No necrotizantes.

- ✎ Polimiositis (PM).
- ✎ Dermatomiositis (DM)/.
- ✎ Dermatomiositis juvenil (DMJ).
- ✎ Miositis asociada a enfermedad autoinmune sistémica:
 - ☞ Lupus eritematoso sistémico (LES).
 - ☞ Esclerodermia (ESP).
 - ☞ Enfermedad mixta (EMTC).
- ✎ Miositis asociada a neoplasias.
- ✎ Síndrome antisintetasa.
- ✎ Miositis por cuerpos de inclusión (MCI).

- Otras formas:
 - ☞ Miositis eosinofílica.
 - ☞ Miositis nodular o focal.
 - ☞ Miositis orbital/ocular.
- b) Necrotizantes
- Miopatía necrotizante asociada a anticuerpos: anti-SRP; anti-HMGCR.
- Miopatía necrotizante paraneoplásica.

2. Miopatías tóxicas a tóxicos y drogas.

3. Miopatías endocrinológicas

- Suprarrenal.
- Tiroidea.
- Paratiroidea.
- Hipofisaria.

4. Miopatías carenciales.

5. Miopatías traumáticas.

6. Rabdomiolisis.

Congénitas

1. Miopatías mitocondriales.

2. Miopatías metabólicas.

3. Depósito de glúcidos: glucogenosis.

- Depósito de lípidos: lipidosis.
- Distrofias musculares.

4. Miopatías congénitas.

5. Miopatías distales.

6. Miopatías miotónicas.

7. Fibrodisplasia osificante progresiva.

Enfermedad de la unión neuromuscular

1. Congénita.

2. Inmunológica.

Otras miopatías

1. Sarcoidosis.

2. Enfermedad de Whipple.

3. Amiloidosis.

4. Histiocitosis.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los pacientes con MII presentan dificultad creciente para la utilización de músculos proximales de miembros superiores e inferiores, la cual se manifiesta al levantarse de la silla, subir escalones y ante tareas que impliquen levantar objetos. La participación de músculos distales como abotonarse o sostener elementos, que pueden manifestarse al comienzo de la MCI, sólo puede ocurrir en las formas tardías de DM/PM y miositis necrotizante autoinmune. Los músculos extensores, flexores del cuello y faríngeos pueden estar comprometidos en cualquier miopatía inflamatoria, en cambio, los músculos faciales suelen afectarse sólo en la MCI. En casos agudos, raramente pueden comprometerse los músculos respiratorios (1).

La atrofia muscular, ocurre tempranamente en MCI, afectando selectivamente los cuádriceps y músculos del antebrazo, pero se desarrolla en todos los subtipos de MII si la debilidad es severa y crónica. En ocasiones, puede acompañarse de mialgias, sobretudo en el síndrome antisintetasa.

En la mayoría de las miopatías pueden estar asociados síntomas extramusculares, como fiebre, pérdida de peso, artralgias y fenómeno de Raynaud; fundamentalmente en el síndrome antisintetasa en el cual el compromiso pulmonar ocurre entre el 10 al 40 % de los casos en forma de enfermedad pulmonar intersticial. El compromiso cardíaco es inusual, pero puede acompañar a la DM y PM activa.

ASPECTOS SOBRESALIENTES DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

Dermatomiositis

La DM es una enfermedad que se presenta habitualmente con compromiso muscular y cutáneo-mucoso. La debilidad muscular es proximal, comprometiendo cinturas escapular y pelviana en forma aguda o insidiosamente progresiva que va acompañada o precedida por una erupción cutánea característica (2). Los pacientes presentan dificultad para levantarse de una silla, subir escaleras y elevar los miembros superiores por encima de su cabeza. El cuadro es generalmente poco doloroso, predominando la debilidad, lo que permite el diagnóstico diferencial con otras formas de enfermedades reumáticas frecuentes (polimialgia reumática, fibromialgia).

La erupción cutánea característica incluye: erupción eritematosa y habitualmente fotosensible en el cuello, espalda y hombros, eritema malar y facial asociado a coloración púrpura de los párpados (exantema heliotropo) que puede asociarse con edema periorbital y erupción papular-esca-mosa sobre los nudillos (pápulas de Gottron). Con menor frecuencia la erupción puede afectar a la parte anterior del tórax (en escote o en V) y la cara palmar de las manos (pápulas de Gottron inversa). Otras manifestaciones cutáneas

incluyen asas capilares dilatados en lecho ungueal, telangiectasias periungueales y piel agrietada en las superficies dorsal y ventral de las manos (denominadas manos de mecánico) (2).

Dentro de las manifestaciones pulmonares pueden presentarse desde disnea y neumonía por aspiración (debido a debilidad de los músculos intercostales y el diafragma), hasta enfermedad intersticial pulmonar (EIP), cuyo patrón más común es la neumonitis intersticial no específica (que puede presentarse hasta en un tercio de los pacientes). La EIP puede complicarse con hipertensión pulmonar (HTP). Eventualmente el cuadro puede ser rápidamente progresivo y fatal (3). De acuerdo a si existe compromiso faríngeo o esofágico los pacientes pueden presentar disglusia o disfagia, respectivamente (4). Tanto el compromiso cardíaco (insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, miocarditis) como el gastrointestinal (sangrado por vasculopatía del intestino) son infrecuentes.

Dermatomiositis juvenil

La DMJ es una rara forma de miositis que se presenta en menores de 18 años de edad; el compromiso cutáneo y muscular es similar a la DM del adulto (5) con la diferencia que suele ser más grave por el compromiso vascular abdominal. Se han propuesto criterios que incluyen: compromiso muscular evidenciado en la RM y/o ecografía, alteraciones en la capilaroscopia, calcinosis cutis (calcificación de tejidos blandos subcutáneos) y disfonía (6). La capilaroscopia es usualmente usada para predecir curso clínico y monitorear actividad. Las manifestaciones acompañantes incluyen fenómeno de Raynaud, artritis, neumonitis, vasculitis del tracto gastrointestinal (que puede ocasionar isquemia y/o infarto intestinal) y cardiomiopatía; también pueden presentar disglusia/disfagia por compromiso de los músculos cricofaríngeos (5,7). La DMJ puede ser clasificada, según su curso clínico en monocíclica, policíclica, crónica y ulcerativa. La forma monocíclica habitualmente remite dentro de los 2 o 3 años.

Una complicación sistémica severa que puede ocurrir en el curso de la enfermedad es el síndrome de activación macrofágica; se ocasiona como consecuencia de la activación de macrófagos que fagocitan los precursores eritroides de la médula ósea, ocasionando progresivas citopenias, hepatoesplenomegalia, fiebre y coagulopatía; requiere de tratamiento rápido y agresivo (8).

Dermatomiositis amiopática

Es una forma clínica adicional de DM que cursa sólo con el componente cutáneo clásico de la enfermedad, no presenta compromiso muscular (8,9). La DM hipomiopática no presenta debilidad muscular clínicamente evidente, pero puede elevar levemente la CK o presentar alteraciones en el EMG, la RM o la biopsia muscular (8,10). Ha sido descrita su asociación con enfermedad intersticial pulmonar y neoplasias, pero con menor frecuencia que en la DM clásica (10,11).

Miositis asociada a cáncer

Las neoplasias ocurren en los adultos en un 25% de los pacientes con DM antes, durante y hasta en los siguientes 5 años del diagnóstico. En ocasiones, puede ser la forma de presentación de la enfermedad. En la PM, la asociación es aproximadamente del 10 al 15% (8,11,13); también puede asociarse a la DM amiopática pero en menor proporción. Las neoplasias más frecuentes son de mama y ovario en la mujer y próstata y pulmón en el sexo masculino; otras que pueden asociarse con menor frecuencia incluyen cáncer de páncreas, estómago, colorrectal, vejiga y linfoma de Hodgkin (8,14). Por tal motivo es que se considera prioritario descartar cualquier neoplasia en adultos con MII, fundamentalmente DM (hasta 5 años posteriores del diagnóstico de la miositis).

En pacientes con miopatía y tumores asociados, la enfermedad autoinmune puede mejorar con el tratamiento del mismo (15); aquellos con una enfermedad maligna subyacente tienen una tasa de supervivencia disminuida en comparación con los pacientes con miopatía que no la tienen (16).

Síndrome antisintetasa

El síndrome antisintetasa es una variante poco frecuente de MII que incluye elementos que, si bien no siempre están presentes, caracterizan al cuadro; los mismos son la miositis inflamatoria, el fenómeno de Raynaud, la poliartritis simétrica no erosiva, la enfermedad intersticial pulmonar y lesiones cutáneas específicas como las denominadas manos de mecánico. Es característica en estos pacientes la presencia de anticuerpos antisintetasa (antihistidil-tRNAsintetasa), dentro de ellos los anti-Jo1 son los más frecuentes (17).

Síndrome de superposición

El síndrome de superposición es una entidad frecuente dentro de las enfermedades autoinmunes sistémicas, se caracteriza por compartir sintomatología y criterios de al menos dos enfermedades del tejido conectivo. Las asociaciones más frecuentes a MII se observan con ESP, síndrome de Sjögren y LES. De tal manera que la esclerodermatomiositis, el LES con afectación muscular asociada o el síndrome de Sjögren secundario a miopatía deben ser evaluadas (6).

Polimiositis

La PM es una entidad menos frecuente y habitualmente debe considerarse como diagnóstico de exclusión (1,17,18). Se define como una miopatía proximal subaguda en adultos, sin erupción cutánea, historia familiar de enfermedad neuromuscular, exposición a drogas miotóxicas (estatinas, penicilamina, zidovudina) ni asociación con endocrinopatías. No presenta en regla general, participación de los músculos faciales y ni extraoculares.

Afecta a mayores de 20 años (no se ha descrito en la infancia) y tiene preferencia en el sexo femenino (1,19). A diferencia de la DM, es estrictamente muscular y se presenta con debilidad muscular proximal de las extremidades

y los flexores del cuello en forma progresiva y simétrica, evolucionando durante semanas o meses. Suelen presentar mialgias y la disglusia/disfagia se produce en un tercio de los pacientes. La afectación extra-muscular reportada es la asociación con enfermedad pulmonar (EIP) o miocárdica (miocarditis) (2). Además del cuadro clínico existen diferencias en la patogenia y en la histología del músculo afectado que la diferencia de otras formas de MII.

Miositis por cuerpos de inclusión

La MCI es la miopatía inflamatoria más común e incapacitante en personas mayores de 50 años de edad (1,18), afecta con mayor frecuencia a hombres en una proporción de 3 a 1 en relación a mujeres.

El comienzo es insidioso y se desarrolla durante un largo período de años; puede tener un comportamiento de afectación muscular asimétrico, compromete tanto músculos distales como proximales y progresa en forma constante, simulando una distrofia muscular en la vejez o una enfermedad de la motoneurona lentamente progresiva. Debe sospecharse MCI cuando un paciente con cuadro atípico de PM no responde a la terapia inmunosupresora. Las características que pueden conducir a un diagnóstico clínico temprano incluyen la participación temprana de los músculos distales, especialmente los extensores y flexores de los dedos del pie, la atrofia de los músculos de los antebrazos y cuádriceps (presentan caídas frecuentes debido a la debilidad de los músculos cuádriceps) y la debilidad muscular facial (leve). En ocasiones afecta únicamente los músculos cuádriceps (con atrofia precoz) y los tibiales anteriores y sóleo. Los músculos del esqueleto axial pueden verse afectados, lo que resulta en camptocormia (flexión hacia adelante de la columna vertebral) o caída de la cabeza. La disfagia se produce en más del 50% de los pacientes, en ocasiones tempranamente (1,18).

Miopatía necrotizante inmunomediada

La miopatía necrotizante autoinmune o inmunomediada (MNIM) se caracteriza por el escaso o nulo infiltrado inflamatorio en la biopsia muscular. Su patogenia es considerada inmunomediada por encontrarse, en ocasiones C5b-9 y CMH-1; en algunos pacientes se pueden hallar autoanticuerpos y suelen presentar respuesta favorable a inmunosupresores (20).

De etiología desconocida se la vincula a infecciones virales, cáncer, enfermedades del tejido conectivo o medicamentos como las estatinas. Se asocian con autoanticuerpos específicos como los dirigidos contra partículas de reconocimiento de señal (anti-SRP), la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa (anti-HMGCR) o las antisintetasas.

Existen diferencias entre la MNIM y las miopatías tóxicas o miopatías necrotizantes. El curso de la miopatía necrotizante generalmente es autolimitado, cediendo al suprimir el agente disparador, ocasionalmente luego de semanas o meses (21).

Los pacientes con MNIM, pueden tener CK elevada que supera en mucho el límite superior del normal. Cursa con debilidad muscular aguda o subaguda, y en menor frecuencia crónica. El tratamiento con corticoides e inmunosupresores suele ser efectivo (8,22).

La miopatía necrotizante inducida por estatinas ha sido asociada con un anticuerpo contra la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA-reductasa (HMGR) (22,23). La determinación y el monitoreo de dichos anticuerpos es importante en el control de la actividad de la enfermedad. Recientemente, Werner y col. encontraron que los niveles de CK correlacionan con los niveles de HMGR y la fuerza muscular; a su vez, la respuesta al tratamiento inmunosupresor correlaciona con la disminución de los niveles de HMGR y mejoría de la fuerza (23).

Miopatía asociada a anticuerpos antipartículas de reconocimiento de señal

Los anticuerpos antipartículas de reconocimiento de señal (anti-SRP), han sido asociados previamente a PM y DM (20,24). Recientemente se considera a la miopatía asociada a anti-SRP, como una entidad separada distinguible de estas y que, con menor frecuencia, se asocia a enfermedades autoinmunes. Se caracteriza clínicamente por su debilidad proximal rápidamente progresiva y curso crónico, elevados niveles de CK y relativa resistencia al tratamiento inmunosupresor convencional (20,25). Tiene usualmente mal pronóstico.

Miopatía asociada a anticuerpos anti-HMGCR

Las estatinas y los inhibidores de la HMGR han sido asociados con un amplio espectro de trastornos musculares, produciendo desde leve debilidad muscular y mialgias, hasta severa miopatía y, en raros casos, eventos fatales por rabdomiólisis (26).

El riesgo para el desarrollo de la miopatía es muy variable, depende del tipo de estatina, la predisposición genética, la edad, el sexo y la medicación concomitante. La importancia de la predisposición genética es muy relevante y recientemente se han identificado diversos genes que confieren susceptibilidad (LC01B1, CYP2D6, CYP3A, EYS, ABCB1 y GTAM).

Se han propuesto diversos mecanismos patogénicos para la miotoxicidad inducida por estatinas, incluyendo niveles de reducción de colesterol, procesos postranscripcionales como glicosilación, déficit de proteínas o coenzima Q10, entre otros (20,26). La mayoría de los pacientes mejoran luego de suspendida la droga, pero hay un pequeño grupo de pacientes con MNIM que continúa progresando, a pesar de la retirada de la medicación. Es por ello, que se considera que el proceso autoinmune se desencadenaría por la presencia de altos niveles de anti-HMGCR, los que no son encontrados en pacientes con otro tipo de miopatía (20,26,27).

Los pacientes con anticuerpos antisintetasas, sobre todo anti-Jo1, pueden también desarrollar MNIM, con síntomas como mialgia o debilidad muscular y CK elevada (20).

DIAGNÓSTICO DE MIOPATÍA

El diagnóstico de las MII se basa en la combinación de los datos recabados de la historia clínica (ritmo de progresión de la enfermedad, patrón de compromiso muscular y manifestaciones extra-musculares), los niveles de enzimas musculares, los hallazgos electromiográficos característicos, las imágenes por RM, la presencia de ciertos autoanticuerpos y definitivamente la biopsia muscular (1,17).

En principio se desarrollarán los aspectos de:

- ✎ Laboratorio: reactantes de fase aguda, enzimas musculares, estudio inmunológico (de enfermedad sistémica y específicos/asociados a miositis).
- ✎ Electromiografía (EMG).
- ✎ Imágenes.
- ✎ Biopsia muscular.

Estudios de laboratorio

Reactantes de fase aguda

La elevación de los reactantes de fase aguda y el descenso de los valores de hemoglobina suelen acompañar la actividad inflamatoria de varios tipos de MII. La tasa de velocidad de eritrosedimentación (ERS) y los valores de la proteína C reactiva (PCR) se elevan y acompañan al proceso inflamatorio, los valores suelen normalizarse con el control de la enfermedad (17).

Enzimas musculares

Las enzimas derivadas del músculo en suero son el indicador más sensible de MII. La creatina quinasa (CK), se encuentra elevada en pacientes con enfermedad activa, los niveles más altos de CK se observan en pacientes con MNIM pudiendo llegar hasta 50 veces del límite superior de la normalidad; valores menores de CK (menos de 10 veces el límite superior de la normalidad) pueden hallarse en pacientes con MCI. Aunque los niveles séricos de CK suelen acompañar a la actividad de la enfermedad, pueden ser normales o sólo encontrarse ligeramente elevados en pacientes con DM activa, miositis asociada a síndrome de superposición o MCI activa.

Los niveles de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (TGO/TGP) también suelen estar elevados sin enfermedad hepática. Los niveles de aldolasa son menos sensibles y pueden ocasionalmente no reflejar el daño muscular; sin embargo, se ha observado que puede estar selectivamente alta en miositis con patología perimisial. La elevación de la enzima láctico deshidrogenasa (LDH) también suele acompañar al daño muscular (1,17).

Autoanticuerpos

Los anticuerpos observables en enfermedades musculares inflamatorias pueden estar vinculados a enfermedad autoinmune sistémica o ser propios de MII.

Es probable que la respuesta de autoanticuerpos en las MII esté controlada por antígeno y este genéticamente determinada por alelos HLA de clase II. Los principales marcadores alélicos asociados con la MII son B*0801 y DRB1*0301 (28).

Los anticuerpos de las enfermedades sistémicas sugieren que la miopatía puede pertenecer a una enfermedad del tejido conectivo (síndrome de superposición). Sin embargo, no necesariamente establece un diagnóstico específico de la enfermedad del tejido conectivo. Los anticuerpos antinucleares (ANA) se detectan en 24-60 % de DM, 16-40 % de PM, y en hasta 20 % de pacientes de pacientes con MCI. Los anticuerpos anti-Ro52(TRIMP21)/60 (SSA), anti-La (SSB), anti-Sm, anti-RNP, anti-Scl70 y anticentrómero deben ser evaluados (17).

En los últimos años dentro del campo de las MII se han reconocido y caracterizado un mayor número de autoanticuerpos en miositis; los mismos son clasificados en dos grandes grupos: anticuerpos asociados a miositis (*myositis-associated antibodies* –MAAs-) y anticuerpos específicos de miositis (*myositis-specific antibodies* –MSAs-) (28).

Los MAAs (Tabla 2) son anticuerpos dirigidos contra autoantígenos nucleares y/o nucleolares, observados en las MII y otras enfermedades del tejido conectivo. Estos incluyen anticuerpos anti-Ro52(TRIMP21), anti-PM-Scl, anti-complejo ribonucleoproteína (RNP: U1 RNP, U2 RNP, U4 / U6 RNP y U5 RNP) y anti-Ku (28).

Los anticuerpos anti-Ro52(TRIMP21) son los más comúnmente detectados. El mismo puede ser un antígeno del núcleo y/o citoplasmático, por ello es que una prueba de ANA negativos no excluye positividad del mismo. Entre los pacientes con enfermedad autoinmune, la presencia de dichos anticuerpos se asocian con frecuencia con EIP (28).

Los anti-PM-Scl son un subconjunto de anticuerpos antinucleolares observados en pacientes con PM, ED y síndrome de solapamiento de PM/ED. Los autoantígenos dentro del complejo han sido identificados como PM-Scl75 y PM-Scl100. La reactividad a ambos antígenos se detecta en pacientes con síndromes de superposición. La presencia en PM o DM del anticuerpo anti-PM-Scl se asocia a afectación pulmonar y esofágica, también a algunas manifestaciones del síndrome antisintetasa (28).

Los anticuerpos anti-Ku se encuentran hasta en el 55 % de los casos con síndrome de superposición de PM/ES. Los pacientes con miositis y anti-Ku positivo muestran

con frecuencia afectación de las articulaciones, fenómeno de Raynaud y un mayor riesgo de presentar EIP (28).

Aunque estos autoanticuerpos no son específicos para miositis, su presencia puede ser útil para distinguir una miopatía inflamatoria de una miopatía no autoinmune (17).

Los anticuerpos asociados a miositis [*myositis-associated antibodies MAAs* (adaptación)] (29) son los siguientes:

- 🚩 Anti-Ro52(TRIMP21).
- 🚩 Anti-Ro60.
- 🚩 Anti-La.
- 🚩 Anti-PM-Scl 75.
- 🚩 Anti-PM-Scl 100.
- 🚩 Anti-Ku.
- 🚩 Anti-U1/2/4/5/6 RNP.

En cuanto a los MSAs, los más frecuentes son los anticuerpos antisintetasa, anti-Mi2 y anti-SRP; pueden determinarse en suero con mayor facilidad en la práctica diaria.

Los anti-sintetasas reaccionan con las aminoacil-tRNA sintetetasas (*tRNA synthetases*). Éstas son un grupo de enzimas citoplasmáticas, cada una de las cuales cataliza la unión de un aminoácido específico al ARNt afín durante la síntesis de proteínas. Actualmente se reconocen anticuerpos dirigidos a ocho ARN-t sintetetasas diferentes (Tabla 1). Los antisintetasas son los MSAs más comunes, se identifican en un 35-40% de los pacientes con MII y se asocian al síndrome antisintetasa. Los anticuerpos contra Jo-1 (el antisintetasa más común) se asocia con un mayor riesgo de miositis y EPI (28).

Como es sabido, los MSAs son anticuerpos considerados altamente específicos para MII y la estrecha correlación de estos con el fenotipo clínico y su papel en el pronóstico, ha llevado al desarrollo de sistemas de clasificación clínico-serológicos (28,30).

Existen variantes de MII que se consideran un grupo heterogéneo de síndromes asociados con anticuerpos específicos. Los MSAs que están asociados a distintos síndromes clínicos tienen en cuenta las manifestaciones cutáneas, la EIP y la asociación a malignidad, resumidos en la tabla 2. Es probable que la categorización serológica de las miopatías sea utilizada para propósitos clínicos y pronósticos y se conviertan en un tiempo no muy lejano en una práctica de rutina a medida que los anticuerpos estén disponibles en los centros de referencia (28,30).

Tabla 1. Anticuerpos antisintetasa y los principales hallazgos clínicos asociados (adaptación) (28)

Anti-sintetasa	tRNA sintetetasa (antígeno)	Clínica
Anti-Jo-1	Histidil	PM, DM + EIP
Anti-PL-7	Treonil	PM, DM + EIP
Anti-PL-12	Alanil	EIP > miositis
Anti-EJ	Glicil	PM > DM + EIP
Anti-OJ	Isoleucil	EIP + PM/DM
Anti-KS	Asparaginil	EIP > miositis
Anti-Zo	Fenilalanil	EIP + PM/DM
Anti-Ha	Tirosil	EIP+ PM/DM

Otros anticuerpos descritos con menos evidencia que avala su asociación con determinadas miopatías son el anti-SAE, el anti-Mup44 y el anti-FHL1.

Electromiografía

Es un estudio complementario de utilidad en el diagnóstico, útil principalmente para diferenciar condiciones miogénicas o neurogénicas y además ayuda a evaluar actividad de la enfermedad. La EMG puede mostrar potenciales de unidad

Tabla 2. Anticuerpos específicos de miositis (adaptación) (30)

Anticuerpo	Antígeno	Miositis asociada	Asociación clínica	¿Aumento de malignidad?
Mi-2	ADN-helicasa	DM	Presentación clásica de DM, sensibilidad a los esteroides. Mejor pronóstico de enfermedad, prevalencia reportada ~10% de DM	NO
MDA5	CADM-140	DM	Compromiso muscular ausente o mínimo, alta incidencia de EIP, puede ocurrir ulceración de la piel, mayor riesgo de úlceras orales	NO
TIF1- γ	p155/140	DM	Presentación clásica de DM, lipoatrofia y ulceración en DM juvenil.	SI
NXP-2	Mu	DM, menos en PM	Mayor incidencia de calcinosis, menor edad de inicio, buena respuesta a la terapia, más frecuente en DM juvenil	SI
Jo-1	histidil-t RNA sintetetasa	DM y PM	Síndrome antisintetasa: artralgia, EIP, fiebre, fenómeno de Raynaud, manos de mecánico. Prevalencia de 10-20%	NO
SRP	partículas de reconocimiento de señal	MN	Enfermedad grave, resistente a la terapia, mayor incidencia de miocarditis	NO
HMGCR	HMG-CoA reductasa	MN	Presente en 2/3 de pacientes MN con exposición previa a estatinas. Alta CK, resistente a la terapia.	NO
5cN1A		MCI	Presente en 2/3 de pacientes de MCI, (muy específicos).	NO

motora miopático (unidades polifásicas de corta duración y de baja amplitud en la activación voluntaria) y aumento de la actividad espontánea, con fibrilación, descargas repetitivas complejas y ondas agudas positivas. Estos hallazgos son importantes para determinar si la miopatía es activa o crónica y para descartar trastornos neurogénicos, pero no pueden diferenciar las MII idiopáticas de las miopatías tóxicas o distróficas (17).

En la miositis activa, se espera una actividad anómala de inserción y espontánea, mientras que la atrofia de fibras musculares tipo 2 ocurre secundaria al uso de esteroides; la actividad de inserción es típicamente normal y puede reducirse si se ha producido un reemplazo fibrótico significativo (17).

La EMG ayuda para la elección del sitio a realizar la biopsia, sin que la misma sea realizada en el mismo lugar del estudio (17,30).

Imágenes

En la última década, ha aumentado el interés en el uso de imágenes neuromusculares como una herramienta no invasiva en el diagnóstico de las enfermedades musculares, principalmente para guiar la biopsia muscular, evaluar la extensión y controlar la progresión o daño de la enfermedad (31). La RM es la modalidad preferida en técnicas de imágenes dado que proporciona información más detallada que la tomografía computarizada y el ultrasonido (31). En el contexto de la MII, la hiperintensidad de imagen en T2 se interpreta típicamente como una enfermedad activa, sin embargo el edema intramuscular no es específico y este hallazgo en la RM debe ser interpretado dentro del contexto clínico. Tradicionalmente, la RM se ha utilizado de manera regional, centrándose en las extremidades proximales o en los grupos musculares clínicamente afectados más graves. Sin embargo, la RM de cuerpo entero (*whole body MRI-WBMRI*) se ha convertido en una modalidad de investigación viable y disponible para los médicos ya que diferentes tipos de miositis afectan músculos diferentes que pueden detectarse por la RM (32).

La evaluación de los músculos mediante este tipo de estudios complementarios aporta información sobre la forma, el tamaño, la arquitectura del músculo, el grado de entrenamiento muscular o el estado nutricional del individuo. Sin embargo, la evaluación e interpretación de la RM muscular deber realizarse con cautela, puesto que el edema muscular es un hallazgo inespecífico y puede observarse en múltiples procesos (32).

Independiente de su papel en el proceso de diagnóstico, la RM puede tener utilidad en el seguimiento longitudinal de los pacientes con MII para evaluar la eficacia terapéutica y para diferenciar actividad de la enfermedad (edema) de daño crónico (atrofia) (31,32).

Biopsia muscular

El procedimiento diagnóstico definitivo en las MII es la biopsia muscular, la cual se analiza de acuerdo al contexto clínico del paciente. Idealmente debe ser realizada antes del inicio del tratamiento. Usualmente la biopsia se realiza de los músculos vasto lateral, deltoides o bíceps braquial. Para obtener el mayor rédito diagnóstico de la biopsia, se recomienda procesarla en un tiempo máximo de 2 horas en un laboratorio que cuente con las diferentes técnicas histológicas, histoquímicas e inmunohistoquímica (complejo de ataque de membrana (C5b-C9) y complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (CMHI) (33,34).

Al momento de la biopsia, se debe seleccionar un músculo clínicamente afectado, pero que no presente atrofia grave, también hay que tener en cuenta, entre otras cosas, que no se haya realizado un EMG en el mes previo, recibido una inyección o vacuna (en el músculo a biopsiar). La RM, es útil para seleccionar el sitio de biopsia, ya que nos muestra qué músculo presenta mayor actividad (edema), y nos permite excluir un músculo gravemente afectado, con gran porcentaje del mismo infiltrado por grasa (35).

La característica histológica común en la DM, PM y MCI es el infiltrado de células inflamatorias mononucleares en el músculo esquelético. Estos infiltrados consisten en linfocitos y macrófagos, dentro y/o alrededor de los fascículos musculares que pueden invadir las fibras musculares. A pesar de esta característica en común, distintos patrones histopatológicos se encuentran en las distintas enfermedades. Estas características pueden variar en la enfermedad temprana y tardía, pudiendo encontrarse variaciones significativas, superposición y participación irregular de las fibras musculares. La colaboración de un patólogo experimentado en tejido muscular esquelético es de vital importancia en el análisis de la muestra (28,29,36).

El sello distintivo de la DM es la atrofia perifascicular, con infiltración de células inflamatorias crónicas perivasculares y perifasciculares. Las células inflamatorias son principalmente linfocitos, predominantemente células tipo B, aunque también se observan células T CD4+. La activación del complemento y el depósito del complejo de ataque de membrana en los vasos endomisiales están implicados en la microangiopatía de la DM, que puede conducir a hipoperfusión distal y estrés celular perifascicular (28,36).

La lesión en la PM se caracteriza por un infiltrado endomisial de células inflamatorias de linfocitos T CD8+ (expandidos clonalmente) y macrófagos, que rodean e invaden focalmente las fibras musculares que expresan el complejo mayor de histocompatibilidad clase 1 (MHC-1), es decir, inflamación primaria, aunque se encuentran variaciones en los patrones de la PM (28,36).

La MCI se caracteriza por presentar “vacuolas ribeteadas” además de los cambios observables en la PM. Las vacuolas contienen una serie de proteínas que incluyen, β -amiloides,

tau fosforilada, TDP-43, aB-crystallin, myotilin y p62, reflejando un proceso miodegenerativo. Puede existir una respuesta inflamatoria variable que comprende linfocitos CD8+ y macrófagos que invaden las fibras musculares. El número de fibras deficientes en citocromo oxidasa (COX negativa) es mayor que el esperado para la edad, y se asocia con disfunción mitocondrial, recientemente demostrada como secundaria a múltiples deleciones adquiridas en el ADN mitocondrial. La microscopía electrónica revela característicamente inclusiones citoplásmicas filamentosas de 15-20 nm (ocasionalmente nucleares), aunque la ausencia de estos filamentos no excluye un diagnóstico de MCI y no se realiza de rutina (28,36).

La MNIM, antiguamente subgrupo de la PM, en la actualidad se reconoce como una entidad distinta, caracterizada por abundantes fenómenos de necrosis con escasos infiltrados inflamatorios. La inmunotinción identifica linfocitos (CD45) y macrófagos (CD68) dentro de infiltrados inflamatorios (28,36).

El diagnóstico de MII basado únicamente en el hallazgo de infiltrados inflamatorios en el músculo esquelético es un verdadero dilema dado que los infiltrados inflamatorios son irregulares y pueden estar ausentes en la enfermedad activa. Estos también pueden ser atenuados por la inmunosupresión y, por lo tanto, estar ausentes después del inicio del tratamiento. Es importante tener en cuenta que los infiltrados inflamatorios no son específicos de las MII y se detectan en otras condiciones (incluidas las distrofias musculares). A la vista de las limitaciones de confiar únicamente en infiltrados de células inflamatorias para diagnosticar MII, se han desarrollado pruebas con inmunohistoquímica para identificar con precisión y distinguir las MII de otros potenciales imitadores (28).

La biopsia muscular también es importante para diferenciar pacientes con MCI y MNIM (28).

La biopsia muscular es un instrumento fiable en el diagnóstico de PM y MCI en cerca del 85 % de los pacientes. Los errores en el diagnóstico en el 15 % restante pueden evitarse o reducirse mediante la evaluación combinada de los hallazgos clínicos y serológicos. Por lo tanto, es importante realizar una evaluación holística del paciente por un equipo médico multidisciplinario (34).

Es de notar que una biopsia muscular normal no excluye una MII, ya que la enfermedad en la mayoría de los casos es segmentaria (29,34).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios de Bohan y Peter para DM/PM continúan utilizándose en la actualidad como guía práctica para el diagnóstico en pacientes con sospecha de estos tipos de miopatías.

Es creciente la dificultad actual de llevar a cabo una actualización de dichos diagnósticos ya que las MII se encuentran en constante revisión y comprenden un grupo muy heterogéneo de patologías en cuanto a su etiopatogenia, clínica y tratamiento. El grupo de estudio europeo IMACS (International Myositis Assessment & Clinical Studies Group) se encuentra desarrollando en la actualidad criterios de clasificación y medidas de respuesta clinimétricas que facilitarían el estudio de las mismas.

Criterios diagnósticos de Bohan y Peter (37)

1. Debilidad simétrica de los músculos proximales de las cinturas escapular y/o pelviana y de los flexores anteriores del cuello, con o sin disfagia o compromiso de los músculos respiratorios que progresa en semanas a meses.
2. Biopsia muscular característica: con evidencia de necrosis de fibras tipo I y II, fagocitosis, regeneración con basofilia, grandes núcleos subsarcolemales, atrofia con distribución perifascicular, variación en el tamaño de las fibras y exudado inflamatorio frecuentemente perivascular.
3. Elevación de los niveles séricos de la tríada de enzimas musculares, particularmente de CK y frecuentemente de aldolasa y transaminasas (TGO y TGP).
4. Cambios miopático en el EMG: presencia de la tríada de potenciales de unidad motora (polifásicos, de corta duración y pequeña amplitud), fibrilaciones, ausencia de ondas agudas positivas e irritabilidad de inserción (detectan signos de inutilidad de membrana) y descargas espontáneas bizarras de alta frecuencia.
5. Cambios dermatológicos: coloración violácea de los párpados (heliotropo) con edema periorbitario y dermatitis eritemato-escamosa sobre elevada en dorso de manos (especialmente sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, signo de Gottron) rodillas, codos, maléolos internos, cara, cuello y parte superior del torso.

Se considera DM:

- ☞ Definida: ante la presencia del criterio cutáneo en asociación con 3 o 4 de los criterios restantes.
- ☞ Probable: presencia del criterio cutáneo y 2 de los criterios restantes.
- ☞ Posible: presencia del criterio cutáneo y 1 de los criterios restantes.

Para el diagnóstico de PM (se excluye el criterio 5):

- ☞ Definida: ante la presencia de los primeros 4 criterios.
- ☞ Probable: con 3 de estos criterios.
- ☞ Posible: con 2 de ellos.

TRATAMIENTO

Los principales objetivos del tratamiento de las MII son eliminar la inflamación, restaurar el rendimiento muscular y prevenir el daño crónico, para reducir la morbilidad y re-

cuperar la calidad de vida. Por lo tanto, implica un enfoque multidisciplinario con diferentes especialistas dependiendo de las manifestaciones de la enfermedad (reumatólogos, neurólogos, dermatólogos, neumólogos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionales y cirujanos) (5).

Las MII son un conjunto de trastornos heterogéneos que presentan una respuesta al tratamiento variable. En la actualidad, existe una gran necesidad no satisfecha de nuevas terapias, las cuales sólo pueden lograrse mediante un mayor conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos. Existe confusión en cuanto a la eficacia de las estrategias farmacológicas actuales debido a la falta de estudios clínicos controlados aleatorizados.

En los pacientes adultos con MII, se inicia el tratamiento con un régimen de dosis altas de corticosteroides, en 3 pulsos de 1 g de metilprednisona/día y/o 1 mg/Kg/día por vía bucal. Según la severidad del cuadro puede asociarse algún agente ahorrador de esteroides (inmunodepresores). Los glucocorticoides normalizan las enzimas musculares séricas y mejoran o preservan la fuerza muscular (38). Lundberg y col. encontraron una disminución de la expresión del MHC de clase I, incluyendo IL-1a, IL-1b, y moléculas de adhesión celular y una mejoría en la fuerza muscular en pacientes tratados con prednisona durante 3 a 6 meses (39). El descenso gradual de esteroides es la conducta a seguir y comprende un mínimo de 24 meses (5).

Aproximadamente el 50 % de los pacientes con MII no responden completamente a los glucocorticoides solos. En un estudio de cohorte retrospectivo de 113 pacientes, muchos de los que respondieron a la monoterapia con glucocorticoides no recuperaron la fuerza muscular normal y/o presentaron rebotes cuando los glucocorticoides se suspendieron (38). En estos casos es necesario reconsiderar el diagnóstico, en ocasiones con una nueva toma de biopsia, así como también evaluar la posibilidad de que se trate de miopatía asociada al uso de esteroides o la presencia de una neoplasia subyacente no detectada.

Los tratamientos inmunosupresores nos permiten el “ahorro de dosis altas” de esteroides. Habitualmente estos medicamentos son de acción lenta y pueden tardar hasta 3 a 6 meses para alcanzar la eficacia completa. Las opciones habituales son metotrexato, azatioprina y mofetil micofenolato, ningún ensayo clínico ha demostrado la superioridad de uno de estos agentes sobre los otros.

El metotrexato (MTX) es un antimetabolito del folato que se une irreversiblemente a la dihidrofolato reductasa, resultando en la inhibición de la síntesis, reparación y replicación del ADN. Es el más utilizado en nuestro medio, tanto por su eficacia como por su fácil posología y conocimientos de seguridad por parte del reumatólogo, dada su amplia utilización en otras enfermedades reumatológicas. En un pequeño estudio, Metzger *et al.*, demostraron normalización del nivel de CK y mejoría de la fuerza en 17 de 22 pacien-

tes con DM o PM tratados con MTX intravenoso (40). En la actualidad se utiliza por vía oral, subcutánea o intramuscular de acuerdo a dosis elegida y tolerancia. Usualmente, se comienza con una dosis de 15 mg por vía oral una vez a la semana (asociado a 1 mg/día de ácido fólico) incrementando la misma hasta alcanzar 25 mg una vez a la semana a los 3 a 6 meses. Los efectos adversos más frecuentes con el MTX y hacia los cuales deben enfocarse las medidas de vigilancia del médico tratante son: elevación de enzimas hepáticas, intolerancia gastrointestinal, neumonitis y estomatitis. Es por ello que se recomiendan a los pacientes que eviten el consumo excesivo de alcohol y se realizan pruebas de detección de enfermedad hepática y pulmonar preexistentes. El tratamiento se controla periódicamente con hemograma, función hepática y creatinina, en forma mensual al comienzo de la enfermedad y, una vez alcanzada la remisión, trimestralmente. Pueden utilizarse dosis más altas de ácido fólico y leucovorina como terapia de rescate ante efectos adversos graves. Es un medicamento teratogénico, por lo cual, las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas en medidas de anticoncepción estrictas mientras reciban MTX.

La azatioprina (AZA) es un derivado de la mercaptopurina que inhibe su metabolismo, interfiriendo así con la replicación celular. Un estudio de seguimiento a largo plazo demostró una mejoría de la discapacidad funcional a los 3 años en pacientes tratados con prednisona y AZA (41). La dosis debe ser de 2 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, comenzando con 25 a 50 mg/día e incrementando de 25 a 50 mg/semana hasta que se alcanza la dosis objetivo. Los efectos adversos incluyen reacciones pseudo-gripales e intolerancia gastrointestinal (náuseas y diarrea). La mielosupresión durante el tratamiento con AZA puede ocurrir en pacientes con deficiencia de tiopurina metiltransferasa.

Estudios comparativos han sugerido que AZA y MTX tienen una eficacia similar, pero los estudios que evalúan la sobrevida de ambas drogas son contradictorios (38,42). Aunque el MTX suele considerarse como el primer agente inmunosupresor en el tratamiento de las MII, se prefiere la AZA en pacientes con enfermedad hepática, aquellos que no quieren abstenerse del consumo de alcohol o en el caso de compromiso pulmonar antes mencionado (43).

El mofetil micofenolato (MMF) es un inhibidor reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, inhibiendo así la síntesis de nucleótidos de guanosa que, a su vez, la proliferación de linfocitos T y B. Ha demostrado eficacia en algunos estudios retrospectivos de serie de casos. De elección en pacientes con compromiso pulmonar intersticial dada la contraindicación para el MTX, Morganroth y col. estudiaron retrospectivamente a 4 de los 16 pacientes que tenían DM con enfermedad intersticial pulmonar hallando que 3 de los 4 normalizaron completamente la función pulmonar a un año de seguimiento (44). La dosis de inicio es 500 mg/día, incrementando semanalmente hasta llegar a 2 gr/día y excepcionalmente hasta 3 gr/día (dada la alta tasa de efectos adversos con dicha dosis, principalmente,

náuseas y diarrea). Deben ser monitoreados el recuento de leucocitos y la función hepática, así como aconsejar medidas de anticoncepción en mujeres en edad fértil dado que, al igual que MTX, es teratogénico.

En cuanto al compromiso cutáneo, debe tomarse en consideración el uso de hidroxicloroquina a dosis de 5 mg/kg (dosis usual 400 mg/día), con el consecuente monitoreo oftalmológico. Las medidas de protección solar incluyen la protección física (gorros, ropa adecuada) y las pantallas solares con filtros mayores a 50; los procedimientos deben ser debidamente aconsejadas en estos pacientes.

Para pacientes adultos o jóvenes con miositis severa, compromiso cutáneo grave, disfagia, compromiso pulmonar rápidamente progresivo o enfermedad refractaria a las terapias previamente descritas, se utilizan las dosis altas de esteroides en pulsos endovenosos de metilprednisolona, asociados a inmunoglobulina intravenosa, ciclofosfamida, rituximab o ciclosporina (5).

Los pulsos endovenosos de metilprednisolona a dosis de 500 a 1.000 mg/día por 3 días consecutivos son una terapia de rescate ante los pacientes que revisten mayor gravedad. Luego de los pulsos, el tratamiento es continuado con dosis de 1mg/kg de esteroides por vía oral y el consecuente descenso gradual de los mismos una vez lograda respuesta clínica y descenso de las enzimas musculares.

Como tratamiento inmunosupresor, en estos casos, se utiliza principalmente la ciclofosfamida (CF). Por la menor toxicidad es de elección la vía endovenosa a la oral; se administra en dosis de 1gr/m² cada 4 semanas por 6 meses. La CF debe ser administrada con una buena hidratación preinfusión, se puede utilizar mesna droga que sirve para disminuir el riesgo de cistitis hemorrágica (complicación muy rara en esta forma de administración parenteral). Debe considerarse que este inmunosupresor lleva a falla ovárica precoz y esterilidad, por lo cual, en mujeres en edad fértil puede optarse por otros tratamientos como primera línea. Otros efectos adversos asociados a CF son náuseas, vómitos e infecciones recurrentes.

Otra alternativa terapéutica, en casos severos o refractarios, son las inmunoglobulinas intravenosas (IGEV) a una dosis de 1 a 2 g/kg de peso corporal ideal, administrada durante 2 días consecutivos una vez al mes durante 1 a 6 meses. Dalakas y col, realizaron un ensayo controlado con placebo de 15 pacientes con DM que recibieron IGEV cada mes durante 3 meses. Doce pacientes tuvieron mejoría en la fuerza muscular, compromiso cutáneo y actividades de la vida diaria; 5 pacientes fueron rebiopsiados mostrando mejoría en parámetros anatomopatológicos (45).

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal contra el CD20 expresado en los linfocitos B, que se ha posicionado como una alternativa a las terapias convencionales. Pueden utilizarse 2 esquemas de infusión: 2 dosis de 1.000 mg separadas

por 15 días o 375 mg/m² mensuales durante 4 meses. Con ambos esquemas se han llevado a cabo estudios clínicos abiertos observando mejoría en la fuerza muscular, niveles de CK, enfermedad cutánea y pulmonar (46,47). El primer ensayo prospectivo, doble ciego, aleatorizado y multicéntrico de RTX en miositis, involucró a 200 pacientes pediátricos y adultos que recibieron RTX por enfermedad refractaria. Se observó una respuesta favorable y mejoría en el 83 % de los pacientes a lo largo del ensayo de 44 semanas (48). Un análisis adicional de los datos de este estudio demostró que la presencia de anticuerpos antisintetasas y anti-Mi2, junto con el subgrupo de DM juvenil y menor daño crónico fueron fuertes predictores de mejoría clínica con RTX (49). Se recomienda determinar los niveles basales de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) y evaluar infección como hepatitis B, C y tuberculosis latente antes de administrar RTX. Los efectos adversos más frecuentes son las complicaciones infecciosas graves.

Tanto ciclosporina como tacrolimus son alternativas terapéuticas menos utilizadas en nuestro medio, se reservan para pacientes refractarios a los tratamientos previamente descritos, especialmente con aquellos con compromiso pulmonar.

Los agentes anti-TNF, como etanercept e infliximab, se han utilizado para el tratamiento de MII, pero los resultados han sido contradictorios y su eficacia aún está por establecerse. A su vez, informes recientes sugieren que presentan potencial para inducir PM y DM (50,51).

Tanto tocilizumab (un antagonista del receptor de IL 6) como abatacept (un inhibidor de la coestimulación del linfocito T), cuentan con prometedores reportes de casos con buena eficacia en MII que alentaron el desarrollo de estudios controlados randomizados y doble ciego que se encuentran en marcha.

Existe una creciente evidencia de que la inmunidad innata, mediada por el interferón de tipo I (IFN- α/β), puede estar implicada en la patogénesis de las MII. Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado, evaluó el sifalimumab (anticuerpo monoclonal anti-interferón α) en PM/DM y encontró que estaba asociado con supresión del interferón en sangre y tejido muscular, lo cual se correlacionó con la mejoría clínica (52).

En la miositis por cuerpos de inclusión llevamos a cabo el mismo esquema terapéutico descrito para PM/DM, pero desafortunadamente estos pacientes son habitualmente refractarios a los mismos y son escasos también los estudios clínicos al respecto.

Es de suma importancia que el tratamiento farmacológico se acompañe de medidas no farmacológicas, principalmente la rehabilitación (terapia física/ocupacional) que de acuerdo al grado de inflamación y compromiso muscular comprenden desde movimientos pasivo-asistidos iniciales para evitar rigidez y pérdida de función, hasta ejercicios de

reeducación y fortalecimiento muscular lentamente progresivos. A la terapia física es necesario asociarle terapia ocupacional, importante para mantener y/o recuperar las actividades de la vida diaria. Ayudan a los pacientes a mejorar la movilidad, mantener la función motora, prevenir contracturas (especialmente en DMJ) y previenen los efectos secundarios de los corticosteroides como el aumento de peso, osteoporosis y atrofia muscular (17).

En el pasado, se consideraba que el ejercicio podía ser peligroso en pacientes con MII, tal vez como resultado de la observación de que la CK puede aumentar después del ejercicio. Sin embargo, los resultados de una serie de estudios que examinan programas de ejercicios aeróbicos y de resistencia en pacientes con MII proporcionan evidencia contraria. En pacientes con PM/DM, se ha observado un aumento de la fuerza muscular, una mejora de las puntuaciones de la actividad de la enfermedad y de los perfiles de expresión génica, que muestran una reducción de las redes génicas proinflamatorias y profibróticas, en respuesta a un programa de ejercicios de resistencia controlado de 7 semanas (53,54).

En conclusión, consideramos de suma importancia en el tratamiento de los pacientes con MII un enfoque multidisciplinario. De acuerdo a la gravedad que revista el paciente se emplearán las estrategias farmacológicas previamente descritas asociadas a un plan de rehabilitación. El advenimiento de nuevas terapias farmacológicas “*target dirigidas*” está supeditado al avance en los conocimientos de la fisiopatología de estas enfermedades.

Bibliografía

- Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med* 2015;372(18):1734-47.
- Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*.1999;11(6):475-82.
- Marie I, Hachulla E, Chérin P, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*.2002;47(6):614-22.
- Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc*.2007;82(4):441-7.
- Ernste FC, Reed AM. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Current Trends in Pathogenesis, Clinical Features, and Up-to-Date Treatment Recommendations. *Mayo Clinic Proc*.2013;88(1):83-105.
- Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther*.2011;13(2):209.
- Alexanderson H, Lundberg IE. Inflammatory muscle disease: clinical presentation and assessment of patients. *Curr Rheumatol Rev*.2007;9(4):273-9.
- Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis: a review. *J Invest Dermatol*.1993;100(1):124S-127S.
- Gerami P, Schope JM, McDonald L, et al. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol*.2006;54(4):597-613.
- Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, et al. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol*.2010;146(1):26-30.
- Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*.2001;134(12):1087-95.
- Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*.1994;21(10):1855-9.
- Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2001;134(12):1087-1095
- Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015; 373(4):393-4.
- Ponyi A, Constantin T, Garami M, et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. *Ann N Y Acad Sci*.2005;1051:64-71.
- Selva O'Callaghan A and Trallero Araguás E. Inflammatory myopathies. Dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis. *Reumatol Clin*.2008;4(5):197-206.
- Malik A, Hayat G, Kalia JS, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: approach and management. *Front Neurol*. 2016;7:64.
- Dalakas MC, Sivakumar K. The immunopathologic and inflammatory differences between dermatomyositis, polymyositis and sporadic inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol*.1996;9(3):235-9.
- Smoyer-Tomic KE, Amato AA, Fernandes AW. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies among commercially insured, Medicare supplemental insured, and Medicaid enrolled populations: an administrative claims analysis. *BMC Musculoskelet Disord*.2012;13:103.
- Luo YB, Mastaglia FL. Dermatomyositis, polymyositis and immune-mediated necrotizing myopathies. *Biochim Biophys Acta*.2015;1852(4):622-32.
- Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis, and auto-immune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37(2):143-58.
- Gable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve*. 2010;41(2):185-90.
- Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase - associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4087-93.

24. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2002;73(4):420-8.
25. Preube C, Goebel HH, Held J, et al. Immune-mediated necrotising myopathy is characterized by a specific Th1-M1 polarized immune profile. *Am J Pathol*.2012;181(6):2161-71.
26. Mastaglia FL, Needham M. Update on toxic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*.2012;12(1):54-61.
27. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200-kD and 100-kD proteins is associated with an immune-mediated necrotising myopathy. *Arthritis Rheum*.2010;62(9):2757-66.
28. Tieu J, Lundberg IE, Limaye V. Idiopathic inflammatory myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*.2016;30(1):149-68.
29. Lundberg IE, Miller FW, Tjarnlund A, et al. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med*.2016;280:39-51.
30. Chhibber S, Amato AA. Clinical Evaluation and Management of Inflammatory Myopathies. *Semin Neurol*.2015;35(4):347-59.
31. Day J, Patel S, Limaye V. The role of magnetic resonance imaging techniques in evaluation and management of the idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum*.2016 Nov 5. pii: S0049-0172(16)30259-1. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.11.001. [Epub ahead of print]
32. Gutierrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, Ergon. Madrid 2017
33. Nava A, Orozco-Barocio G. Abordaje en el diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias. *Reumatol Clin*.2009;5(S3):32-4.
34. Milisenda JC, Selva-O'Callaghan A, Grau JM. The diagnosis and classification of polymyositis. *J Autoimmun*.2014;48-49:118-21.
35. Goebel HH, Sewry CA, Weller RO, et al. Muscle Disease: Pathology and Genetics. May 29, 2013 - 392 pages
36. Vattemi G, Mirabella M, Guglielmi V, et al. Muscle biopsy features of idiopathic inflammatory myopathies and differential diagnosis. *Auto Immun Highlights*.2014;5(3):77-85.
37. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med*.1975;292(7):344-7.
38. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med*. 1993; 94(4):379-87.
39. Lundberg I, Kratz AK, Alexanderson H, et al. Decreased expression of interleukin-1alpha, interleukin-1 beta, and cell adhesion molecules in muscle tissue following corticosteroid treatment in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):336-48.
40. Metzger AL, Bohan A, Goldberg LS, et al. Polymyositis and dermatomyositis: combined methotrexate and corticosteroid therapy. *Ann Intern Med*. 1974;81(2): 182-9.
41. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum*. 1981;24(1):45-8.
42. Miller J, Walsh Y, Saminaden S, et al. Randomised double blind controlled trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. *J Neurol Sci*. 2002; 199(Suppl 01):S53.
43. Moghadam-Kia S, Aggarwal R, Oddis CV. Treatment of inflammatory myopathy: emerging therapies and therapeutic targets. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(11):1265-75.
44. Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(10):1496-1501.
45. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1993-2000.
46. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):601-7.
47. Mahler EA, Blom M, Voermans NC, et al. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(12):2206-13.
48. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in Myositis (RIM) Study Group. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial [published online ahead of print November 2, 2012]. *Arthritis Rheum*. 2013 Feb;65(2):314-24.
49. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(3):740-9.
50. Riolo G, Towheed TE. Anti-tumor necrosis factor inhibitor therapy-induced dermatomyositis and fasciitis. *J Rheumatol*. 2012;39(1):192-4.
51. Brunasso AM, Scocco GL, Massone C. Dermatomyositis during adalimumab therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(7):1549-50.
52. Higgs BW, Zhu W, Morehouse C, et al. A phase 1b clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN- γ monoclonal antibody, shows target neutralisation of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):256-62.
53. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, et al. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:768-77.
54. Nader G, Dastmalchi M, Alexanderson H, et al. A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis. *Mol Med*. 2010;16:455-64.

Naturaleza: Trabajo descriptivo retrospectivo de serie de casos.
Enfermedad autoinmune: Vasculitis.

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Recibido 2/06/2016 - **Aceptado** 17/08/2016

Enfermedad de Kawasaki: revisión clínica de una serie de 52 pacientes. Factores de riesgo para aneurisma coronario

Kawasaki disease in 52 patients. Risk factors for coronary artery aneurysm

Cristina G. Battagliotti.

Servicio de Reumatología del
Hospital de Niños
Dr. Orlando Alassia.
Provincia de Santa Fé.

El autor manifiesta no poseer
conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis que puede ocasionar coronariopatías.

Objetivo: conocer las manifestaciones clínicas y las complicaciones de la enfermedad en nuestro medio. Buscar los factores relacionados con las lesiones coronarias.

Materiales y métodos: estudio descriptivo retrospectivo de 52 pacientes con enfermedad de Kawasaki desde enero de 1989 hasta diciembre de 2015.

Resultados: 55 % fueron varones, la edad media 23,5 meses (r: 19 días - 7 años). El 100 % tuvo fiebre, con una media de duración de 7,6 días (r: 5 días - 17 días). Un 65 % (39) presentó la forma completa de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas fueron exantema y afección bucal (49) 94 %, cambio en las extremidades (47) 90 %, conjuntivitis (33) 63 %, adenopatía cervical (12) 23 %. Otras: piuria abacteriana (22) 55 %, irritabilidad (9) 23 %, artralgia (6) 15 %, y diarrea (5) 12 %. El laboratorio mostró leucocitosis, trombocitosis, anemia y velocidad de eritrosedimentación globular elevada. Hubo incremento de las transaminasas en (17) 43 %. Diez pacientes (5,2 %) tuvieron afección coronaria. Siendo en 7 ectasia coronaria difusa. Los otros casos correspondieron a un aneurisma gigante, aneurismas múltiples con estenosis en ambas coronaria y trombosis coronaria. Se identificaron como factores de riesgo para coronariopatías la duración de la fiebre ($p=0,013$) y el retardo en la aplicación de la gammaglobulina ($p=0,0001$).

Conclusión: los pacientes presentaron las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad. Las lesiones coronarias se relacionaron con la duración de la fiebre y el retardo en la aplicación del tratamiento adecuado.

Palabras claves: enfermedad de Kawasaki, manifestaciones clínicas, aneurisma coronario.

Abstract

Introduction: Kawasaki disease is a systemic vasculitis in children, some of which may develop coronary artery abnormalities.

Objetives: To know clinical manifestations and complications in children who suffer from Kawasaki disease in our environment, and to look for risk factors associated with cardiac complications.

Materials and Methods: retrospective review of children with Kawasaki Disease evaluated from January 1989 to December 2015.

Results: 55 % were males, the mean age was 23.5 months (r 19 days- 7 years). All experienced fever, mean duration 7.6 days (r 5 -17 days), 65 % experienced typical disease. Clinical manifestations: rash and changes in lips and oral cavity 94 % (49), changes in the extremities 90 % (47), conjunctivitis 63 % (33), cervical lymphadenopathy 23 % (12). Others: sterile pyuria 55 % (22), irritability 23 % (9), arthralgia 15 % (6), and diarrhea 12 % (5). Laboratory findings: leucocytosis, anemia thrombocytosis, elevated serum erythrocyte sedimentation rate and elevated serum transaminase 43 % (17). Ten patients (5.2 %) developed coronary heart disease; seven, coronary ectasia; one, giant aneurysm; another, multiple coronary stenoses; and the last one, coronary thrombosis.

Fever duration ($p=0.013$) and delayed treatment with intravenous gamma globulin ($p=0.0001$) were risk factors for coronary aneurysm. testinal vasculitis and renal involvement (proteinuria and/or hematuria) at disease onset are significant risk factors of persistent renal disease.

Conclusions: Our patients experienced the clinical and laboratory findings typical of Kawasaki disease. The coronary disease was associated with fever duration and delayed treatment.

Keywords: Kawasaki disease, clinical features, coronary artery disease.

CORRESPONDENCIA:

Cristina Guadalupe Battagliotti.
Hospital de Niños Dr Orlando Alassia.
Mendoza 4151. 3000 Santa Fe.
Argentina.
cristinabattagliotti@yahoo.com.ar

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) descrita por primera vez en Japón en 1967, como síndrome mucocutáneo ganglionar (1), es una vasculitis aguda frecuente en la infancia que puede lesionar las arterias coronarias originando aneurismas que en ocasiones se complican con trombosis u obstrucción coronaria provocando isquemia miocárdica (2).

Constituye la primera causa de cardiopatía adquirida en la infancia del adulto joven, desplazando a la fiebre reumática en los países desarrollados (2-4).

Un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado durante la fase aguda de la enfermedad disminuyen el riesgo de coronariopatía. El uso de gammaglobulina parenteral en los primeros 10 días de la enfermedad disminuye este riesgo de un 20-25 % a un 5-2 % (3-5).

Su diagnóstico es fundamentalmente clínico y se deberá considerar dentro de las enfermedades febriles de la infancia. Esto resulta complicado debido a lo inespecífico de los signos y síntomas y ya que ninguna prueba de laboratorio pueda confirmarlo.

La incidencia de la enfermedad es variable de acuerdo al país estudiado (6,7). Pero su frecuencia es más alta en los niños de origen asiáticos que en los de raza blanca. En Argentina esto ha sido recientemente evaluado en un estudio multicéntrico retrospectivo (8).

La mayoría de los casos se presentan en menores de 5 años con una ligera prevaencia en varones, siendo los afectados cardíacos menores de 2 años (6,7).

La etiología es incierta pero se ha observado que hasta un 30 % de ellos cursan con alguna infección, tanto virales como bacterianas u otras (7,8). Estudios epidemiológicos poblacionales muestran las distintas incidencias y las variaciones estacionales, sugiriendo que algún agente infeccioso pudiera estar involucrado (3-6,7).

Tanto las formas completas o incompletas pueden desarrollar los aneurismas coronarios (3-5).

Por eso los objetivos de este estudio son:

- ✎ Describir el cuadro clínico y las alteraciones analíticas de los pacientes internados con diagnóstico de EK en el hospital de Niños Dr. Orlando Alassia de Santa Fe desde enero de 1989 a diciembre del 2015
- ✎ Buscar factores de riesgos que se relacionen con las alteraciones coronarias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes internados con diagnóstico de EK en nuestro centro desde enero de 1989 a diciembre de 2015. Se incluyeron al estudio 52 pacientes diagnosticados en este período.

La EK fue definida por los criterios de la Asociación Americana de Cardiología (9).

Se considera con EK completa a aquellos pacientes con fiebre mayor o igual a 5 días no explicable por otras causas, y por lo menos 4 de los 5 criterios:

1. Conjuntivitis bilateral no secretora.
2. Cambios en la cavidad oral. Como labios intensamente rojos, secos y resquebrajados (queilitis), o la lengua roja en frutilla, aframbuesada por hipertrofia de las papilas (glositis) y/o la faringe congestiva.
3. Exantema polimorfo que involucra el tronco.
4. Cambios en las extremidades como el eritema de palmas y plantas, edema indurado de manos y pies, o descamación de la piel de las manos, pies y/o región perineal.
5. Linfadenopatía cervical mayor a 1,5 cm, aguda no supurativa.

EK incompleta aquellos con fiebre de más de 5 días con menos de 4 criterios y los atípicos con manifestación inusual pero con compromiso coronario (9).

Se consideró dilatación coronaria al diámetro mayor de 3mm medido por eco Doppler color, por el mismo equipo y operador para cada paciente en fase aguda. Se clasificaron como ectasia difusa, aneurismas únicos o múltiples, pequeños o medianos hasta 8 mm; aneurismas gigantes mayor de 8 mm y las lesiones de estenosis coronaria (9).

Las variables analizadas fueron edad, sexo, duración de la fiebre, número de criterios de la enfermedad, piuria bacteriana, diarrea, irritabilidad, artritis o artralgia, aumento de enzimas hepáticas, nivel inicial de hemoglobina, glóbulos blancos, plaquetas, velocidad de eritrosedimentación globular y tratamiento adecuado en tiempo, antes de los 10 días de iniciado el cuadro. Considerando día uno al primer día de fiebre.

El tratamiento varió en el transcurso de los años. Al inicio se usó gammaglobulina endovenosa 400 mg/kg/dosis por 4 días. Actualmente se usa gammaglobulina endovenosa 2g/kg/única dosis y aspirinas 80-100 mg/kg/d al diagnóstico, continuando con aspirina igual dosis hasta 48 a 72 horas de la desaparición de la fiebre y luego aspirina de 3-5 mg /K/día como antiagregante hasta la evaluación con ecocardiograma entre las 6 y 8 semanas de iniciado el cuadro clínico, suspendiéndose si no tiene alteraciones coronarias.

En el análisis estadístico se usó el programa IBM SPSS Statistic 23.0

La descripción de las variables cuantitativas se realizó usando la media y la desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) según la distribución de la variable. Las variables cualitativas se expresaron en forma de recuentos (n) y porcentajes (%). La comparación de las variables se realizó utilizando la prueba U de Mann-Whitney, la prueba de X2 o el Test Exacto de Fisher según corresponda. Se asumió un nivel de significancia estadística $p < 0,05$.

RESULTADOS

De un total de 52 pacientes con EK 10 de ellos 5,2% presentaron lesión coronaria. Con una edad media de inicio de los síntomas de 23,5 meses (rango: 19 días-7años) 55% de ellos fueron varones, el 65% (n.38) tuvieron EK completo. El 92% (48) eran menores de 5 años.

El número de casos diagnosticados anualmente varió entre 2 y 7 casos. Estos suelen aparecer durante los meses de invierno y primavera.

La Tabla 1 resume las características demográficas generales y las manifestaciones clínicas.

Tabla 1. Características generales y manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico

Características Generales		
Género (varones); n (%)	29	55,80 %
Edad en meses; mediana (RIQ)	23,5	(26)
Menores de 5 años; n (%)	48	92 %
Menores de 1 año; n (%)	11	22 %
Manifestaciones Clínicas		
Duración Fiebre		
media \pm DE	7,63 \pm 3,5	
mediana (RIQ)	7	(5)
Compromiso bucal n (%)	49	94,20 %
Exantema n (%)	49	94,20 %
Inyección Conjuntival n (%)	33	63,50 %
Afección de las extremidades n (%)	47	90,40 %
Adenopatía Cervical n (%)	12	23,10 %
Irritabilidad n (%)	9	23,10 %
Aumento de enzimas hepáticas n (%)	17	43,60 %
Piuria n (%)	22	55 %
Artralgias – Artritis n (%)	6	15,40 %
Diarrea n (%)	5	12,80 %
Odinofagia n (%)	2	5,10 %

El 100% presentó fiebre con una media de duración de 7,6 días (r: 5 -17 días), el rash y los cambios en la cavidad oral, fueron los más frecuentes (49) 94%, seguido de los cambios en las extremidades (47) 90%. La inyección conjuntival

bilateral no secretora (33) 63% y la adenitis cervical (12) 23% fueron los menos frecuentes (Figuras 1-7).



Figura 1. Exantema : máculo pápulas rosadas en tórax, abdomen y miembros.



Figura 2. Exantema : máculo pápulas rosadas en tórax, abdomen y miembros.



Figura 3. Eritema en el área de la vacuna BCG.



Figura 4. Queilitis: labios secos resquebrajados y fisurados



Figura 7: Descamación fina en el área del pañal.



Figura 5: Glositis: Lengua roja con papilas prominentes de "frambuesa o frutilla"



Figura 6: Tumefacción y descamación en la mano

Otras manifestaciones frecuentes fueron la piuria abacteriana 55 %, aumento de las enzimas hepáticas 44 %, irritabilidad 23 %, manifestaciones digestivas vómitos o diarrea 13 % y artralgia 15 %.

Hubo un paciente varón de 8 meses que debutó con una hepatitis colestásica, hallándose en la ecografía abdominal hidropesía vesicular. Otro paciente presentó neumonía con derrame pleural. En un niño se realizó una punción lumbar por la fiebre y la irritabilidad presentando una meningitis aséptica.

La tabla 2 muestra los hallazgos del laboratorio al momento del diagnóstico.

Tabla 2. Datos analíticos al momento del diagnóstico

Datos de laboratorio	Mediana	Rango intercuartílico
Leucocitos Totales (Céls./mm ³)	12.700	6.700
Plaquetas (Céls./mm ³)	355.000	288.000
Hemoglobina (g/dl)	10,5	2,5
VSG en la 1ra h (mm)	77	61

Las lesiones coronarias vista en la etapa aguda fueron menores correspondiendo a ectasia difusa o aneurisma coronario pequeño en 7 pacientes.

Hubo un caso con aneurisma gigante en un varón de 7 meses con 17 días de fiebre (Figura 8).

Otro varón de 18 días de vida y 12 días de fiebre presentó múltiples aneurimas y estenosis en ambas coronarias. Otro varón de 13 meses con un primer ecocardiograma normal al diagnóstico y fiebre de 6 días de evolución al tratamiento con gammaglobulina reingresó a la tercera semana por



Figura 8: Descamación en colgajos, en dedo de guante

En todos los casos la evolución de la enfermedad fue autolimitada, no hubo ningún caso de muerte por esta enfermedad.

La Tabla 3 resume los diferencias de las variables para los pacientes con y sin aneurismas coronarios. Se identificaron como factores de riesgo para coronariopatías la duración de la fiebre ($p = 0,013$) y el retardo en la aplicación de la gammaglobulina ($p = 0,0001$).

No encontramos relación estadísticamente significativa entre las otras manifestaciones clínicas o analíticas y la aparición de aneurisma.

Tabla 3. Resultados del análisis estadístico en pacientes sin y con afección coronaria

Datos clínicos y de laboratorio	Sin AC (n = 42) Mediana (RIQ)	Con AC (n = 10) Mediana (RIQ)	Valor p
Género	23/42 varones	6/10 varones	0,764
Edad media (meses)	24 meses	14 meses	0,378
Números de días de fiebre	6 (3)	11 (9)	0,013
Leucocitos (Céls./mm ³)	14.200 (6800)	12.600 (9500)	0,687
Plaquetas (Céls./mm ³)	35.5000 (259.000)	323.000 (472.500)	0,855
Hemoglobina (g/dl)	10,8 (2,4)	10 (2,5)	0,076
VSG en la 1ra h (mm)	77 (61)	113 (64)	0,285
Días al uso de Gammaglobulina Parenteral	7 (3)	15 (6)	0,0001

DISCUSIÓN

La EK es una de las vasculitis sistémicas aguda más frecuente en pediatría (10), cuya importancia radica en el compromiso coronario (11). Es frecuente en menores de 5 años. Raramente se presenta en neonatos, adolescentes y adultos (12).

El 92 % de nuestra población fueron menores de 5 años, lo llamativo fue el debut de la enfermedad en un varón de 19 días de vida, que presentó un cuadro febril prolongado con lesiones cardíacas severas. Hasta el momento hay solo algunos pocos casos publicados en neonatos menores de 30 días, en su mayoría con presentación atípica de difícil diagnóstico y cardiopatías severas (12-14).

La incidencia anual varía en nuestra serie siendo un mayor número de casos en los últimos años. Probablemente relacionado a una mayor sospecha de la enfermedad.

La incidencia estacional varía de acuerdo al hemisferio estudiado (6,7). En nuestros pacientes, si bien no encontramos un predominio estacional se observa que la mayoría de los casos anuales ingresan en la misma época del año.

Nuestros casos correspondieron en un 64 % a formas completas de la enfermedad a diferencia de lo que señalan otros autores (6,7-15).

Observamos que los niños fueron derivados en forma tardía por cuadros febriles no resueltos. No recibieron gammaglobulina o lo hicieron después del décimo día de evolución. Esta tendencia se revierte en los últimos años.

El diagnóstico es esencialmente clínico en nuestra serie el rash, junto con los cambios orales fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes. La presencia de una zona roja en el área de la colocación de la vacuna BCG descrita como característica por algunos autores (16), solo se observó en 2 pacientes. Pero es probable que este dato no se halle registrado en la historia clínica.

La adenitis cervical fue el criterio menos frecuente. Pero hubo 3 pacientes que debutaron con fiebre y adenitis cervical con diagnóstico diferencial de adenitis cervical supurada al inicio de la enfermedad como lo mencionan otras publicaciones (17,18).

Tanto la piuria abacteriana como la irritabilidad y el aumento de las enzimas hepáticas fueron hallazgos frecuentes. En mucho de ellos se sospechó al inicio infección urinaria. En otro caso se realizó la punción lumbar por la fiebre e irritabilidad persistente.

Un solo paciente debutó con cuadro de hepatitis colestásica. Observándose el hidrops vesicular en la ecografía abdominal.

El laboratorio mostró al igual que otras series (3) los característicos parámetros de inflamación sistémicas que variaban de acuerdo a los días de evolución de la enfermedad y la persistencia de la fiebre. La leucocitosis, la anemia, la velocidad de eritrosedimentación globular aumentada se vio al inicio y la trombocitosis se hizo más marcada en las semanas siguientes. Llegando a cifras de más de un millón de plaquetas. Pero estos datos no tuvieron significancia estadísticas para los pacientes con o sin afección coronaria.

Un 5,2 % tuvieron afección coronaria. Las lesiones coronarias de esta serie, descritas en un trabajo anterior (19), correspondieron en su mayoría a lesiones menores como la ectasia coronaria y en 3 varones se hallaron lesiones mayo-

res como el aneurisma gigante, la estenosis con aneurismas múltiples de ambas coronarias y el hallazgo de un trombo coronario en la evolución. Lo que remarca la importancia del control con ecocardiograma durante el seguimiento de estos pacientes (19).

La mayoría de los casos respondieron a la primera dosis de gammaglobulina endovenosa. Solo en 3 pacientes reapareció la fiebre y necesitaron una segunda dosis de gammaglobulina par el control de la fiebre. No hubo casos de EK refractaria.

En nuestra población la duración de la fiebre y el retardo en la aplicación de la gammaglobulina se asoció con mayor riesgo de lesión coronaria.

Este trabajo fue útil para conocer las características de la enfermedad en nuestro medio. Alertar a los pediatras sobre el compromiso coronario. El cual se presentó en su mayoría en niños menores vinculados a la duración de la fiebre y al retardo en la aplicación del tratamiento adecuado. Pero tiene sus limitaciones al ser retrospectivo, con un bajo número de casos y por el número de variables analizadas.

Recomendamos al médico mantener un alto índice de sospecha de esta enfermedad particularmente en los niños menores y considerar siempre el riesgo coronario.

CONCLUSIÓN

Las características clínicas y analíticas no difieren a lo ya publicado. Mayor porcentaje de formas completas de la enfermedad.

En nuestra serie tuvimos alto índice de lesiones coronarias en paciente menores con períodos de fiebre prolongado y retraso del diagnóstico y tratamiento.

La mayoría de las lesiones coronarias fueron menores y las mayores correspondieron a aneurismas múltiples, gigante persistente y trombo coronario.

Agradecimientos

Agradezco a Hugo Casafú y a la Licenciada Elena Carrera del Departamento de Matemáticas de la UNL Santa Fe por su colaboración en el análisis de los datos estadísticos.

A los cardiólogos Doctores Inés Martínez y Francisco González por su participación en la valoración cardiológica de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile febrile mucocutaneous lymph node syndrome prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974;54:271-6.
2. Anderson MS, Todd JK, Glodé MP. Delayed diagnosis of Kawasaki Syndrome: an analysis of the problem. *Pediatrics* 2005;115:428-433.
3. Rowley A. The Complexities of the Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29:525-37.
4. Royle J, Burgner D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease. *JPediatr Child Health* 2005;41:87-93.
5. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:805-10.
6. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *JEpidemiol.* 2012;22(3):216-21.
7. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States *J Epidemiol.* 2012;22(2):79-85.
8. Melonari P, Abate H, López LL *et al.* Multicenter Kawasaki Disease Study In Children of Argentina. *American Heart Association IKDS.* Hawaii. February 3; 2015 (abstract 015).
9. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Comité on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young American Heart Association *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
10. Katsicas M, Battagliotti C, Russo R. Vasculitis en el niño. En: Battagliotti CA, Berbotto G, Kilstein J, Pons-Estel B. *Vasculitis Sistémicas. Toma de decisiones.* Buenos Aires Corpus Editora 2013;311-329.
11. Cuttica R. Enfermedad de Kawasaki. En: Battagliotti CA, Berbotto G, Kilstein J, Pons-Estel B. *Vasculitis Sistémicas. Toma de decisiones.* Buenos Aires Corpus Editora 2013;112-119.
12. Moruno Tirado A, Grueso Montero J, Macías Díaz C, Zamarrigo Zubizarreta C, Santos de Soto J. Enfermedad de Kawasaki neonatal grave. *An Paediatr (Barc).* 2007;67:401-2.
13. Stanley TV, Grimwood K. Classical Kawasaki disease in a neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ed.* 2002;86:35-36.
14. Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr.* 1995;126:524-9.
15. Wilder M, Palinkas L, Kao A, Bastian J, Turner C, Burns J. Delayed diagnosis by physicians contributes to the development of coronary artery aneurysms in children with Kawasaki Syndrome. *The Paediatr Infect Dis J* 2007;26:256-260.
16. Lai CC, Lee PC, Wang CC *et al.* Reaction at the bacillus Calmette-Guérin inoculation site in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Neonatol.* 2013;54(1):43-8.
17. Kanegaye JT, Van Cott E, Tremoulet AH, *et al.* Lymph-node-first presentation of Kawasaki disease compared with bacterial cervical adenitis and typical Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2013;162(6):1259-63.
18. Stamos JK, Corydon K, Donaldson J, *et al.* Lymphadenitis as the dominant manifestation of Kawasaki disease. *Pediatrics.* 1994 Mar;93(3):525-8.
19. Battagliotti C, Karakachoff M, González F, Martínez I. Afección coronaria en niños con enfermedad de Kawasaki. *Rev Arg Reumatol.* 2013; 24(3):8-12.

Naturaleza: Revisión

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Enfermedad autoinmune:

EAS asociadas a la infección por el virus de la hepatitis C.

Recibido 11/07/2017

Aceptado 28/07/2017

Manifestaciones extrahepáticas en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C

Extrahepatic Manifestations in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection

Soledad Retamozo¹, Pilar Brito-Zerón², Alejandro Alvarellos³, Francisco Caeiro⁴, Domingo Balderramo⁵, Eduardo Cuestas⁶, Manuel Ramos-Casals⁷, Verónica Saurit⁸.

Resumen

La infección por el virus de la hepatitis C se ha asociado con enfermedades autoinmunitarias específicas tanto de órganos (tiroiditis, diabetes) como sistémicas. Las evidencias experimentales, virológicas y clínicas han demostrado una estrecha asociación entre la infección por el virus de la hepatitis C y el síndrome de Sjögren, siendo el síndrome de Sjögren asociado al virus de la hepatitis C indistinguible en la mayoría de los casos de la forma primaria. Con respecto a la artritis reumatoide (AR), los pacientes con poliartritis relacionada con el virus de la hepatitis C y el factor reumatoide positivo pueden cumplir los criterios de clasificación para la AR. El virus de la hepatitis C también se ha asociado con una presentación atípica del síndrome antifosfolípido, así como con el desarrollo de la sarcoidosis. Recientemente se ha descrito una mayor prevalencia de procesos hematológicos en pacientes con esta infección, incluyendo citopenias y trastornos linfoproliferativos. Existen datos actuales sobre el uso de nuevos agentes inmunosupresores y biológicos (principalmente micofenolato de mofetil, agentes anti-factor de necrosis tumoral y rituximab) en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C y manifestaciones autoinmunes o linfoproliferativas. Esta revisión analiza los últimos datos sobre la estrecha asociación de la infección crónica por el virus de la hepatitis C con procesos autoinmunes y linfoproliferativos.

Palabras claves: virus de la hepatitis C, vasculitis crioglobulinémica, enfermedades autoinmunes sistémicas, trastornos linfoproliferativos.

Abstract

Hepatitis C virus infection has been associated with specific autoimmune diseases, with both organ (thyroiditis, diabetes) and systemic diseases. Experimental, virological, and clinical evidence have demonstrated a close association between hepatitis C virus infection and Sjögren's syndrome. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus being indistinguishable in most cases from the primary form. With respect to rheumatoid arthritis, patients with polyarthritis related to hepatitis C virus and positive rheumatoid factor could meet the classification criteria for rheumatoid arthritis. The hepatitis C virus has also been associated with an atypical presentation of the antiphospholipid syndrome, as well as with the development of sarcoidosis. A higher prevalence of haematological processes has recently been reported in patients with hepatitis C virus infection, including cytopenias and lymphoproliferative disorders. There are recent data on the use of new immunosuppressive and biological agents (mainly mycophenolate mofetil, anti-tumor necrosis factor and rituximab agents) in patients with hepatitis C virus infection and autoimmune or lymphoproliferative manifestations. This review analyzes recent data on the close association of chronic hepatitis C virus infection with autoimmune and lymphoproliferative processes.

Keywords: Hepatitis C virus, cryoglobulinemic vasculitis, systemic autoimmune diseases, lymphoproliferative disorders.

¹Soledad Retamozo
Servicio de Reumatología.
Hospital Privado Universitario de Córdoba.
Córdoba, Argentina.
Instituto De Investigaciones En Ciencias De La Salud (INICSA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Córdoba, Argentina.

²Pilar Brito-Zerón
Unidad de Enfermedades Autoinmunes.
Departamento de Medicina Interna.
Hospital CIMA-Sanitas.
Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Josep Font, CELLEX-IDIBAPS. Servicio de Enfermedades Autoinmunes, ICMiD, Hospital Clínic, Barcelona, España.

³Alejandro Alvarellos
Servicio de Reumatología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Posgrado Carrera de Reumatología. Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Argentina.

⁴Francisco Caeiro
Servicio de Reumatología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Posgrado Carrera de Reumatología. Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Argentina.

⁵Domingo Balderramo
Servicio de Gastroenterología.
Hospital Privado Universitario de Córdoba.
Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba. Córdoba, Argentina.

⁶Eduardo Cuestas
Servicio de Pediatría y Neonatología,
Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC),
Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Córdoba,
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET),
Córdoba, Argentina.

⁷Manuel Ramos-Casals
Grupo de Investigación del Síndrome de Sjögren (AGSAUR), Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Josep Font, CELLEX-IDIBAPS, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, ICMiD, Hospital Clínic, Barcelona, España.

⁸Verónica Saurit
Servicio de Reumatología,
Hospital Privado Universitario de Córdoba.
Posgrado Carrera de Reumatología
Universidad Católica de Córdoba.
Córdoba, Argentina.

Todos los autores manifiestan no poseer conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Soledad Retamozo
Hospital Privado Universitario de Córdoba.
Naciones Unidas 346.
X5016KEH B° Parque Vélez Sarsfield.
Córdoba, Argentina.
TE: 54.351.4688850
soleretamozo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La autoinmunidad y las infecciones virales están estrechamente relacionadas, y los virus han sido propuesto como posibles agentes etiológicos o desencadenantes de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). El virus de la hepatitis C (VHC), es un virus de ARN monocatenario, lineal, identificado en 1989 (1), siendo reconocido como uno de los virus más frecuentemente asociado con procesos autoinmunes. Hace una década atrás, varios autores describieron la asociación de la infección por el VHC con un grupo heterogéneo de afecciones extrahepáticas, como la fibrosis pulmonar, vasculitis cutánea, glomerulonefritis, úlceras de Mooren, porfiria cutánea tarda o liquen plano (2), aunque actualmente se acepta que existe un bajo grado de asociación con algunos de ellos (3). Recientemente, hubo un interés progresivo en la relación entre el VHC y las EAS (4). La asociación clínica de las diferentes EAS con la infección crónica por el VHC puede ser analizada desde dos puntos de vista diferentes, pero complementarios. En primer lugar, una revisión de la literatura encontró que alrededor de 500 pacientes con EAS coexistían con la infección crónica por el VHC (5), con el síndrome de Sjögren (SS, 182 casos), la artritis reumatoide (AR, 94 casos), el lupus eritematoso sistémico (LES, 67 casos) y con la poliarteritis nodosa (PAN, 41 casos), siendo las EAS las más frecuentemente descritas. En segundo lugar, el análisis de todas las referencias de series de pacientes con EAS sometidas a pruebas del VHC muestran una mayor prevalencia de infección por el VHC en pacientes con SS (17,6 %), PAN (14,4 %), LES (9,6 %) y AR (5,9 %) (5). Otros estudios más recientes se han centrado en la asociación entre la infección crónica por el VHC y los autoanticuerpos circulantes, las enfermedades autoinmunes órgano-específicas y por los procesos linfoproliferativos.

AUTOANTICUERPOS Y VHC

Con frecuencia se detectan autoanticuerpos circulantes en pacientes con infección crónica por VHC. Los anticuerpos anti-nucleares (ANA), el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-músculo liso son los más frecuentes, mientras que otros autoanticuerpos (como anti-DNA, anti-ENA, AMA o anti-LKM-1) son infrecuentes (6-21) (Tabla 1). El ANA fue detectado en 589 (18,6 %) de 3.169 pacientes con VHC no seleccionados incluidos en 16 estudios (Tabla 1), aunque la prevalencia geográfica varió significativamente (21). Yee *et al.* (21) encontraron una prevalencia tres veces mayor del ANA en mujeres con VHC en comparación con los varones, sin correlación entre el ANA y la respuesta al tratamiento antiviral, mientras que Stroffolini *et al.* (20) no encontraron correlación entre los autoanticuerpos no órgano-específicos (NOSE) y las principales características epidemiológicas, bioquímicas e histológicas relacionadas con el VHC, o la respuesta al tratamiento antiviral. Esto sugiere que la presencia del ANA o NOSE en pacientes con VHC no debe considerarse una contraindicación para el tratamiento antiviral. El tratamiento antiviral combinado

(IFN-ribavirina) es seguro y efectivo en pacientes con VHC positivo a NOSE, con una prevalencia similar de respuesta a largo plazo entre pacientes NOSE positivos y NOSE negativos (49 vs. 57 %) (22). Los regímenes libres de interferón son preferibles en pacientes con enfermedad hepática inmunomediada, como la hepatitis autoinmune por la potencial exacerbación asociada al interferón. Sin embargo, se han reportado algunos casos de descompensación en pacientes tratados con esquemas que contienen sofosbuvir (23).

Con respecto a otros marcadores inmunológicos, Watt *et al.* (24) encontraron una correlación entre los niveles séricos de inmunoglobulina en pacientes con VHC (IgA, IgG y Ig total) y la progresión histológica a fibrosis hepática. Estos resultados son consistentes con los hallazgos en 321 pacientes con crioglobulinemia relacionada con el VHC, en los que se observó hipergammaglobulinemia más frecuentemente en pacientes cirróticos que en pacientes no cirróticos (25).

Tabla 1. Meta análisis de los principales estudios que analizan la prevalencia de autoanticuerpos en series no seleccionadas de pacientes con infección crónica por VHC.

Autoanticuerpos	Pacientes con VHC realizados	Marcadores positivos	Porcentaje (%)
Crioglobulinas	514	204	39.7
Factor Reumatoide	738	281	38.1
Anti-SMA	2203	481	21.8
Anticuerpo antinuclear	3169	589	18.6
Anti-LKM	2193	75	3.4
Anti-dsDNA	606	16	2.6
Anti-ENA	444	11	2.5
AMA	1210	4	0.3

VHC, virus de la hepatitis C; SMA, anticuerpos anti músculo liso; LKM, anticuerpos de microsomas de hígado-riñón; ENA, antígenos nucleares anti-extraíbles (anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-RNP, anti-Sm); AMA, anticuerpos antimitocondriales.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y VHC

La asociación entre el VHC y las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) ha generado un progresivo interés en los últimos años. Las manifestaciones extrahepáticas frecuentemente observadas en pacientes con infección crónica por VHC (tanto clínica como inmunológica) pueden conducir al cumplimiento de los criterios de clasificación actuales de algunas EAS (Tabla 2).

El estudio más grande fue publicado en 2009 por el Grupo de Estudio Internacional HISPAMEC (26). El Registro HISPAMEC es un grupo de estudio internacional multicéntrico dedicado a la recopilación de datos sobre pacientes diagnosticados con EAS con evidencia serológica de infección crónica por VHC. El estudio incluyó a 1.020 pacientes con VHC positivo diagnosticados con EAS concomitan-

te en el sur de Europa (60 %), América del Norte (15 %), Asia (14 %), Europa del Norte (9 %), Sudamérica (1 %) y Australia (1 %). Las EAS más frecuentemente descritas fueron el SS (483 casos), la AR (150 casos), el LES (129 casos), la PAN (78 casos), el síndrome antifosfolípido (SAF) (59 casos), la miopatía inflamatoria (39 casos) y la sarcoidosis (28 casos). Por lo tanto, la EAS más comúnmente descrita en asociación con la infección crónica por el VHC fueron el SS (casi la mitad de los casos), la AR y el LES, con cerca de dos tercios de los casos reportados en el área mediterránea. En los pacientes con EAS-VHC, las características inmunológicas predominantes fueron la presencia de ANA, FR y de crioglobulinas.

Tabla 2. Diferentes grados de asociación entre el VHC y las enfermedades autoinmunes sistémicas

Grado de asociación	Características extrahepáticas del VHC. Superposición con los criterios de clasificación
Alto	
Síndrome de Sjögren	Xerostomía, xeroftalmia, tests oculares (+), biopsia de glándula salival (+), ANA, FR
Artritis reumatoidea	Artritis de 3 o más áreas articulares, artritis de las articulaciones de la mano, artritis simétrica, FR
Lupus eritematoso sistémico	Afectación articular, afectación renal, ANA, aPL, citopenias
Intermedio	
Poliarteritis nodosa	Debilidad, neuropatía periférica, creatinina elevada, marcadores positivos de VHB
Síndrome antifosfolípido	APL positivo, eventos trombóticos atípicos
Sarcoidosis	Fibrosis pulmonar
Miopatías inflamatorias	Debilidad, elevación GOT, GPT
Bajo	
Esclerosis sistémica	Fibrosis pulmonar
Granulomatosis de Wegener	Afectación renal
Arteritis de células gigantes	Edad >50 años
Polimialgia reumática	-
Espondilitis anquilosante	-

Síndrome de Sjögren

Varios estudios experimentales (27,28), virológicos(29,30), y de evidencia clínica (31-33) han descrito una estrecha asociación entre el VHC y el SS. En 2002, se formó el Grupo de Estudio SS-HCV, una colaboración internacional multicéntrica que ha reclutado hasta ahora 137 pacientes con SS-VHC(34). Donde se encontró que el SS asociado al VHC es indistinguible en la mayoría de los casos de la forma primaria usando el conjunto de criterios de clasificación más reciente y hemos propuesto el término de SS asociado al VHC en aquellos pacientes con VHC que cumplen con los criterios de clasificación del SS del año 2002 (35). La infección crónica por VHC debe considerarse un criterio de exclusión para la clasificación del SS primario, no porque imite al SS primario, sino porque el virus puede estar implicado en el desarrollo del SS en un subgrupo específico de pacientes (36).

Solapamiento con los criterios clasificatorios

Existe una considerable superposición entre los criterios diagnósticos europeos para el SS y algunas características extra hepáticas de la infección por VHC (Tabla 3). Extrapolando los principales estudios de grandes series de pacientes con VHC, se observó xerostomía en 158 (18 %) de 859 pacientes, xeroftalmía en 129 (17 %) de 769, pruebas oculares positivas en 83 (38 %) de 216, biopsia de glándula salival positiva (grados 3-4 de la clasificación de Chisholm-Mason) en 64 (25 %) de 251, ANA positivo en 481 (18 %) de 2641, y FR positivo en 357 (40 %) de 1.117 pacientes con VHC.

Por el contrario, los anticuerpos anti-Ro/SS-A positivos se describieron en sólo 30 (4 %) de 765 pacientes con VHC y el anti-La/SS-B en 27 (3 %) de 765. Estos porcentajes sugieren que el diagnóstico de SS podría hacerse fácilmente en pacientes con VHC que presentan síndrome sicca, ANA positivo, y/o FR. El SS diagnosticado en estos pacientes con VHC pueden ser considerados como una de las manifestaciones extra hepáticas de la infección crónica por VHC.

El principal aspecto diferencial entre el SS primario y el asociado con el VHC es el patrón inmunológico, con predominio de marcadores relacionados con la crioglobulinemia (crioglobulinas mixtas, FR, hipocomplementemia) sobre los marcadores relacionados con el SS (autoanticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B) en el SS asociado al VHC(34). Se encontró una prevalencia tres veces mayor de hipocomplementemia en pacientes con SS-VHC en comparación con los pacientes con SS primario(37). La crioglobulinemia parece ser el marcador inmunológico clave del SS asociado al VHC, teniendo una estrecha asociación con la actividad del FR y la activación del complemento.

Tabla 3. Prevalencia de los criterios europeos de 1993 para el diagnóstico del SS en grandes series de pacientes con infección crónica por VHC

1993 Criterios Europeos	Características presentes / pacientes VHC	Prevalencia (%)
Xerostomía	158/859	18
Xeroftalmia	129/769	17
Pruebas oculares (+)	83/216	38
Gammagrafía parotídea	Sin datos	Sin datos
Biopsia de la glándula salival	64/251	25
Pruebas inmunológicas		
Anticuerpos antinucleares	481/2641	18
Factor reumatoide	357/1117	40
Ro/SS-A	30/765	4
La/SS-B	27/765	3

Prevalencia de la infección VHC en pacientes con SS

Recientemente, se ha descrito una prevalencia del 13 % de la infección crónica por VHC en 783 pacientes con SS. Los pacientes con SS-VHC tenían una edad media más elevada (59,6 frente a 51 años, P = 0,03) y una mayor fre-

cuencia de bajos niveles de C3 (53 % vs. 10 %, $P < 0,001$), bajos niveles de C4 (65 % vs. 7 %, $P < 0,001$), crioglobulinas (53 % frente a 10 %, $P < 0,001$), un predominio de gammapatías monoclonales lambda (71 % frente a 30 %, $p = 0,041$) y una elevada mortalidad (41 % vs. 8 %, $P = 0,001$) en comparación con los pacientes sin VHC. La frecuencia de los anticuerpos anti-La en comparación con los anticuerpos anti-Ro fue mayor en los pacientes con SS-VHC (17 % vs. 15 %) y menor en los pacientes sin infección por VHC (30 % vs. 43 %). La frecuencia de detección concomitante de los tres principales marcadores relacionados con las crioglobulinas (crioglobulinas, actividad del factor reumatoide y consumo de C4) fue tres veces mayor en los pacientes con SS-VHC que en los pacientes sin VHC. Los pacientes con SS-VHC con genotipo 1b mostraron altas frecuencias de anomalías inmunológicas relacionadas con las crioglobulinas y las frecuencias más bajas de anticuerpos anti-Ro/La. Este patrón inmunológico puede contribuir a los malos resultados encontrados en los pacientes con SS-VHC (38). En un metaanálisis reciente, Wang *et al.* (39) han demostrado una asociación significativamente positiva entre la infección por VHC y el desarrollo del síndrome SS/sicca, con un OR de 3,31 (IC del 95 %, 1,46-7,48; $P < 0,001$).

Triple asociación SS-VHC-linfoma

En 2007 (40), se describió en primer lugar las características de la enfermedad del linfoma de células B en los pacientes con SS-VHC, su tratamiento, sus resultados y el pronóstico de supervivencia. Estos pacientes se caracterizan clínicamente por una elevada frecuencia de agrandamiento parotídeo y vasculitis, con un patrón inmunológico predominantemente dominado por la presencia de FR y la presencia de crioglobulinas mixtas de tipo II, por el predominio de linfomas MALT y una elevada frecuencia de afectación extranodal primaria en órganos en los que el VHC se replica (glándulas exocrinas, hígado y estómago). La triple asociación entre el SS, VHC y linfoma de células B sugiere un papel importante en la asociación de enfermedades autoinmunes y virales crónicas en la patogénesis de los trastornos linfoproliferativos de células B y refuerza la idea de que la autoinmunidad, la infección y el cáncer pueden estar estrechamente relacionados. Se recomienda una cuidadosa evaluación y seguimiento de los pacientes con VHC con SS asociado para ayudar al diagnóstico precoz y al tratamiento de un posible linfoma de células B.

Artritis reumatoide

Es razonable que los pacientes con VHC con poliartritis y FR positivo puedan clasificarse clínicamente como portadores de AR. De los criterios revisados del ACR de 1988, hay 4 (artritis de 3 o más áreas articulares, artritis de las articulaciones de la mano, artritis simétrica y FR) que algunos pacientes con VHC pueden presentar. Rosner y col. (41) revisaron exhaustivamente la prevalencia y las características clínicas de la artritis relacionada con el VHC, y también analizaron la coincidencia significativa con la AR. La presentación clínica más frecuente de la artritis relacionada

con el VHC es la poliartritis inflamatoria crónica, cumpliendo los criterios de clasificación del ACR en más del 50 % de los casos. La existencia de rigidez matinal, nódulos reumatoideos y artritis erosiva (raramente descrita en el contexto de infección por VHC) (42,43) puede ser útil para diagnosticar una verdadera coexistencia de AR y VHC.

Patel *et al.* (44) identificaron 92 pacientes con VHC positivo (5,1 %) de los 1.706 pacientes con AR. En comparación con los pacientes con AR negativos para el VHC, los pacientes con VHC positivo eran más jóvenes, más frecuentemente afroamericanos y fumadores; con respecto al abordaje terapéutico, los pacientes con VHC positivo tuvieron menos probabilidades de recibir metotrexato y más probabilidades de recibir prednisona y terapias con factor de necrosis antitumoral (anti-TNF α). Los autores concluyeron que los pacientes de AR con infección crónica asociada de VHC tenían un mayor puntaje de actividad de la enfermedad (asociadas principalmente con medidas más elevadas reportadas por los pacientes) y tenían más probabilidades de ser tratados con prednisona y terapias anti-TNF α y menos probabilidades de recibir metotrexato en comparación con el VHC negativos.

Diversos estudios se han centrado en la prevalencia y la importancia clínica de los anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP) en pacientes con infección crónica por VHC. Wener *et al.* (45) no encontraron anticuerpos anti-CCP en pacientes con VHC, aunque observaron algunos resultados falsos positivos en pacientes con CM, mientras que Bombardieri *et al.* (46) hallaron anticuerpos anti-CCP en el 76 % de los pacientes con AR y en el 60 % de los pacientes con AR más VHC, pero no en los pacientes con VHC, independientemente de su afectación articular. Lienesch *et al.* (47) encontraron anticuerpos anti-CCP en 1/50 pacientes con VHC sin artritis. Sene *et al.* (48) investigaron la fiabilidad diagnóstica de los anticuerpos anti-CCP para distinguir las manifestaciones reumatológicas asociadas con el VHC de la AR. Los anticuerpos anti-CCP se detectaron sólo en dos pacientes infectados por el VHC con compromiso articular (6 %), en ninguno sin artralgias y en el 78 % de los pacientes con AR. Con una especificidad del 93 % y un valor predictivo positivo del 96 %, los anticuerpos anti-CCP fueron el marcador biológico más específico para la AR.

Estudios recientes han confirmado que los anticuerpos anti-CCP pueden ser útiles en la diferenciación de los pacientes con VHC de una AR real de aquellos con artropatía asociada al VHC (49). Ezzat *et al.* (50) testearon el suero de 30 pacientes con AR y de 22 pacientes con poliartritis asociada al VHC y encontraron que el 83 % de los pacientes con AR tenían anticuerpos anti-CCP en comparación con sólo el 4,5 % de los pacientes con VHC positivo con poliartropatía. La determinación de anticuerpos anti-CCP mostró una mayor especificidad para el diagnóstico de AR con respecto al FR (95,4 frente a 18,2 %), mientras que la sensibilidad fue similar (83,3 frente al 90 %).

Lupus eritematoso sistémico

Los virus han sido postulados como posibles agentes etiológicos o desencadenantes en la patogenia del LES. La infección crónica por el VHC puede inducir características clínicas y serológicas (artritis, nefropatía, citopenias y títulos bajos de ANA o anti-DNA) que, en combinación, pueden cumplir con los criterios del ACR de 1982 para el LES.

En este contexto de autoinmunidad relacionado con el VHC, algunos trabajos han sugerido que la infección por VHC puede simular al LES. Algunos autores han analizado la prevalencia de la infección por el VHC en pacientes con LES (51-54), y se han publicado reportes de casos de su asociación (55,56). Cacoub *et al.* (51) encontraron anticuerpos anti-VHC (ELISA-2) en 7 (11 %) de 62 pacientes, aunque RIBA-2 fue positivo en sólo un paciente (2%). Kowdley *et al.* (52) encontraron anticuerpos anti-VHC (ELISA-2) en 5 (12 %) de 42 pacientes con LES, pero sólo 3 (7 %) fueron positivos en el análisis de inmunoblot y 2 (5 %) fueron positivos para PCR (reacción en cadena de polimerasa). Ninguno de estos pacientes tenía síntomas de enfermedad hepática crónica, y sólo uno tenía resultados anormales en las pruebas hepáticas. Ramos-Casals *et al.* (56), analizaron una gran serie de pacientes con LES y encontraron que la infección por el VHC estaba presente en el 11 % de una población con LES no seleccionada. Esta prevalencia es significativamente superior a la prevalencia de la infección por VHC encontrada en el grupo control (1 %) y en la población general de Cataluña (1,2 %), y sugiere un posible vínculo entre la infección por el VHC y el LES. Resultados similares han sido obtenidos por Ahmed *et al.* (57) en los Estados Unidos (10 % en pacientes con LES comparado con 1,3 % en la población general).

En comparación con los pacientes con LES idiopático, los pacientes con LES-VHC presentan un patrón diferente de manifestaciones clínicas e inmunológicas, caracterizados principalmente por una menor frecuencia de manifestaciones cutáneas del LES, una mayor prevalencia de afectación hepática, una menor frecuencia de anticuerpos anti-DNA y una mayor prevalencia de hipocomplementemia y crioglobulinemia. Por lo tanto, parece que varios criterios del LES son muy específicos para el LES y rara vez están presentes en la infección por el VHC (*rash* malar, lesiones discoides, lesiones cutáneas subagudas, fotosensibilidad, manifestaciones neurológicas, títulos altos de ANA o anti-DNA y presencia de los anticuerpos anti-Smith). Se pueden definir dos subgrupos diferenciados de pacientes con LES-VHC: pacientes con infección por VHC y un LES verdadero, en los que el VHC podría ser un proceso concomitante o, quizá, podría actuar como un factor desencadenante, y los pacientes con un síndrome "tipo lupus" o *lupus-like* posiblemente causada por la infección por el VHC.

El primer grupo de pacientes tiene por lo menos dos de las siguientes características específicas del LES: *rash* malar, lesiones discoides, lesiones cutáneas subagudas, fotosensibilidad, criterios neurológicos, ANA 1/160, anticuerpos

anti-DNA 15U/mL o anti-Smith. Creemos que este subconjunto de pacientes con LES-VHC deben considerarse como un verdadero "LES" con una infección asociada al VHC.

Aunque el papel patogénico de la infección por el VHC en estos pacientes no está claro, es posible que el VHC actúe, como un factor desencadenante en algunos pacientes con antecedentes genéticos definidos. El segundo subconjunto presenta un LES leve, caracterizado principalmente por compromiso articular, características hematológicas, títulos más bajos de ANA y anti-DNA y crioglobulinas positivas en la mayoría de los casos. Se sabe que los pacientes con crioglobulinemia pueden presentar varias características comúnmente observadas en el LES, como artritis, nefropatía o hipocomplementemia (58). En este subgrupo de pacientes, es posible que la infección crónica por el VHC (asociada con la crioglobulinemia en algunos casos) pueda producir un "síndrome tipo lupus", imitando a un LES "verdadero" según los criterios revisados del año 1982 para la clasificación de LES. Estos estudios sugieren que las pruebas de VHC deben ser consideradas en el diagnóstico de LES, especialmente en pacientes sin características cutáneas típicas de LES y con bajos títulos de autoanticuerpos (ANA y anti-DNA), afectación hepática o crioglobulinemia. Por el contrario, los pacientes con infección crónica por el VHC y las características extrahepáticas imitando al LES deben someterse a pruebas de detección de la presencia de ANA y de anti-DNA.

En 2009, Mohan *et al.* (59) detectaron la infección por el VHC en 50 pacientes con LES (48 mujeres, 2 hombres). Los anticuerpos anti-VHC se detectaron en tres pacientes con LES, pero ninguno de ellos fue positivo por PCR, y los autores describieron una diferencia estadísticamente significativa entre la prevalencia de anticuerpos anti-VHC en pacientes con LES ($n = 3$; 6 %) y la prevalencia encontrada en los controles ($n = 44$, 0,43 %).

Síndrome antifosfolípido

La posible asociación del SAF con los virus ha generado un creciente interés. Históricamente, los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) siempre han estado estrechamente asociados con agentes infecciosos, desde que se detectaron por primera vez en sueros de pacientes con sífilis (60). En una revisión reciente, Uthman y Gharavi (61) han analizado el papel etiopatogénico de los virus en el SAF y han descrito casos aislados asociados a virus tales como citomegalovirus, varicela zoster, virus Epstein-Barr y VHC.

Recientemente se ha analizado un total de 45 pacientes con VHC con características clínicas relacionadas con el SAF (62). En comparación con la serie de SAF general, los pacientes con SAF-VHC tuvieron una edad media más elevada y un espectro clínico diferente de afectación trombótica, con una menor frecuencia de las características más típicas del SAF, como trombosis periférica o características neurológicas y, en contraste, tuvieron una mayor preva-

lencia de rasgos atípicos o poco frecuentes del SAF, tales como infarto de miocardio o eventos tromboticos intra-abdominales. Además, se observó una mayor frecuencia de marcadores inmunológicos positivos que a menudo se detectan en la infección crónica por el VHC, como ANA, crioglobulinas, hipocomplementemia y FR, en pacientes con SAF-VHC. Además, la mayor prevalencia de anticoagulante lúpico (AL) (80 %) en pacientes con SAF-VHC puede explicar la presencia de eventos tromboticos en este subconjunto de pacientes con VHC, ya que su prevalencia en pacientes no seleccionados con VHC es extremadamente baja (menos del 1 %).

Los agentes infecciosos pueden desempeñar un papel etiológico diverso en la expresión clínica del SAF, ya que las infecciones bacterianas probablemente actúan como desencadenantes de la forma aguda, devastadora y multiorgánica del SAF (SAFcatastrófico), mientras que las infecciones virales crónicas (como el VHC y el HIV) pueden desencadenar una presentación heterogénea, atípica del SAF.

Vasculitis sistémicas

Vasculitis crioglobulinémica

Los pacientes con crioglobulinemia presentan un espectro muy amplio de características clínicas. Aunque más del 50 % de los pacientes presentan un curso clínico relativamente benigno con buen pronóstico y supervivencia (63), algunos pueden presentar una afectación grave de órganos internos. Por qué algunos pacientes crioglobulinémicos presentan esta grave vasculitis crioglobulinémica sigue siendo poco clara. Ferri *et al.* (63) describieron que el 35 % de sus pacientes con vasculitis crioglobulinémica tenía un curso clínico moderado-grave, y el pronóstico estaba seriamente afectado no sólo por el compromiso crioglobulinémico, sino también por condiciones asociadas como la insuficiencia hepática relacionada con el VHC.

Dos estudios han analizado las características clínicas de la crioglobulinemia relacionada con el VHC en grandes series de pacientes. Sene *et al.* (64) estudiaron 125 pacientes con CM retrospectivamente y encontraron que la vasculitis crioglobulinémica estaba asociada con edad avanzada, mayor duración de la infección por el VHC, CM tipo II y nivel séricos elevados de crioglobulinas. Ferri *et al.* (63) analizaron las características demográficas, clínicas y serológicas y la supervivencia en 231 pacientes con CM. Ciento sesenta y ocho pacientes fueron examinados para la infección por VHC, siendo positivo en 155 (92 %). Se observaron neoplasias malignas en el 15 % de los pacientes, principalmente linfoma no Hodgkin (LNH) y carcinoma hepatocelular, y las principales causas de muerte se relacionaron con la CM (64 %), el LNH (13 %) y compromiso hepático (13 %).

La crioglobulinemia que pone en peligro la vida se encuentra entre el 10-15 % de los pacientes con síndrome

crioglobulinémico. El tipo más frecuente de afectación potencialmente mortal es la insuficiencia renal por glomerulonefritis crioglobulinémica. Datos recientes sugieren que la glomerulonefritis crioglobulinémica afecta significativamente el pronóstico y la supervivencia (65).

Ferri *et al.* (63) describieron que la principal causa de muerte en sus pacientes con crioglobulinemia era la insuficiencia renal secundaria a glomerulonefritis crioglobulinémica, con una tasa de supervivencia del 33 % tras un seguimiento medio de 10 años, mientras que Tarantino *et al.* (66) describieron una tasa de supervivencia del 49 % a los 10 años después de la biopsia renal en 105 pacientes con glomerulonefritis crioglobulinémica. Nosotros encontramos una tasa de supervivencia del 39 %, siendo el compromiso crioglobulinémico el que contribuyó directamente a la muerte en sólo un tercio de los casos, siendo la infección y la enfermedad hepática las causas más frecuentes de mortalidad (67). Del mismo modo, Tarantino *et al.* (66) encontraron que las principales causas de muerte fueron la enfermedad cardiovascular, la hepatopatía y las infecciones. La glomerulonefritis crioglobulinémica parece tener un mal pronóstico en pacientes con crioglobulinemia relacionada con el VHC. La mayoría de nuestros pacientes con afectación renal grave tenían infección crónica por VHC, mientras que Beddhu *et al.* (68) encontraron que todos sus pacientes cuya creatinina sérica se habían duplicado o que habían progresado a enfermedad renal terminal eran positivos para el VHC. La insuficiencia renal en el momento del diagnóstico también se relacionó con un mal pronóstico. Tarantino *et al.* (66) encontraron que los pacientes con un nivel inicial de creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl tenían un mayor riesgo de enfermedad renal terminal o muerte.

Sin embargo, más recientemente, Matignon *et al.* (69) describieron que el 10 % de los pacientes que no tenían VHC con glomerulonefritis crioglobulinémica entraron en insuficiencia renal en etapa terminal, un porcentaje doblemente superior a los encontrados en nuestro estudio en pacientes con VHC con insuficiencia renal, lo que sugiere que el pronóstico puede haber mejorado en pacientes con VHC, posiblemente relacionado con la estandarización progresiva del uso de terapias antivirales. Roccatello *et al.* (70) evaluaron 146 pacientes con nefritis crioglobulinémica, de los cuales el 87 % (n = 127) eran positivos para el VHC, y observaron crioglobulinas de tipo II (IgG/IgM- κ) en el 74,4 % de los casos; el resto tenía crioglobulinas tipo III. La glomerulonefritis membrano proliferativa difusa fue el patrón histológico más frecuente (83 %), y la edad avanzada, los niveles de creatinina sérica elevados y la proteinuria elevada al momento del diagnóstico se asociaron con el desarrollo de insuficiencia renal y mortalidad. La supervivencia a los 10 años fue sólo del 30 %, siendo la enfermedad cardiovascular la causa de muerte en más del 60 % de los pacientes. Otras causas de muerte incluyeron infecciones (10 %), insuficiencia hepática (19 %) y neoplasias (3 %). En un estudio más reciente, 151 pacientes consecutivos con

ARN del VHC con vasculitis crioglobulinémica mixta fueron prospectivamente seguidos entre 1993 y 2009. Los factores predictivos de mal pronóstico fueron fibrosis hepática grave (hazard ratio [HR], 5,3), así como la cardiopatía HR, 4,2), el compromiso del sistema nervioso central (HR, 2,7) y la afectación renal (HR, 1,9) al inicio de la enfermedad. También se observó que los pacientes tratados con antivirales tenían un mejor pronóstico, pero el uso de agentes inmunosupresores se asoció con un peor pronóstico. Las tasas de supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años (desde el momento del diagnóstico de la crioglobulinemia mixta) fueron de 96 %, 86 %, 75 % y 63 % respectivamente (71).

Además, la insuficiencia renal crónica puede aumentar la inmunosupresión y el riesgo de procesos infecciosos. De hecho, cuatro de los cinco pacientes que murieron en nuestra serie debido a procesos infecciosos presentaron insuficiencia renal crónica por glomerulonefritis crioglobulinémica (67). La vasculitis gastrointestinal y la hemorragia pulmonar son muy raras y tienen un pronóstico muy pobre en pacientes con crioglobulinemia. De los 33 casos bien documentados, 26 (80 %) fallecieron (67). Esto ilustra el pronóstico extremadamente bajo de la afectación pulmonar e intestinal en la vasculitis crioglobulinémica, con una elevada mortalidad al momento de la presentación clínica, con un mal pronóstico en los supervivientes que presentan un episodio adicional. La falta de un protocolo terapéutico (debido a la rareza de este tipo de compromiso) junto con la elevada mortalidad en pacientes con otros tipos de vasculitis, significa que esta presentación clínica es uno de los principales retos en el tratamiento de pacientes con crioglobulinemia.

Vasculitis sistémica no crioglobulinémica

La PAN es considerada como la vasculitis sistémica más frecuente asociada con la infección crónica por el VHC. Se han descrito más de 60 pacientes con VHC, en algunos casos en asociación con coinfección por VHB (34). Además, la prevalencia de marcadores del VHC en pacientes con PAN es alta, con anticuerpos positivos para el VHC detectados en 25 (14 %) de los 173 pacientes analizados. Varios de los criterios de 1990 para la clasificación de la PAN, como pérdida de peso, mialgias o debilidad, neuropatía periférica, elevación de urea/creatinina, y marcadores positivos del VHB, se observan a menudo en pacientes con VHC. Aunque la vasculitis crioglobulinémica podría imitar histológicamente la afectación cutánea o renal observada en la poliarteritis microscópica, la PAN clásica muestra inflamación necrotizante de arterias pequeñas o medianas sin glomerulonefritis o vasculitis en las arteriolas, capilares o vénulas. Por lo tanto, la diferencia principal entre los dos tipos de vasculitis sistémica más frecuentemente asociada con el VHC (PAN y crioglobulinemia) es el tamaño diferente de los vasos involucrados. La alta especificidad de este criterio histológico puede ser útil en el diagnóstico

diferencial de la PAN o de la vasculitis crioglobulinémica por VHC.

En el Registro HISPAMEC (26), se describieron 78 pacientes con VHC positivo diagnosticados con PAN (41 % mujeres, edad media $44 \pm 3,6$ años al diagnóstico de la PAN y $42 \pm 3,7$ años al diagnóstico del VHC). Los pacientes cumplieron con los criterios de clasificación de la PAN: inflamación necrotizante de arterias medianas o pequeñas en muestras de biopsias en 54/57 (95 %), livedo reticularis 35/57 (61 %), pérdida de peso 34/57 (60 %), polineuropatía 34/57 (60 %), mialgias o debilidad 33/57 (58 %), arteriografía alterada 28/57 (49 %), hipertensión 21/57 (37 %), aumento de la creatinina 15/57 (26 %) y antígeno de superficie VHB positivo en 15/57 (26 %) pacientes. Ningún paciente presentó afectación testicular.

En una cohorte francesa de 161 pacientes con vasculitis relacionada con el VHC, Saadoun *et al.* (72) identificaron 31 (19 %) pacientes diagnosticados con PAN (edad media de 64,5 años al diagnóstico, 55 % mujeres). En comparación con un grupo control de pacientes con vasculitis crioglobulinémica relacionada con el VHC (CM-VHC), la PAN asociada al VHC mostró una mayor frecuencia de fiebre y pérdida de peso, hipertensión severa, compromiso gastrointestinal, mononeuropatía multifocal sensitiva-motora aguda severa, microaneurismas en riñón e hígado y aumento de los niveles de proteína C reactiva.

Otras vasculitis sistémicas raramente se asocian con la infección crónica por el VHC, como la arteritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu, la granulomatosis de Wegener, la vasculitis de Churg-Strauss y la púrpura de Henoch-Schönlein (73). Los criterios de 1990 para estas vasculitis mostraron una pequeña superposición con las características extrahepáticas más comunes observadas en la infección por el VHC y la coexistencia de estas vasculitis con la infección por VHC puede considerarse un fenómeno casual.

Sarcoidosis

La primera asociación entre la sarcoidosis y el VHC fue descrita en 1993 por Blum *et al.* (74) y estaba directamente relacionada con el inicio del tratamiento con interferón-alfa. Ramos-Casals *et al.* (75) analizaron las características clínicas y los resultados en 68 casos de sarcoidosis coexistente con infección crónica por VHC, en casi el 75 % de los cuales se desencadenó la sarcoidosis por la terapia antiviral (75). Se han descrito otros dos patrones de asociación entre la sarcoidosis y el VHC: la coexistencia de ambas enfermedades en pacientes con VHC sin tratamiento previo y la reactivación de una sarcoidosis preexistente en pacientes con VHC tratados posteriormente con terapias anti-VHC.

Sarcoidosis desencadenada por interferón

La sarcoidosis puede desencadenarse o exacerbarse en algunos pacientes con VHC que reciben tratamiento antiviral que incluye interferón. Sin embargo, este fenómeno sigue siendo infrecuente. Se registraron cinco casos de sarcoidosis desencadenados por la terapia antiviral en casi 2000 pacientes con VHC tratados en la Unidad de Hígado del Hospital Clinic de Barcelona (34), con una prevalencia del 0,2%, muy similar a la observada por Leclerc *et al.* (76), quienes describieron un caso en 1159 pacientes con VHC tratados con interferón-alfa (0,1%). Por lo tanto, debe considerarse una prevalencia de 1-2 casos de sarcoidosis por 1.000 pacientes con VHC tratados con agentes antivirales. Como la prevalencia estimada de sarcoidosis oscila entre 1 a 40 casos por 100.000 habitantes, la frecuencia de la sarcoidosis parece ser mayor en los pacientes con VHC que reciben terapia antiviral que en la población general.

El análisis de 50 casos de sarcoidosis desencadenados por el tratamiento antiviral para la infección por VHC (75) ha permitido una mejor definición de las principales manifestaciones clínicas y el resultado de esta forma inducida de sarcoidosis. Aparece predominantemente en mujeres de mediana edad, de las cuales una cuarta parte habían recibido previamente tratamientos antivirales, sin respuesta en la mayoría de los casos. En los dos tercios de los 50 casos, la sarcoidosis se desencadenó en los primeros 6 meses del tratamiento antiviral. Aunque es menos frecuente, la sarcoidosis también puede aparecer después de la finalización del tratamiento antiviral, pero en todos estos casos la enfermedad surgió en los primeros 3 meses después de la finalización del mismo. La relación causa-efecto entre la administración del interferón y el desarrollo de la sarcoidosis parece estar clara en casi todos los casos. Sin embargo, debe considerarse un posible papel adicional para la ribavirina. En 10 de 12 pacientes que habían recibido monoterapia con interferón-alfa antes del desarrollo de la sarcoidosis, la lesión granulomatosa apareció durante el segundo tratamiento con interferón y ribavirina y no antes del tratamiento con interferón solo. La ribavirina puede aumentar la respuesta de Th1 aumentando la producción y expresión del ARNm de la IL-12, aumentando la producción de IFN- γ y del factor de necrosis tumoral- α , disminuyendo la respuesta de los Th2. En consecuencia, la mejoría de la reacción inmunitaria de tipo Th1 inducida por el tratamiento combinado podría desencadenar reacciones granulomatosas con mayor frecuencia que con la monoterapia con interferón-alfa. Esto podría explicar el número progresivamente mayor de casos publicados en los últimos años: sólo 10 casos publicados entre 1993 y 1999, mientras que en los últimos 4 años, coincidiendo con el uso generalizado del tratamiento combinado, el número de casos se ha multiplicado por cuatro.

En estos pacientes con VHC mas sarcoidosis desencadenada por la terapia antiviral se observó un patrón clínico específico, con una mayor prevalencia de afectación cutánea y articular y menor frecuencia de adenopatías hiliares

y extrapulmonares en comparación con los pacientes con sarcoidosis negativos para el VHC no seleccionados. Los pulmones estaban afectados en más del 90% de todos los pacientes con sarcoidosis, mientras que en los pacientes con VHC con sarcoidosis el porcentaje observado fue del 76%. Por el contrario, mientras que la afectación cutánea suele ocurrir en alrededor del 25% de todos los pacientes con sarcoidosis, el porcentaje de sarcoidosis provocado por la terapia antiviral fue del 60%. Además, la sarcoidosis cutánea fue la única manifestación clínica en seis pacientes (75), una presentación clínica rara vez observada en pacientes que no eran portadores de VHC. No se conocen las razones de esta predilección específica por la afectación cutánea. Aunque la sarcoidosis cutánea puede ocurrir aisladamente, es más comúnmente vista como una manifestación de enfermedad sistémica. Se observó una afectación sarcoide grave (por ejemplo, fibrosis pulmonar progresiva, compromiso cardíaco y del sistema nervioso central) en menos del 5% de los pacientes con sarcoidosis desencadenada por la terapia antiviral (75), una cifra similar a la publicada en series generales de pacientes con sarcoidosis (77).

Aunque la historia natural de la sarcoidosis es muy variable, la remisión espontánea ocurre en casi los dos tercios de los pacientes, mientras que el curso es crónico y progresivo en el 10-30% (77). Casi el 85% de los casos de sarcoidosis desencadenada por la terapia anti-VHC mejoraron o remitieron espontáneamente (75), y en menos del 10% de los casos tuvieron un curso crónico y estable. La mejoría o remisión estuvo claramente relacionada con la suspensión del tratamiento antiviral, sólo en el 35% de los pacientes que requirieron corticosteroides sistémicos. En la mayoría de las grandes series publicadas, el 30-50% de los pacientes no seleccionados con sarcoidosis fueron tratados con corticosteroides (77), aunque los síntomas que requieren corticosteroides sigue siendo controvertido. En pacientes con enfermedad leve (principalmente piel), los esteroides tópicos pueden ser todo lo que se necesita, mientras que en aquellos con enfermedad sistémica sintomática, a menudo se emplean corticosteroides orales.

Pocos datos están disponibles sobre la respuesta a la terapia antiviral en pacientes con sarcoidosis mas VHC. Cerca del 50% de nuestros pacientes tratados con IFN/RBV presentaron una respuesta viral al final del tratamiento, una prevalencia similar a la observada en pacientes con VHC no seleccionados. También hemos revisado la respuesta de los pacientes con anti-VHC en los casos publicados en la literatura (75). La respuesta fue detallada solo en 23 casos, con una tasa de respuesta viral del 48%. Según estas cifras, una respuesta viral similar al tratamiento anti-VHC parece ser observada en pacientes con sarcoidosis con VHC en comparación con las series más recientes de pacientes con VHC no seleccionados.

Algunas recomendaciones para el manejo de pacientes con VHC con sarcoidosis desencadenada por la terapia antiviral deben ser sugeridas para la práctica clínica diaria.

En primer lugar, debe realizarse una evaluación precisa de los efectos adversos relacionados con el interferón (como artralgias, fiebre, mialgias o fatiga), para separar claramente estos efectos de la sintomatología originada por la sarcoidosis, descartando una sarcoidosis desencadenada subyacente en pacientes con efectos secundarios más graves. En segundo lugar, se sugiere una radiografía de tórax basal al iniciar la terapia antiviral, con un seguimiento específico centrado en el posible desarrollo de síntomas cutáneos o respiratorios. En tercer lugar, debe considerarse un abordaje terapéutico diferente según la gravedad de la sarcoidosis desencadenada. En pacientes con enfermedad leve (afectación cutánea, linfadenopatía) el cese de la terapia antiviral probablemente será suficiente, aunque la continuación podría considerarse en estrecho seguimiento (especialmente en pacientes con lesiones cutáneas aisladas). En pacientes con enfermedad grave (afectación pulmonar difusa, enfermedad sistémica) es obligatorio el cese de la terapia antiviral, probablemente junto con la iniciación de corticosteroides orales (agregando agentes inmunosupresores según la evolución clínica). En estos casos, una monitorización estrecha de la función hepática, los niveles de ARN-VHC y el recuento celular es obligatorio. Por último, con respecto al uso de la terapia antiviral en pacientes con VHC con sarcoidosis previa, la terapia antiviral en estos pacientes sólo debe indicarse con extrema precaución y una evaluación individualizada estricta, especialmente en pacientes que recibieron cursos antivirales previos.

Recomendaciones para el tratamiento de la sarcoidosis en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C

- ✍ Realizar una radiografía de tórax al comenzar el tratamiento antiviral.
- ✍ Evaluar con precisión los efectos adversos relacionados con el IFN, descartando la existencia de una sarcoidosis no diagnosticada en pacientes con efectos secundarios inesperadamente graves o prolongados relacionados con el IFN.
- ✍ Seguimiento específico centrado en el posible desarrollo de síntomas cutáneos o respiratorios sugestivos de sarcoidosis.
- ✍ Suspender el tratamiento antiviral en pacientes con sarcoidosis leve (afectación cutánea, linfadenopatía), aunque la continuación podría considerarse bajo estrecho seguimiento.
- ✍ En pacientes con sarcoidosis severa (afectación pulmonar difusa, compromiso sistémico), el cese del tratamiento antiviral es obligatorio.
- ✍ Cuando la gravedad de la afectación sarcoide requiere tratamiento con corticosteroides y / o agentes inmunosupresores, es obligatorio un monitoreo cercano de la función hepática, los niveles de ARN del VHC y del recuento celular.
- ✍ En los pacientes con VHC con sarcoidosis previa, el tratamiento antiviral sólo debe indicarse con extrema precaución y una evaluación individualizada estricta.

Sarcoidosis en pacientes sin tratamiento previo

El primer caso de sarcoidosis en pacientes con VHC sin tratamiento previo fue presentado por Belgodere *et al.* (78) en 1999, y la asociación de las dos enfermedades fue considerada casual. Se han publicado 18 casos adicionales en los últimos 4 años, lo que sugiere que esta situación puede ser más frecuente de lo que se suponía anteriormente. Sin embargo, esta asociación debe considerarse como menos frecuente que la asociada con el tratamiento anti-VHC. No se encontraron diferencias en las características clínicas o en el pronóstico entre los pacientes con VHC no tratados previamente y la sarcoidosis desencadenada por la terapia anti-VHC. De hecho, ningún estudio ha analizado la prevalencia de la infección por el VHC en grandes series de pacientes no seleccionados con sarcoidosis, aunque Bonnet *et al.* (79) describieron una mayor prevalencia en una pequeña serie de pacientes con sarcoidosis, detectando la infección por VHC en 5 de 32 pacientes con sarcoidosis. Aunque en algunos de estos pacientes puede existir una coexistencia ocasional de dos enfermedades independientes, el papel del VHC como agente etiopatogénico para la sarcoidosis debe investigarse en futuros estudios de casos y controles de gran tamaño.

El Registro HISPAMEC (26), describe a 28 pacientes con sarcoidosis no relacionados con el tratamiento antiviral (70 % mujeres, edad media $50 \pm 4,76$ años al diagnóstico de sarcoidosis y $54 \pm 3,75$ años al diagnóstico del VHC). Veinte de los 24 (83 %) pacientes presentaron síntomas respiratorios, 10/24 (42 %) afectación cutánea, adenopatías extrapulmonares en 12/24 (50 %, cervical en 8, supraclavicular en 3, inguinal en 2, abdominal en 1), compromiso articular en 3/24 (13 %), afectación renal en 1/24 (4 %) y afectación de la glándula parótida en 2/24 (7 %) pacientes.

Miopatías inflamatorias

La asociación del VHC con miopatías inflamatorias se encuentra principalmente en casos aislados, con un total de 36 casos publicados, de los cuales 21 fueron polimiositis (73). En contraste, sólo tres estudios han analizado la prevalencia del VHC en series de pacientes con miopatías inflamatorias y encontraron a la infección por VHC en 12 de 126 pacientes (9,5 %) (73). Los criterios de Bohan y Peter muestran un pequeño grado de superposición con la infección por el VHC, ya que los pacientes con VHC presentan con poca frecuencia debilidad muscular con elevación de los niveles de enzimas musculares o evidencia electromiográfica de una miopatía generalizada. Por lo tanto, en la actualidad, las miopatías inflamatorias están ligeramente asociadas con la infección por el VHC.

En el Registro de HISPAMEC (26), se describieron 39 pacientes con hepatitis C con miopatías inflamatorias (59 % mujeres, edad media al diagnóstico de 52 años). Los pacientes cumplieron con los siguientes criterios de clasificación para las miopatías inflamatorias: cambios miopáticos en la electromiografía 34/34 (100 %), debilidad muscular proximal 33/34 (97 %), aumento de las concen-

traciones séricas de enzimas musculares 33/34 (97%), hallazgos histopatológicos consistentes con miositis inflamatoria en 33/34 (97%) y lesiones cutáneas sugestivas de dermatomiositis en 13/34 (38%).

Un estudio reciente de casos y controles (80) ha evaluado la prevalencia de la infección por el VHC en 114 pacientes con miositis por cuerpos de inclusión comprobados por biopsia y en 44 pacientes con diagnóstico de polimiositis de edad similar en el mismo período. Se encontró una mayor frecuencia de infección por el VHC en pacientes con miositis por cuerpos de inclusión en comparación con aquellos con polimiositis y con una prevalencia de infección por el VHC en la población general japonesa (28% vs. 4,5% vs. 3,4%), lo que sugiere un posible vínculo etiopatogénico entre el VHC y la miositis por cuerpos de inclusión.

Otras enfermedades autoinmunes sistémicas

Aunque se ha descrito siete pacientes con esclerosis sistémica e infección por el VHC (73), esta asociación debe considerarse muy poco frecuente. Los criterios para el diagnóstico de la esclerosis sistémica son altamente específicos, ya que la existencia de esclerosis cutánea y anticuerpos positivos anti-Scl70 / anticentrómero se describen con poca frecuencia en pacientes con VHC. En 2013, Giuggioli *et al.* (81) describieron 4 pacientes con esclerosis sistémica con esclerodermia limitada y anticuerpos anticentrómeros positivos con crioglobulinemia mixta sintomática, todos ellos con úlceras cutáneas complicadas de los miembros inferiores e hipertensión pulmonar. En todos los casos, el diagnóstico de esclerosis sistémica precedió al inicio clínico de las manifestaciones crioglobulinémicas.

Otras enfermedades autoinmunes sistémicas asociadas al VHC han sido descritas, entre ellas la enfermedad de Behcet (siete casos), la enfermedad de Still (un caso), la espondilitis anquilosante (un caso) y la enfermedad mixta del tejido conectivo (un caso) (5). Herrera *et al.* (82) describieron un paciente con policondritis recidivante (PR), VHC y CM, en quienes el tratamiento con terapia anti-VHC mejoró los síntomas de la PR.

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS Y VHC

El tropismo específico del VHC para muchos tipos de células extrahepáticas (Tabla 4), especialmente para las células sanguíneas circulantes, ha sido sugerido por varios estudios (83-93), proporcionando un vínculo claro entre el VHC y el desarrollo de procesos hematológicos autoinmunes y neoplásicos. La susceptibilidad de las células sanguíneas a la infección por el VHC podría potenciarse mediante la coexistencia de infecciones virales crónicas adicionales.

Tabla 4. Localizaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C

Células sanguíneas circulantes	Referencias
Linfocitos-B	Crovatto <i>et al.</i> (2000), Ducoulombier <i>et al.</i> (2004)
Linfocitos-T	Crovatto <i>et al.</i> (2000)
Monocitos	Crovatto <i>et al.</i> (2000)
Neutrófilos	Crovatto <i>et al.</i> (2000)
Plaquetas	Crovatto <i>et al.</i> (2000)
Tejidos extrahepáticos	Referencias
Glándulas salivales	Arrieta <i>et al.</i> (2001), Toussirof <i>et al.</i> (2002)
Mucosa gástrica	De Vita <i>et al.</i> (2000)
Músculo estriado	Authier <i>et al.</i> (2003), Di Muzio <i>et al.</i> (2003)
Nervio periférico	Authier <i>et al.</i> (2003), Bonetti <i>et al.</i> (1999)
Sistema nervioso central	Radkowski <i>et al.</i> (2002)
Miocardio	Okabe <i>et al.</i> (1997)
Lesiones cutáneas	Agnello and Abel (1997)

Laskus *et al.* (94) describieron que el VIH facilita la infección y la replicación del VHC en las células sanguíneas circulantes, hecho que podría estar relacionado con el desarrollo de citopenias graves en algunos pacientes con VHC-VIH (95).

Citopenias autoinmunes

Aunque las citopenias relacionadas con el VHC no son infrecuentes, por lo general se consideran anomalías leves del laboratorio sin significación clínica, especialmente en pacientes con hipersplenismo. La más frecuente es la trombocitopenia, que tiene un curso clínico crónico y el sangrado severo es infrecuente. De Almeida *et al.* (96) no encontraron asociación entre los genotipos del VHC y la trombocitopenia, aunque el ARN del VHC fue detectado con mayor frecuencia en las plaquetas de los pacientes trombocitopénicos que en aquellos con un recuento plaquetario normal. Wang *et al.* (97) describieron una frecuencia 10 veces mayor de trombocitopenia en pacientes con VHC en comparación con los controles negativos para VHC, y la trombocitopenia se correlacionó con la gravedad de la enfermedad hepática relacionada con el VHC.

Se observan citopenias graves en algunos pacientes con VHC, relacionados o no con el tratamiento antiviral. La trombocitopenia puede ser grave ($<30 \times 10^9 / L$) en pacientes con VHC sin tratamiento previo, y en algunos se asocia con enfermedades autoinmunes concomitantes, con la crioglobulinemia y con la coinfección por VIH (95). Recientemente se han notificado dos casos de anemia hemolítica autoinmune (AHA) con Coombs positiva en pacientes no tratados con IFN (98,99). Anteriormente, se habían descrito 17 casos de AHA relacionada con el VHC (95), frecuentemente asociados con enfermedades autoinmunes, siendo la crioglobulinemia el marcador inmunológico más frecuente. Por último, también se han descrito casos aislados de aplasia pura de glóbulos rojos en pacientes con VHC (95,100).

Dufour *et al.* (101) han caracterizado las principales características de las citopenias autoinmunes severas en 16 pacientes con infección por el VHC, incluidos 13 pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI), uno con anemia hemolítica autoinmune (AHA) y dos con síndrome de Evans. Los pacientes con PTI tuvieron una respuesta pobre a los corticoides iniciales, las inmunoglobulinas intravenosas condujeron a la eficacia transitoria en tres de cuatro pacientes, y en los no respondedores, cinco de siete pacientes respondieron a la esplenectomía. El rituximab fue eficaz en dos pacientes. De los ocho pacientes tratados con terapia antiviral (IFN-alfa +/- ribavirina), cinco obtuvieron respuestas completas o parciales.

Chiao *et al.* (102) evaluaron la frecuencia de la PTI y de la AHA en 120.908 veteranos estadounidenses con infección por VHC. Los autores describieron 296 casos de PTI y 90 casos de AHA, siendo las tasas de incidencia global de PTI de 30,2 por 100.000 personas-año y de AHA de 11,4 por 100.000 personas-año, respectivamente. La infección por el VHC se asoció con elevado riesgo para PTI (HR, 1,8) y AHA (HR, 2,8).

Enfermedades linfoproliferativas

Varios estudios han encontrado una mayor prevalencia de trastornos linfoproliferativos en pacientes con VHC (103-105). Matsuo *et al.* (106) e Iwata *et al.* (104) realizaron un metaanálisis de 23 estudios epidemiológicos sobre la asociación entre el VHC y el LNH, incluyendo 4.049 pacientes con LNH. El odds-ratio (OR) para el LNH en pacientes con VHC fue de 5,70, siendo 5,04 para las células B, y 2,51 para las células T LNH (105). Dal Maso y Franceschi (107) realizaron un metaanálisis similar para evaluar la fuerza y la consistencia de la asociación entre el VHC y el LNH, incluyendo sólo los estudios con Z100 que también fueron ajustados por sexo y edad. El RR combinado de todos los LNH en individuos con VHC positivo fue de 2,5. Nieters *et al.* (108) estudiaron la infección por VHC en muestras de suero de 1.807 casos de linfoma y de 1.788 controles, y encontraron infección por VHC en 53 (2,9 %) casos de linfoma y en 41 (2,3 %) controles (OR, 1,42). Cuando se restringió a los individuos que dieron positivo para el ARN del VHC, el OR aumentó a 1,82.

La prevalencia de la infección por VHC en pacientes con LNH puede ser mayor, ya que Paydas *et al.* (109) han descrito resultados falsos negativos en la detección por ELISA de anticuerpos anti-VHC en 8 (72 %) de 11 pacientes con LNH, en los que se confirmó la presencia de ARN-VHC en tejidos linfomatosos embebidos en parafina. Esta infección oculta del VHC también se ha descrito en algunos pacientes con un perfil hepático alterado de origen desconocido (110), en el que el virus fue aislado a partir del tejido hepático y células mononucleares circulantes, y no fue detectable por técnicas de ELISA y PCR en suero.

La linfomatogénesis en los pacientes con VHC podría iniciarse por la estimulación crónica de las células policlonales B por el virus (111) y la compartimentalización de las cuasiespecies del VHC en las células mononucleares sanguíneas (112), con el desarrollo posterior de las expansiones clonales de células B específicas (113,114) y mutaciones pro-carcinogénicas (115,116). Vallat *et al.* (114) sugirieron que la clonalidad de las células B en la sangre y el hígado puede ser un marcador del desarrollo del linfoma en algunos pacientes con VHC. Machida *et al.* (116) describieron que tanto la infección aguda como la crónica del VHC causaron un aumento de 5 a 10 veces en la frecuencia de mutación en los genes de la cadena pesada de Ig, BCL-6, p53 y beta-catenina, mientras que Libra *et al.* (115) detectaron el reordenamiento de bcl-2 en linfomas linfoides asociados a mucosa (MALT) de pacientes con VHC. Rosa *et al.* (117) han propuesto recientemente que la activación mediada por CD81 de células B in vitro imita los efectos de la unión del VHC a CD81 de células B in vivo y que la proliferación policlonal de linfocitos B naïve es un factor de iniciación clave para el desarrollo de trastornos de linfocitos los B asociados al VHC.

La estrecha relación entre la autoinmunidad, los virus y el cáncer se demuestra por la descripción de los pacientes con infección por el VHC, enfermedades autoinmunes sistémicas y el linfoma de células B, que tenían una alta prevalencia de crioglobulinemia, alta frecuencia de afectación extranodal primaria y un mal pronóstico (118). El ejemplo más claro es el desarrollo de LNH en pacientes con VHC-SS (119). Recientemente, Ambrosetti *et al.* (120) han descrito que la mayoría de los casos de linfoma MALT salival primario están asociados con SS o con la infección por el VHC. Además, Arcaini *et al.* (121) estudiaron retrospectivamente a 172 pacientes con diagnóstico histológico de linfoma MALT de células B de zona marginal, en el que se encontró infección por VHC en 60 pacientes (35 %). Los pacientes con VHC positivo presentaron un mayor compromiso de afectación linfomatosa (35 %), glándulas salivales (25 %) y de órbita (15 %).

La estrecha relación entre el VHC y el LNH podría tener implicaciones terapéuticas (110,133), ya que Tursi *et al.* (122) han informado la desaparición del linfoma MALT gástrico en 13 de 18 pacientes con VHC después de 6 meses de tratamiento antiviral. Recomendamos una evaluación cuidadosa de los pacientes con LNH de células B con el fin de detectar enfermedades virales autoinmunes o crónicas silenciosas.

Estudios recientes han investigado la asociación entre el VHC y el cáncer. Allison *et al.* (123) han reportado una mayor incidencia de los siguientes cánceres en pacientes con infección crónica por HCV: hígado (RR, 48,6), páncreas (RR, 2,5), recto (RR, 2,1), riñón (RR, 1,7), linfoma no Hodgkin (RR, 1,6) y pulmón (RR, 1,6). Otro estudio reciente (124) ha investigado la relación temporal entre la infección por el VHC y la neoplasia hematológica mediante el uso de una

cohorte poblacional a nivel nacional que incluyó 11.679 con VHC y 46.716 pacientes no VHC. La tasa de incidencia de cáncer hematológico y de linfoma de células B fue significativamente mayor en la cohorte de pacientes con VHC (48,4 frente a 22,1 y 37,0 frente a 17,5 por 100.000 personas-año, respectivamente, ambos $P < 0,001$); El modelo de regresión ajustado mostró que la infección por el VHC se asoció con un riesgo elevado de cualquier neoplasia linfóide (razón de probabilidad [RP]: 2,30) o de linfoma de células B (RP: 2,00).

ENFERMEDADES

ENDOCRINOMETABÓLICAS Y VHC

Tiroiditis

El papel del VHC en la inducción de la autoinmunidad tiroidea aún no está claro. Bini y Mehandru (125) describieron el desarrollo de la enfermedad tiroidea (evidente o subclínica) en el 11 % de los 225 pacientes varones infectados por el VHC tratados con terapia antiviral combinada, aunque la enfermedad tiroidea respondió bien al tratamiento específico y fue reversible en la mayoría de los casos. Antonelli *et al.* (126) describen una mayor frecuencia de hipotiroidismo (13 %) y anticuerpos antitiroideos (21 %) en 630 pacientes con VHC sin tratamiento comparado con controles normales y también encontraron resultados similares en un subconjunto de estos pacientes con VHC con crioglobulinemia mixta (CM) asociada (127). Sin embargo, otros estudios, realizados en la misma área geográfica, no encontraron esta asociación tan estrecha (128). Floreani *et al.* (129) realizaron *tests* a 697 sujetos italianos para autoanticuerpos tiroideos y anticuerpos anti-HCV. De los 71 pacientes con VHC positivo, 4 (6 %) fueron positivos para al menos uno de los autoanticuerpos tiroideos, comparados con los 7 (5 %) de los controles negativos para el VHC según edad y sexo.

Diabetes mellitus

Varios estudios clínicos han sugerido un posible vínculo entre la hepatitis crónica causada por el VHC y el desarrollo de Diabetes Mellitus (DM). Antonelli *et al.* (130) describen que la prevalencia de diabetes tipo 2 es mayor en pacientes con VHC-CM que en los controles; los pacientes diabéticos con VHC-CM también tienen una reactividad autoinmune más pronunciada que los pacientes con diabetes tipo 2 que no son VHC. El desarrollo de la fibrosis hepática ha sido asociado con la resistencia a la insulina en pacientes infectados por el VHC (131) y la DM puede contribuir a la presencia y gravedad de la encefalopatía hepática independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática.

Un metaanálisis reciente, describe que la DM concomitante está asociada con un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular, en asociación con el índice de masa corporal (IMC) y la esteatosis (132), mientras que Hwang *et al.* (133) han

descrito que la infección crónica por VHC aumenta el riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica terminal en pacientes diagnosticados con DM.

Esteatosis

Los trastornos metabólicos en los pacientes con VHC pueden estar relacionados con el desarrollo de esteatosis, cuya importancia clínica en los pacientes con VHC ha sido recientemente enfatizada (134). Varios factores están asociados con la esteatosis hepática, incluyendo la obesidad, el alto consumo de alcohol, la DM tipo II e hiperlipidemia. Estos factores pueden contribuir a la esteatosis en pacientes con VHC. De hecho, después del tratamiento antiviral, la esteatosis relacionada con el VHC desaparece (135).

La inflamación hepática puede mediar en la fibrogenesis en pacientes con esteatosis hepática. Leandro *et al.* (136) realizaron un metaanálisis en 3068 pacientes con hepatitis C crónica histológicamente confirmada. La esteatosis estuvo presente en 1561 pacientes (51 %) y la fibrosis en 2688 (88 %). La esteatosis se asoció independientemente con el genotipo 3, fibrosis, diabetes, inflamación hepática, abuso de alcohol, mayor índice de masa corporal y con la edad avanzada. La asociación entre la esteatosis y la fibrosis dependía invariablemente de una asociación simultánea entre la esteatosis y la inflamación hepática. El control de factores metabólicos tales como el sobrepeso y los ajustes en el estilo de vida parecen importantes en el manejo de la hepatitis C crónica.

OPINIÓN DE EXPERTOS / COMENTARIO

Está cada vez más demostrado la estrecha asociación entre el VHC con los procesos autoinmunes y hematológicos. El tropismo extrahepático del VHC muestra un estrecho vínculo etiopatogénico con algunos de estos procesos. El sialotropismo del VHC puede explicar la estrecha asociación con el SS, y su linfotropismo vincula al virus con la crioglobulinemia, citopenias autoinmunes y linfoma. Cabe señalar que las características crioglobulinémicas se superponen considerablemente con varios criterios de clasificación para algunas EAS como el LES, la AR y la poliarteritis nodosa, lo que dificulta la diferenciación entre situaciones de imitación y coexistencia. Las terapias antivirales, sin embargo, también están asociadas con el desarrollo de manifestaciones autoinmunes como la sarcoidosis o las citopenias. El manejo terapéutico de las características autoinmunes relacionadas con el VHC es muy difícil, y estudios recientes han evaluado el papel de los nuevos agentes inmunosupresores, biológicos y de las nuevas terapias antivirales.

Una vez confirmado el diagnóstico, se recomienda una estratificación caso por caso según la gravedad de la afectación (moderada, grave o con riesgo de muerte).

BIBLIOGRAFÍA

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244:359-62.
2. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med*. 1995; 123:615-20.
3. Campisi G, Fedele S, Lo Russo L, *et al.* HCV infection and oral lichen planus: a weak association when HCV is endemic. *J Viral Hepat*. 2004;11:465-70.
4. Ramos-Casals M, Font J, Ingelmo M. Prevalence and clinical significance of hepatitis C virus infection in systemic autoimmune diseases. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:701-9.
5. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, Zeher M. Hepatitis C virus and autoimmune diseases. En: M. Ramos-Casals, M. Garcia-Carrasco, J. Rosas, J. Calvo, J. Font (Eds.), *Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y Reumatológicas*. Masson, Barcelona, 2005. p: 742-758.
6. Fried MW, Draguesku JO, Shindo M, *et al.* Clinical and serological differentiation of autoimmune and hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *Dig Dis Sci*. 1993;38:631-6.
7. Abuaf N, Lunel F, Giral P, *et al.* Non-organ specific autoantibodies associated with chronic C virus hepatitis. *J Hepatol*. 1993;18:359-64.
8. Rolachon A, Pasquier D, Girard M, *et al.* Existe-t-il un lien entre la présence d'auto-anticorps ou d'une cryoglobulinémie mixte et les caractères cliniques et histologiques de l'hépatite virale chronique C? *Gastroenterol. Clin. Biol*. 1994;18:251-256.
9. Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, *et al.* Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology*. 1994;19:841-848.
10. McFarlane BM, Bridger C, Tibbs CJ, *et al.* Virus-induced autoimmunity in hepatitis C virus infections: a rare event. *J. Med. Virol*. 1994;42:66-72.
11. Richardet, JP, Lons T, Johanet C, *et al.* Prevalence et caractéristiques des anticorps anti-tissus au cours des hépatites chroniques dues au virus de l'hépatite C. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 1994;18:819-823.
12. Borotto E, Lunel F, Valla D, *et al.* Prévalence et signification des anticorps antiorganites non spécifiques du foie au cours des hépatites chroniques virales C. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 1994;18: 813-818.
13. Clifford BD, Donahue D, Smith L, *et al.* High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1995;21:613-619.
14. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, *et al.* Immunological features and HLA associations in chronic viral hepatitis. *Gastroenterology*. 1995;108:157-164.
15. Cassani F, Cataleta M, Valentini P, *et al.* Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology*. 1997;26:561-566.
16. Buskila D, Shnaider A, Neumann L, *et al.* Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28:107-113.
17. Rivera J, García-Monforte A, Pineda A, *et al.* Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J. Rheumatol*. 1999;26: 420-424.
18. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, *et al.* Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:47-56.
19. Drygiannakis D, Lionis C, Drygiannakis I, *et al.* Low prevalence of liver-kidney microsomal autoantibodies of type 1 (LKM1) in hepatitis C seropositive subjects on Crete, Greece. *BMC Gastroenterol*. 2001;1:4-16.
20. Stroffolini T, Colloredo G, Gaeta GB, *et al.* Does an 'autoimmune' profile affect the clinical profile of chronic hepatitis C? An Italian multicentre survey. *J. Viral Hepat*. 2004;11:257-262.
21. Yee LJ, Kelleher P, Goldin RD, *et al.* Antinuclear antibodies (ANA) in chronic hepatitis C virus infection: correlates of positivity and clinical relevance. *J. Viral Hepat*. 2004;11: 459-464.
22. Muratori P, Muratori L, Guidi M, *et al.* Clinical impact of non-organ-specific autoantibodies on the response to combined antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Clin. Infect. Dis*. 2005;40: 501-507.
23. Perumalswami P, Patel N, Bichoupan K, *et al.* High baseline bilirubin and low albumin predict liver decompensation and serious adverse events in HCV-infected patients treated with sofosbuvir-containing regimens. *J Viral Hepat*. 2016;23:667-76.
24. Watt K, Uhanova J, Gong Y, *et al.* Serum immunoglobulins predict the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J. Viral Hepat*. 2004;11: 251-256.
25. Font J, Ramos-Casals M, Trejo O. Association of cryoglobulinemic features with advanced liver disease. Analysis of 321 patients with HCV-related cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum*. 2004;50: S234-S235.
26. Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, *et al.*; HISPAMEC Study Group. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol*. 2009;36: 1442-1448.
27. De Vita S, Sansonno D, Dolcetti R, *et al.* Hepatitis C virus infection within a malignant lymphoma lesion in the course of type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 1995;86: 1887-1892.
28. Koike K, Moriya K, Ishibashi K, *et al.* Sialadenitis histologically resembling Sjögren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997;94: 233-236.
29. Arrieta JJ, Rodríguez-Inigo E, Ortiz-Movilla N, *et al.* In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. *Am. J. Pathol*. 2001;158: 259-264.
30. Toussiro E, Le Huède G, Mougin C, *et al.* Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *J. Rheumatol*. 2002;29: 2382-2385.
31. Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, *et al.* Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum*. 1996;39: 1166-1171.
32. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, *et al.* Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80: 1-8.
33. De Vita S, Damato R, De Marchi G, *et al.* True primary Sjögren's syndrome in a subset of patients with hepatitis C infection: a model linking chronic infection to chronic sialadenitis. *Isr. Med. Assoc. J*. 2002;4: 1101-1105.
34. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, *et al.*, SS-HCV Study Group. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84: 81-89.
35. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, *et al.*, European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann. Rheum. Dis*. 2002;61: 554-558.
36. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, *et al.* Is hepatitis C virus a sialotropic virus? *Am. J. Pathol*. 2001;159: 1593-1594.
37. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Yague J, *et al.* Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol. (Oxford)*. 2005;44:89-94.
38. Brito-Zerón P, Gheitis H, Retamozo S, *et al.* How hepatitis C virus modifies the immunological profile of Sjögren syndrome: analysis of 783 patients. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:250.
39. Wang Y, Dou H, Liu G, *et al.* Hepatitis C virus infection and the risk of Sjögren or sicca syndrome: a meta-analysis. *Microbiol Immunol*. 2014. 58:675-87.
40. Ramos-Casals M, la Civita L, de Vita S, *et al.*, the SS-HCV Study Group. Characterization of B cell lymphoma in patients with

- Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57: 161–170.
41. Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, *et al.* The case for hepatitis C arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004;33: 375–387.
42. Rivera J, García-Monforte A, Millan J. Extrahepatic symptoms as presenting manifestations of hepatitis C virus infection. *J. Clin. Rheumatol.* 199;5: 268–272.
43. Zuckerman E, Keren D, Rozenbaum M, *et al.* Hepatitis C virus-related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000;18: 579–584.
44. Patel R, Mikuls TR, Richards JS, *et al.* 2015. Disease characteristics and treatment patterns in veterans with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C infection. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67: 467–74.
45. Wener MH, Hutchinson K, Morishima C, *et al.* Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 2004;50: 2305–2308.
46. Bombardieri M, Alessandri C, Labbadia G, *et al.* Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthritis Res. Ther.* 2004;6: R137–R141.
47. Lienesch D, Morris R, Metzger A, *et al.* Absence of cyclic citrullinated peptide antibody in nonarthritic patients with chronic hepatitis C infection. *J. Rheumatol.* 2005;32: 489–493.
48. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Limal N, *et al.* Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65: 394–397.
49. Liu FC, Chao YC, Hou TY, *et al.* Usefulness of anti-CCP antibodies in patients with hepatitis C virus infection with or without arthritis, rheumatoid factor, or cryoglobulinemia. *Clin Rheumatol.* 2008;27: 463–7.
50. Ezzat WM, Raslan HM, Aly AA, *et al.* Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies as a discriminating marker between rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C-related polyarthropathy. *Rheumatol Int.* 2011;31: 65–9.
51. Cacoub P, Lunel F, Huong LT. Polyarteritis nodosa and hepatitis C virus infection. *Ann. Intern. Med.* 1992;116: 605.
52. Kowdley KV, Subler DE, Scheffel J, *et al.* Hepatitis C virus antibodies in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Gastroenterol.* 1997;25: 437–439.
53. Marchesoni A, Battafarano N, Podico M, *et al.* Hepatitis C virus antibodies and systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1995;13: 267.
54. Marvisi, M. A case of systemic lupus erythematosus or hepatitis C virus? *Chest.* 1998;113: 1146.
55. Nepveu K, Libman B. Hepatitis C virus as another possible cause of porphyria cutanea tarda and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39: 352–354.
56. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, *et al.* Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000;43: 2801–2806.
57. Ahmed MM, Berney SM, Wolf RE, *et al.* Prevalence of active hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med. Sci.* 2006;331: 252–256.
58. Perlemuter G, Cacoub P, Sbaï A, *et al.* Hepatitis C virus infection in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J. Rheumatol.* 2003;30: 1473–1478.
59. Mohan P, Rajasekaran M, Ramanathan P, *et al.* Prevalence of hepatitis C virus antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21: 1437–8.
60. Cervera R, Asherson RA. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62: 388–393.
61. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin. Arthritis Rheum.* 2002;31: 256–263.
62. Ramos-Casals M, Cervera R, Lagrutta M, *et al.* Hispanoamerican Study Group of Autoimmune Manifestations of Chronic Viral Disease (HISPAMEC). Hispanoamerican Study Group of Autoimmune Manifestations of Chronic Viral Disease (HISPAMEC). Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (hepatitis C virus/HIV infection): description of 82 cases. *Clin. Infect. Dis.* 2004;38: 1009–1016.
63. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, *et al.* Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004;33: 355–374.
64. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, *et al.* Long-term course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J. Rheumatol.* 2004;31: 2199–2206.
65. Retamozzo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, *et al.* Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2013;92: 273–284.
66. Tarantino A, Campise M, Banfi G, *et al.* Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1995;47: 618–623.
67. Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zerón P, *et al.* Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin. Arthritis Rheum.* 2006;36: 189–196.
68. Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore).* 2002;81: 398–409.
69. Matignon M, Cacoub P, Colombat M, *et al.* Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection. *Medicine (Baltimore).* 2009;88: 341Y348.
70. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, *et al.* Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49: 69–82.
71. Terrier B, Semoun O, Saadoun D, *et al.* Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2011;63: 1748–1757.
72. Saadoun D, Terrier B, Semoun O, *et al.* Hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63: 427–35.
73. Ramos-Casals M, Jara LJ, Medina F, *et al.* HISPAMEC Study Group. Systemic autoimmune diseases co-existing with chronic hepatitis C virus infection (the HISPAMEC Registry): patterns of clinical and immunological expression in 180 cases. *J. Intern. Med.* 2005;257: 549–557.
74. Blum L, Serfaty L, Wattiaux MJ, *et al.* Nodules hypodermiques sarcoidosiques au cours d'une h patite virale C trait e par interf ron alpha 2b. *Rev. Med. Interne.* 1993;14: 1161.
75. Ramos-Casals M, Ma a J, Nardi N, *et al.* HISPAMEC Study Group. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine (Baltimore).* 2005;84: 69–80.
76. Leclerc S, Myers RP, Mousalli J, *et al.* Sarcoidosis and interferon therapy: report of five cases and review of the literature. *Eur. J. Intern. Med.* 2003;14: 237–243.
77. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, *et al.* Statement on sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;160: 736–755.
78. Belgodere X, Viraben R, Gorguet B, *et al.* Cutaneous sarcoidosis, Sjogren syndrome and autoimmune thyroiditis associated with hepatitis C virus infection. *Eur. J. Dermatol.* 1999;9: 235–236.
79. Bonnet F, Morlat P, Dubuc J, *et al.* Sarcoidosis-associated hepatitis C virus infection. *Dig. Dis. Sci.* 2002;47: 794–796.
80. Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, *et al.* Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study. *Neurology.* 2016;86: 211–7.
81. Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, *et al.* Systemic sclerosis and cryoglobulinemia: our experience with overlapping syndrome of scleroderma and severe cryoglobulinemic vasculitis and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2013;12: 1058–63.
82. Herrera I, Concha R, Molina EG, *et al.* Relapsing polychondritis, chronic hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulemia. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004;33: 388–403.

83. Agnello V, Abel G. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 1997;40: 2007–2015.
84. Arrieta JJ, Rodriguez-Inigo E, Ortiz-Movilla N, *et al.* In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. *Am. J. Pathol.* 2001;158: 259–264.
85. Authier FJ, Bassez G, Payan C, *et al.* Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of patients with HCV neuropathy. *Neurology.* 2003;60: 808–812.
86. Bonetti B, Scardoni M, Monaco S, *et al.* Hepatitis C virus infection of peripheral nerves in type II cryoglobulinaemia. *Virchows Arch.* 1999;434: 533–535.
87. Crovatto M, Pozzato G, Zorat F, *et al.* Peripheral blood neutrophils from hepatitis C virus-infected patients are replication sites of the virus. *Haematologica.* 2000;85: 356–361.
88. De Vita S, De Re V, Sansonno D, *et al.* Gastric mucosa as an additional extrahepatic localization of hepatitis C virus: viral detection in gastric low-grade lymphoma associated with autoimmune disease and in chronic gastritis. *Hepatology.* 2000;31: 182–189.
89. Di Muzio A, Bonetti B, Capasso M, *et al.* Hepatitis C virus infection and myositis: a virus localization study. *Neuromuscul. Disord.* 2003;13: 68–71.
90. Ducoulombier D, Roque-Afonso AM, Di Liberto G, *et al.* Frequent compartmentalization of hepatitis C virus variants in circulating B cells and monocytes. *Hepatology.* 2004;39: 817–825.
91. Okabe M, Fukuda K, Arakawa K, *et al.* Chronic variant of myocarditis associated with hepatitis C virus infection. *Circulation.* 1997;96: 22–24.
92. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, *et al.* Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J. Virol.* 2002;76: 600–608.
93. Toussiroit E, Le Huede G, Mougin C, *et al.* Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *J. Rheumatol.* 2002;29: 2382–2385.
94. Laskus T, Radkowski M, Jablonska J, *et al.* Human immunodeficiency virus facilitates infection/replication of hepatitis C virus in native human macrophages. *Blood.* 2004;103: 3854–3859.
95. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, López-Medrano F, *et al.* Severe autoimmune cytopenias in treatment-naïve hepatitis C virus infection: clinical description of 35 cases. *Medicine (Baltimore).* 2003;82: 87–96.
96. de Almeida AJ, Campos-de-Magalhães M, de Melo Marc-al OP, *et al.* Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study. *Ann. Hematol.* 2004;83: 434–440.
97. Wang CS, Yao WJ, Wang ST, *et al.* Strong association of hepatitis C virus (HCV) infection and thrombocytopenia: implications from a survey of a community with hyperendemic HCV infection. *Clin. Infect. Dis.* 2004;39: 790–796.
98. Elhajj II, Sharara AI, Taher AT. Chronic hepatitis C associated with Coombs-positive hemolytic anemia. *Hematol. J.* 2004;5: 364–366.
99. Emens LA, Sulkowski MS. Regression of splenic lymphoma after treatment of hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2002;347: 2168–2170.
100. Tanaka N, Ishida F, Tanaka E. Ribavirin-induced pure red-cell aplasia during treatment of chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 2004;350: 1264–1265.
101. Dufour JF, Pradat P, Ruivard M, *et al.* Severe autoimmune cytopenias in treatment-naïve hepatitis C virus infection: clinical description of 16 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21: 245–53.
102. Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, *et al.* Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120,908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med.* 2009;169: 357–63.
103. Bianco E, Marcucci F, Mele A, *et al.* Italian Multi-Center case-control study. Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: an Italian Multi-Center case-control study. *Haematologica.* 2004;89: 70–76.
104. Iwata H, Matsuo K, Takeuchi K, *et al.* High incidences of malignant lymphoma in patients infected with hepatitis B or hepatitis C virus. *Haematologica.* 2004;89: 368–370.
105. Morton LM, Engels EA, Holford TR, *et al.* Hepatitis C virus and risk of non-Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study among Connecticut women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004;13: 425–430.
106. Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, *et al.* Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci.* 2004;95: 745–752.
107. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006;15: 2078–2085.
108. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, *et al.* Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. *Gastroenterology.* 2006;131: 1879–1886.
109. Paydas S, Ergin M, Tanriverdi K, *et al.* Detection of hepatitis C virus RNA in paraffin-embedded tissues from patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Am. J. Hematol.* 2004;76: 252–257.
110. Castillo I, Pardo M, Bartolome J, *et al.* Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver function tests is unknown. *J. Infect. Dis.* 2004;189: 7–14.
111. Starkebaum G, Sasso EH. Hepatitis C and B cells: induction of autoimmunity and lymphoproliferation may reflect chronic stimulation through cell-surface receptors. *J. Rheumatol.* 2004;31: 416–418.
112. Di Liberto G, Roque-Afonso AM, Kara R, *et al.* Clinical and therapeutic implications of hepatitis C virus compartmentalization. *Gastroenterology.* 2006;131: 76–84.
113. Sansonno D, Lauletta G, De Re V, *et al.* Intrahepatic B cell clonal expansions and extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *Eur. J. Immunol.* 2004;34: 126–136.
114. Vallat L, Benhamou Y, Gutierrez M, *et al.* Clonal B cell populations in the blood and liver of patients with chronic hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum.* 2004;50: 3668–3678.
115. Libra M, De Re V, Ghoghini A, *et al.* Detection of bcl-2 rearrangement in mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas from patients with hepatitis C virus infection. *Haematologica.* 2004;89: 873–874.
116. Machida K, Cheng KT, Sung VM, *et al.* Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101: 4262–4267.
117. Rosa D, Saletti G, De Gregorio E, *et al.* Activation of naïve B lymphocytes via CD81, a pathogenetic mechanism for hepatitis C virus-associated B lymphocyte disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;102: 18544–18549.
118. Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M, *et al.* Triple association between hepatitis C virus infection, systemic autoimmune diseases, and B cell lymphoma. *J. Rheumatol.* 2004;31: 495–499.
119. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Zeron MP, *et al.* Viral etio-pathogenesis of Sjögren's syndrome: role of the hepatitis C virus. *Autoimmun. Rev.* 2002;1: 238–243.
120. Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C, *et al.* Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjogren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br. J. Haematol.* 2004;126: 43–49.
121. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, *et al.* Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Ann. Oncol.* 2007;18: 346–350.
122. Tursi A, Brandimarte G, Torello M. Disappearance of gastric mucosa-associated lymphoid tissue in hepatitis C virus-positive patients after anti-hepatitis C virus therapy. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004;38: 360–363.
123. Allison RD, Tong X, Moorman AC, *et al.* Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS) Investigators. Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006–2010. *J Hepatol.* 2015;63: 822–8.
124. Su TH, Liu CJ, Tseng TC, *et al.* Hepatitis C virus infection increases the risk of lymphoid-neoplasms: A population-based cohort study. *Hepatology.* 2016;63:721–30.

125. Bini EJ, Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2004;164: 2371–2376.
126. Antonelli A, Ferri C, Pampana A, *et al.* Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am. J. Med.* 2004;117: 10–13.
127. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, *et al.* Thyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinaemia. *Q. J. Med.* 2004;97: 499–506.
128. Tomer Y, Villanueva R. Hepatitis C and thyroid autoimmunity: is there a link? *Am. J. Med.* 2004;117: 60–61.
129. Floreani A, Betterle C, Carderi I, *et al.* Arsita-one Research Group. Is hepatitis C virus a risk factor for thyroid autoimmunity? *J. Viral Hepat.* 2006;13: 272–277.
130. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, *et al.* Type 2 diabetes in hepatitis C-related mixed cryoglobulinaemia patients. *Rheumatol. (Oxford).* 2004;43: 238–240.
131. Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, *et al.* Association between liver fibrosis and insulin sensitivity in chronic hepatitis C patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101: 2752–2759.
132. Dyal HK, Aguilar M, Bartos G, *et al.* Diabetes Mellitus Increases Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Virus Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 2016;6: 636–645.
133. Hwang JC, Jiang MY, Lu YH, *et al.* Impact of HCV Infection on Diabetes Patients for the Risk of End-Stage Renal Failure. *Medicine (Baltimore).* 2016;95: e2431.
134. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, *et al.* Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology.* 2004;126: 586–597.
135. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, *et al.* Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut.* 2006;55: 123–130.
136. Leandro G, Mangia A, Hui J, *et al.* HCV Meta-Analysis (on) Individual Patients' Data Study Group. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology.* 2006;130: 1636–1642.

Naturaleza: Revisión.

Área: Inmunodermatología.

Enfermedad autoinmune: Psoriasis.

Recibido 08/10/2017 - Aceptado 08/11/2017

Psoriasis, inflamación sistémica, disfunción endotelial y riesgo cardiovascular

Psoriasis, systemic inflammation, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk

Gabriel Magariños.

Psoriahue Medicina Interdisciplinaria.
Profesor Asociado de Dermatología
Universidad del Salvador.
Dermatopatólogo del Hospital
Británico de Buenos Aires.

Resumen

La psoriasis es considerada una enfermedad inflamatoria inmunomediada con componente autoinmune, en la cual los linfocitos T17 y su producción de IL17 juega un rol específico. Como otras enfermedades inflamatorias crónicas tiene elevado riesgo cardiovascular. En este artículo se revisan sus aspectos patogénicos, el rol de IL17, el riesgo cardiovascular y la influencia de las terapéuticas y aspectos de la biología del endotelio

Palabras Clave: psoriasis, inflamación, arteriosclerosis, riesgo cardiovascular, disfunción endotelial, TNF, IL17.

Abstract

Psoriasis is considered an immune-mediated inflammatory disease with autoimmune component, in which T17 lymphocytes and their IL17 production play an specific role. Like in other chronic inflammatory diseases, it has a high cardiovascular risk. In this article it's reviewed their pathogenic aspects, the IL17 role, cardiovascular risk and therapeutic influences about it, and endothelial biology aspects.

Key words: psoriasis, inflammation, atherosclerosis, cardiovascular risk, endothelial dysfunction, TNF, IL17.

El Dr. Magariños recibe honorarios como investigador, actividades de asesoramiento eventual y/o conferencias de: AbbVie, Biogen, Eli Lilly, Janssen Cilag, Novartis y Pfizer.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Gabriel Magariños.
Bulnes 1937 2° A.
C1425DKG CABA. Argentina.
gabriel.magariños@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, mucosas y articulaciones, de patogenia inmunomediada, que afecta entre 2% a 3% de la población occidental, y que se asocia a un importante deterioro físico, psicológico y de la calidad de vida (1,2,3). La psoriasis en placa es su forma clínica más común, representando cerca del 85% del total de los casos (3, 4). La causa de la psoriasis es compleja y guiada primariamente por una aberrante respuesta inmune en la piel, la cual tiene una base genética y es gatillada por diversos estímulos (trauma cutáneo, infecciones, medicaciones, entre otros). Los eventos inflamatorios relacionados con la psoriasis no se encuentran restringidos a la piel, conociéndose hoy un creciente número de comorbilidades, que incluyen la artritis psoriásica, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular (ACV), síndrome me-

tabólico, enfermedades renales, enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos de la conducta y neoplasias (5,6). Una reciente revisión organiza a las comorbilidades (Tabla 1) en clásicas, emergentes, relacionadas con el estilo de vida y relacionadas con las medicaciones (7). Muchas de estas comorbilidades suman riesgo al aumento de la mortalidad visto en estos pacientes con psoriasis, y tienen sustanciales implicancias en su manejo terapéutico (8,9). La arteriosclerosis y la enfermedad cardiovascular son la principal causa que explica dicho incremento de la mortalidad (10,11,12). Esta situación es común a otras enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas, que presentan elevada frecuencia de infarto de miocardio, ACV, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y cardiomiopatía (12). La idea de esta revisión es analizar nuevos as-

pectos patogénicos de la psoriasis y las implicancias de la inflamación sistémica en la disfunción endotelial y en el elevado riesgo cardiovascular que sufren estos pacientes.

Tabla 1. Comorbilidades de la psoriasis	
Clásicas	Artritis psoriásica
	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Desórdenes psicológicos y psiquiátricos
Emergentes	Uveítis
	Síndrome metabólico
	Enfermedad cardiovascular
	Arteriosclerosis
	Esteatosis hepática no alcohólica
	Linfoma
	Apnea del sueño
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	Osteoporosis
	Enfermedad de Parkinson
Relacionadas con el estilo de vida	Enfermedad celíaca
	Disfunción eréctil
	Hábito de fumar
Relacionadas con las medicaciones	Alcoholismo
	Ansiedad
	Dislipemia (acitretin y ciclosporina)
	Nefrotoxicidad (ciclosporina)
	Hipertensión arterial (ciclosporina)
	Hepatotoxicidad (metotrexate, leflunomida, acitretin)
	Cáncer de piel (PUVA)

LA PSORIASIS COMO ENFERMEDAD AUTOINMUNE

El clásico esquema de la marcha de la psoriasis (1) provee una primera aproximación integradora al proceso patogénico de esta enfermedad (Figura 1).

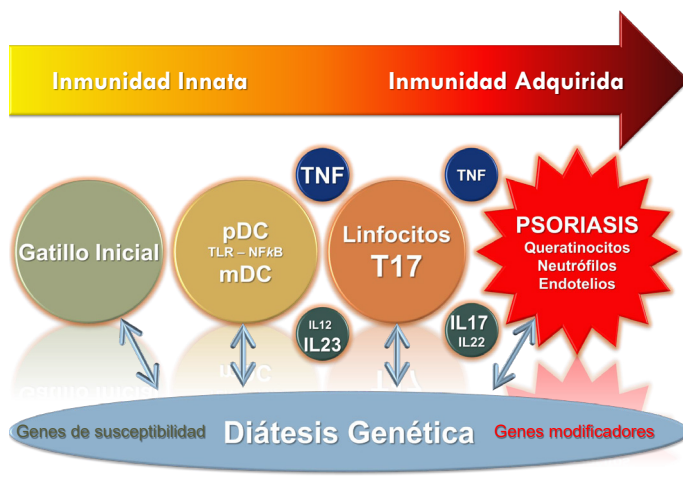


Figura 1. Esquema clásico de la marcha de la psoriasis. Abreviaturas: pDC célula dendrítica plasmocitoide, TLR receptores tipo toll, NFkB factor nuclear kappa beta, mDC célula dendrítica mielóide, TNF factor de necrosis tumoral alfa, IL12 interleucina 12, IL23 interleucina 23, IL17 interleucina 17, IL22 interleucina 22.

Sobre una base genética, que requiere de la presencia de genes de susceptibilidad (genes PSORS) y de genes modificadores, actúan clásicos gatillos que inician la respuesta inmune (stress, infecciones, activación del sistema inmune, trauma cutáneo y medicaciones, entre otros). Se asume que de una u otra forma la primera célula activada es la célula dendrítica plasmocitoide (pDC), la cual libera interferón alfa que activa a la célula dendrítica mielóide (mDC), productora de factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa). El entorno rico en IL23 (inducida por la presencia de TNF alfa) hace que durante la presentación antigénica los linfocitos T naive se diferencien hacia linfocitos T17, los cuales producen IL17, la que junto con IL22 y TNF alfa son los principales responsables de los cambios característicos de la placa de psoriasis (Figura 2). Los inicios de esta cascada patogénica se relacionan claramente con los mecanismos de la inmunidad innata, mientras que sus etapas finales están vinculadas con la inmunidad adquirida o adaptativa. Durante los últimos años quedaba pendiente de respuesta el saber cómo actuaban los gatillos para generar el primer paso estimulando a las pDC.

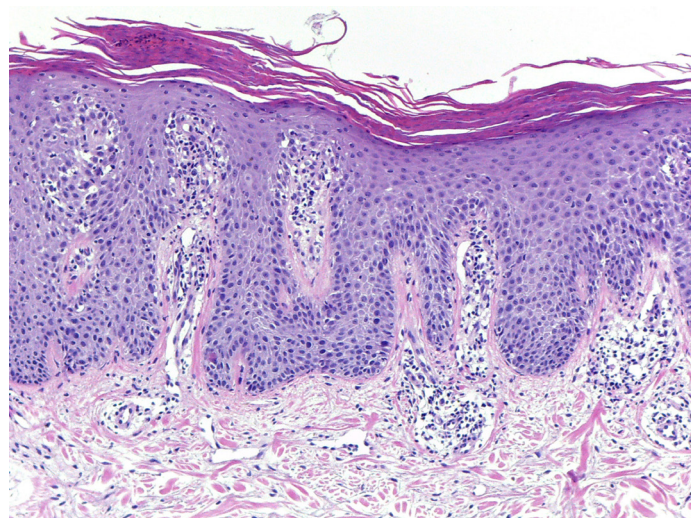


Figura 2: Cambios histopatológicos característicos de la psoriasis en placa.

Recientemente se encontraron linfocitos T CD4 o CD8 autorreactivos en la sangre periférica del 75 % de 56 pacientes con psoriasis moderada a severa (13). Dichos linfocitos reaccionaban con LL37/catelicidina, un péptido antimicrobiano (AMP) catiónico producido por queratinocitos y otras células inmunocompetentes frente a infecciones bacterianas o virales, o trauma cutáneo (14). El perfil de citoquinas de esas células T autorreactivas reveló un incremento de receptores de localización cutánea (antígeno cutáneo linfocitario, CCR6 y CCR10) y un fenotipo secretor de interleucina 17 (IL17) e interferón gamma, característico de las células que infiltran las lesiones cutáneas de la psoriasis. Además, la expresión de LL37 está incrementada en las placas de psoriasis, correlaciona con la actividad de la enfermedad, y al formar LL37 un complejo ligándose con ácidos nucleicos nativos (ADN y ARN) resulta en la activación por vía de los receptores tipo toll (TLR, en particular TLR7 y TLR8) de las células dendríticas plasmocitoides (pDC) y

las células dendríticas mieloides (mDC) (15,16). El complejo LL37-ácido nucleico activa a las células dendríticas vía TLR7 y TLR8, generando la producción de interferones de tipo I (interferones alfa y beta) por las pDC y aumento de TNF e IL6 por las mDC (16,17). Un mecanismo similar de activación de pDC ha sido descrito con las beta defensinas humanas 2 y 3 (hBD2 y hBD3) y por la lisozima (18). Este mecanismo por el cual uno o más AMPs son secretados por los queratinocitos u otras células inmunes en respuesta a daño de la piel u otros estímulos externos provee un marco para explicar cómo estas proteínas pueden desestabilizar la tolerancia y proveer autoinmunidad en pacientes con psoriasis.

Otro autoantígeno ha hecho aparición en 2015, el ADAMTSL5 (una proteína relacionada con las metaloproteinasas con zinc), que regula componentes de la matriz extracelular. ADAMTSL5 es producida por melanocitos que expresan el HLAcw6, observándose una estrecha relación entre el recuento epidérmico de los mismos, su relación con linfocitos CD8 y la producción de lesiones de psoriasis. Esto sugiere que un número aumentado de melanocitos HLAcw6 con expresión de ADAMTSL5 puede ser blanco de autoinmunidad mediada por linfocitos T17 en la piel de los pacientes con psoriasis que tengan fenotipo HLAcw6 (19). Hallazgos recientes sugieren que la presentación antigénica de ADAMTSL5 y la subsecuente activación de células T productoras de IL17 puede comprometer a otras poblaciones inmunes como queratinocitos o células dendríticas (20).

Finalmente, PLA2G4D (una fosfolipasa de tipo A2 grupo IVD) ha sido propuesto como un posible tercer autoantígeno en la psoriasis. PLA2G4D muestra una expresión incrementada en queratinocitos y mastocitos de pacientes con psoriasis, generando un antígeno neolipídico no peptídico que pasa del mastocito a las células dendríticas positivas al CD1a (por vía de exosomas) quienes lo presentan a las células T (21).

En resumen, el papel de los linfocitos T en la psoriasis es innegable, pero aún falta terminar de dilucidar los mecanismos íntimos por los cuales factores externos gatillan las lesiones de la psoriasis. El vínculo entre células T auto-reativas y ciertos autoantígenos restringidos por fenotipo de HLA proveen una posible explicación que vincule estos hechos en los pacientes susceptibles, enmarcando a la psoriasis dentro de las patologías relacionadas con la autoinmunidad. Además, provee una explicación racional al fenómeno de persistencia de la placa de psoriasis una vez producida, por un mecanismo de reverberación de la respuesta inmune (Figura 3).

EL ROL CENTRAL DE IL17

IL17 es en realidad un grupo de citoquinas de características similares, identificadas con letras de la A a la F. Las más importantes son la IL17A e IL17F, producidas principal-

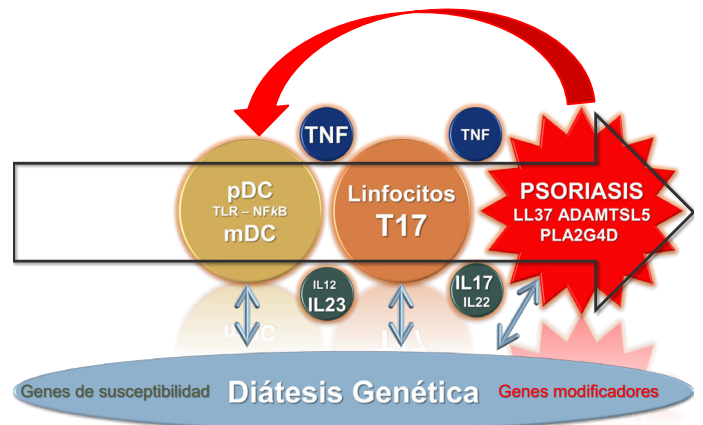


Figura 3: Esquema autoinmune reverberante de la marcha de la psoriasis. Abreviaturas: pDC célula dendrítica plasmocitoide, TLR receptores tipo toll, NFkB factor nuclear kappa beta, mDC célula dendrítica mieloides, TNF factor de necrosis tumoral alfa, IL12 interleucina 12, IL23 interleucina 23, IL17 interleucina 17, IL22 interleucina 22.

mente por linfocitos de tipo T17. IL17 también es producida y secretada por neutrófilos, mastocitos y linfocitos T citotóxicos. En circunstancias fisiológicas IL17 juega un papel relevante en la inmunidad contra bacterias y hongos. También forma parte de los mecanismos patogénicos de enfermedades inmunomediadas (22). Los receptores para IL17 se encuentran en muchos tipos celulares: células epiteliales, fibroblastos, células dendríticas y endoteliales. La expresión de IL17 es regulada por numerosas citocinas, incluyendo IL1 beta (IL1 beta), factor de crecimiento transformador beta (TGF beta), IL21 e IL23. Es interesante que IL17 induce la secreción de IL1 beta, creando una retroalimentación positiva e intensificando la respuesta inflamatoria (23).

A la fecha la psoriasis es considerada una enfermedad inflamatoria inmunomediada con componente autoinmune, en la cual los linfocitos T17 y su producción de IL17 juega un rol específico (22,23,24). Hay estudios que muestran concentraciones más elevadas de IL17 en piel con lesiones de psoriasis que en la piel sana (25). Por otra parte, los resultados promisorios de los tratamientos con anti IL17 constituyen otra importante evidencia (26).

El hallazgo de la patogenia inflamatoria de la arteriosclerosis en contraposición con el antiguo concepto de enfermedad degenerativa ha generado un enorme avance para su interpretación y manejo terapéutico (27). Recientemente los resultados del estudio CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) han mostrado que el bloqueo de IL1 beta con canakinumab a dosis de 150 mg cada tres meses ha disminuido los eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes de riesgo, independientemente del perfil lipídico de éstos, poniendo por primera vez evidencia científica dura en favor de dicha patogenia inflamatoria (28). La temprana infiltración de la íntima arterial por monocitos y linfocitos T activados constituye el evento inicial, siendo el principal gatillo la presencia de LDL oxidadas (ox-LDL). Hace más de 10

años demostramos (Figura 4) que la posibilidad de dichas ox-LDL de interactuar con las células endoteliales estaba modulada por la estructura de su glicocalix y en especial la indemnidad de la cubierta de ácido siálico. Al eliminar el ácido siálico del endotelio con neuraminidasa aumentaba el ingreso de ox-LDL y consecuentemente se incrementaba la relación íntima/media de las arterias (29). Muy recientemente se ha vuelto a investigar sobre el papel del ácido siálico, demostrando su capacidad de regular la permeabilidad del endotelio (30).

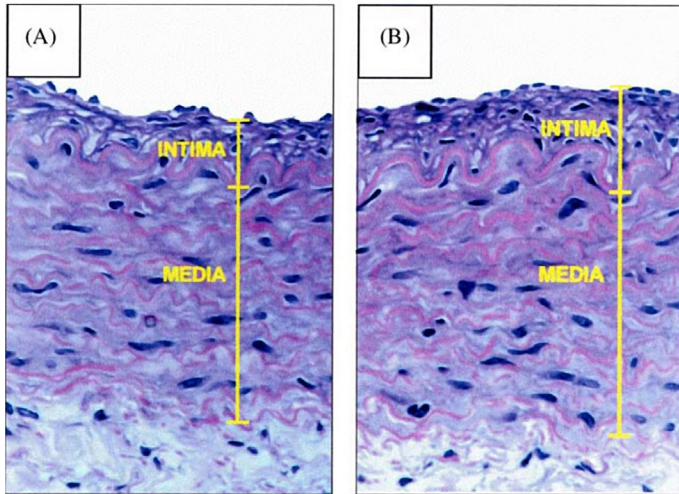


Figura 4. (A) arteria con preservación de la cubierta de ácido siálico y relación íntima/media normal. (B) arteria con eliminación de la cubierta de ácido siálico e incremento de la relación íntima/media.

Volviendo al infiltrado linfocitario, la proporción de linfocitos Th1 vs. T17 en las placas de ateroma es 10:1; sin embargo, las células T17 actúan sinérgicamente y juegan un rol mayor en mantener su estabilidad (31). Clínicamente, los pacientes con enfermedad autoinmune mediada por T17 desarrollan arteriosclerosis más rápidamente. En el mismo sentido la presencia de células T17 y la producción de IL17 puede explicar la mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en los pacientes con psoriasis (32). Se ha encontrado elevada concentración de IL17 en las placas de arteriosclerosis de arterias carótidas de pacientes sometidos a endarterectomías, habiendo correlación entre la severidad de la arteriosclerosis y la concentración de IL17 en dichas arterias (33). Desde los modelos experimentales se ha visto que IL17 puede desestabilizar la placa de arteriosclerosis incrementando la apoptosis de células endoteliales por activación de caspasas 3 y 9 e incrementando la relación Bax/Bcl2 (34). En ratones con ApoE y defecto en la producción de IL17A las placas de arteriosclerosis se desarrollan más lentamente que en los que tienen ApoE con IL17A normal (32). En definitiva, el rol de IL17 en el desarrollo de arteriosclerosis permanece controversial, pero con creciente evidencia hacia su papel proaterogénico. En la tabla 2 se resumen los datos actuales al respecto (35,36).

Tabla 2. Rol de IL17 en la arteriosclerosis

Actividad patogénica	Actividad protectora
Efecto de la IL17 en la producción de IL6, y quimiocinas (CCL2, CXCL1, CXCL8, CXCL10) por células endoteliales, musculares lisas y macrófagos.	Inhibición del interferón gamma.
Inducción de apoptosis de células endoteliales y cardíacas por activación de caspasas 3 y 9.	Inhibición de la expresión de la molécula 1 de adhesión celular vascular.
Estimulación de la producción del factor de von Willebrand por las células endoteliales.	Activación de la producción de colágeno I por células musculares lisas, estabilizando la placa.
Efecto de IL17 en el incremento de la agregación plaquetaria.	Disminución de la producción de quimiocinas CCR2 y CXCR4, inhibiendo la quimiotaxis de macrófagos.
Inducción de la producción de la metaloproteínasa de matriz 9 por los macrófagos (facilitando la ruptura de la placa de ateroma).	

El rol de IL17 y T17 en el desarrollo de enfermedad cardiovascular ha sido confirmado en múltiples estudios. Los pacientes con síndrome coronario agudo, comparados con sujetos sanos o con angina estable, tienen mayor número de linfocitos T17 circulantes, menor cantidad de células Treg y concentraciones más elevadas de IL23 e IL17 (31). Respecto de la hipertensión arterial, datos recientes indican que TNF alfa, IL17 e IL6 son hipertensoras, posiblemente a través de mecanismos que involucran disfunción endotelial, aumento de la contractibilidad de la microvasculatura, producción de formas reactivas al oxígeno y reabsorción de sodio en los riñones. La administración de IL17A en ratones produce disfunción endotelial e hipertensión arterial (37). Un original modelo en ratones mostró el papel de la IL17 producida en la piel con un cuadro psoriasiforme en su salud cardiovascular. En dichos ratones se insertó el gen de IL17A en el marco abierto de lectura de la citokeratina 14 (ratón K14-IL-17Aind/+), logrando un cuadro psoriasiforme cutáneo y elevados niveles séricos de IL17A. Esto resultó en ratones hipertensos, con cardiomegalia y en una mortalidad temprana de los mismos por eventos cardiovasculares (38). Será por ello de especial interés hacer seguimiento de la posible disminución de los eventos cardiovasculares en los pacientes con psoriasis que se encuentren en tratamiento con anticuerpos anti IL17A.

Se han publicado estudios evaluando la relación entre IL17A y el metabolismo lipídico, resistencia a la insulina y obesidad, encontrándose que al menos buena parte del espectro de situaciones comórbidas en la psoriasis guarda relación con dicha interleucina (39,40,41).

RIESGO CARDIOVASCULAR E INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

Los pacientes con psoriasis tienen una mayor carga de placa ateromatosa coronaria (NCB) y de placa de alto riesgo (HRP) que la población sana de similar grupo etario. Cuando se los compara con pacientes de mayor edad y con dislipemia, los pacientes con psoriasis tienen mayor NCB y similar HRP. En un trabajo reciente se evaluó di-

cho riesgo antes y después de intervención terapéutica durante un año con varios medicamentos (metotrexate, anti TNF, anti p40 y anti IL17A), observándose que en relación directa con la respuesta cutánea había mejoría significativa de NCB (42). Esto resulta de especial interés por dos razones: en primer lugar, porque la intervención terapéutica sobre la patología de base está mostrando efecto positivo sobre la comorbilidad cardiovascular, y en segundo lugar porque el monitoreo de la respuesta cutánea resulta útil para estimar el beneficio cardiovascular (en conjunto con los tradicionales parámetros utilizados a dichos efectos, como la medición de proteína C reactiva, por ejemplo).

Mucho más clásico y reconocido es el efecto del metotrexate asociado a ácido fólico. Un metaanálisis sobre el efecto del metotrexate a bajas dosis en la incidencia de episodios isquémicos cardiovasculares de pacientes tratados por artritis reumatoide y por psoriasis demostró un 27 % de disminución del riesgo cardiovascular, expresado como la disminución en conjunto de los siguientes eventos: angina de reciente aparición, síndrome agudo coronario, necesidad de neovascularización coronaria, ACV o muerte por causa cardiovascular (43). Un paso más allá se encuentra el estudio CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), en el cual se utiliza el metotrexate a bajas dosis en el post infarto agudo de miocardio de pacientes con síndrome metabólico o diabetes. En este estudio, que aún no ha arrojado resultados, la idea es demostrar que la inflamación guía el proceso de aterogénesis y que el uso de metotrexate puede disminuir la recurrencia de eventos cardiovasculares adversos mediante la reducción de IL6 e IL17 entre otras moléculas proinflamatorias (44).

El registro PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment Registry) es un registro internacional de pacientes con criterios para recibir terapias sistémicas o biológicas. Se evaluaron en el mismo los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) definidos como infarto agudo de miocardio (IAM), ACV o muerte por causa cardiovascular en 7.550 pacientes. Se compararon los pacientes expuestos a terapias biológicas (2,8 años de seguimiento en promedio) contra el grupo de fototerapia/tópicos (4,1 años de seguimiento en promedio). Se encontró una incidencia de MACE de 0,22/100PY (100 pacientes/año) en los pacientes expuestos a terapias biológicas vs. 0,34/100PY para el grupo de fototerapia/tópicos (45).

El estudio CANTOS, si bien no involucra pacientes con psoriasis, muestra claramente que el control de la inflamación genera resultados positivos. En este estudio el uso de canakinumab redujo los niveles de proteína C reactiva ultrasensible (hsPCR) y de IL6 en los pacientes con historia de IAM, mientras que el placebo no produjo dichas modificaciones. Consecuentemente con ello, los pacientes tratados con canakinumab a dosis de 150 mg cada tres meses disminuyeron los eventos cardiovasculares recurrentes (28).

Finalmente, es de destacar el relevante efecto antiinflamatorio de las estatinas demostrado a través del estudio JUPITER. Se trata de un estudio de prevención primaria diseñado para demostrar cómo las estatinas en dosis elevadas actuando a través de las vías de la inflamación pueden reducir los eventos cardiovasculares adversos. Para ello se enrolaron 17.802 pacientes con niveles elevados de hsPCR (>2 mg/l) y bajos de LDL (<130 mg/dl) y triglicéridos, a los cuales se les administraron diariamente 20 mg de rosuvastatina. El resultado fue una reducción de LDL al 50 % y de hsPCR del 37 %. Esto se acompañó de una disminución del 54 % de los IAM, 48 % de los ACV y 46 % en necesidad de revascularización coronaria (46). Suena razonable pensar que la marcada reducción de eventos cardiovasculares adversos se debe a la reducción de los niveles de LDL en conjunto con el efecto antiinflamatorio. Por otra parte, cabe recordar que las LDL generan un efecto proinflamatorio a nivel del endotelio vascular, de modo que ambos fenómenos biológicos se encuentran íntimamente vinculados.

LAS CÉLULAS ENDOTELIALES

Las células endoteliales (CE) forman una monocapa que reviste la superficie interna de los vasos sanguíneos (Figura 5), y su masa total en un adulto se estima en 1,5 kg. Son reconocidas sus funciones en el control de la hemodinamia a través de actividades metabólicas que afectan la homeostasis, el tono vascular, la fluidez de la sangre, la coagulación y la adhesión de células de la sangre. En la microcirculación, las células endoteliales de las vénulas son particularmente activas y constituyen el sitio fisiológico para el intercambio de sustancias (permeabilidad) y el tránsito celular. Múltiples circunstancias que incluyen la arteriosclerosis, la hipertensión arterial, los cuadros metabólicos y la inflamación, son capaces de producir disfunción endotelial (47).

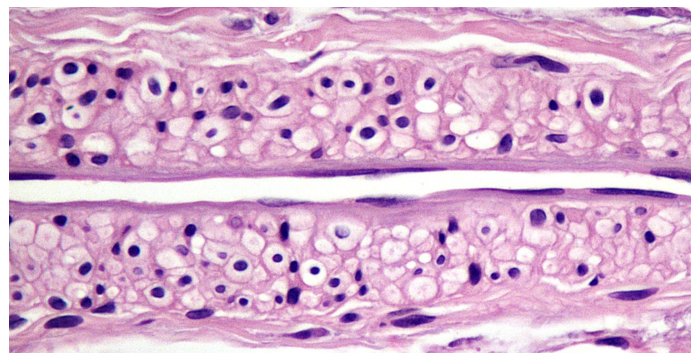


Figura 5: Corte longitudinal de una arteriola en la que se destacan las células endoteliales en su revestimiento interno.

Por otra parte, a medida que nuestro conocimiento sobre la respuesta inmune humana va creciendo, muchos tipos celulares han pasado de ser interpretados como simples espectadores a reconocerles un papel crucial en los procesos inflamatorios. En ese sentido, el papel de las células estromales, incluyendo las CE, ha tomado relevancia. Se reconoce hoy que la CE juega un rol importante en la angio-

génesis patológica, en la atracción de las células inmunes a los sitios de la inflamación, en la plasticidad de los ganglios linfáticos y en mecanismos de inmunorregulación. El endotelio participa también en la inflamación a través de la presentación antigénica y por su transformación en células mesenquimáticas a través del proceso de transición endotelio-mesénquima, el cual está principalmente influenciado por las células residentes del tejido y los procesos reparativos. Es muy posible que fenotipos específicos de CE contribuyan diferencialmente en los procesos patológicos. Se destaca en ese sentido el modo en que las vénulas de endotelio prominente (vénulas cuyas CE son cuboidales y se caracterizan por su enorme capacidad de generar tráfico transendotelial de linfocitos T) se relacionan con la formación de los órganos linfoides terciarios y de ese modo con la perpetuación de algunas respuestas inflamatorias (Figura 6). Es de esperar que en un futuro la identificación muy precisa de los subtipos de CE, así como de sus vías de señalización, permita elegir blancos para terapéuticas antiinflamatorias altamente específicas.

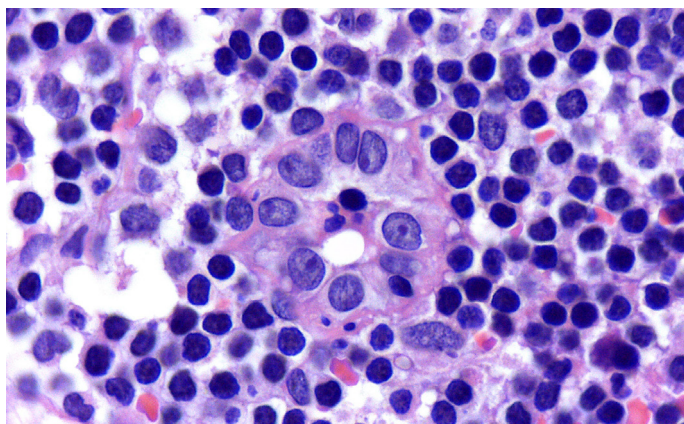


Figura 6: Vénula de endotelio prominente en la zona timo-dependiente de un ganglio linfático.

PUNTOS DESTACADOS

- ✎ La psoriasis tiene un componente autoinmune con linfocitos T autorreactivos contra LL37, ADAMTSL5 y antígenos neolipídicos producidos por PLA2G4D.
- ✎ IL17A tiene un papel central en su patogenia, así como en arteriosclerosis y enfermedad cardiovascular, constituyendo un excelente blanco terapéutico.
- ✎ La intervención terapéutica eficaz sobre la patología de base muestra efecto positivo sobre la comorbilidad cardiovascular.
- ✎ Los endotelios son partícipes activos de las respuestas inmunes y, en un futuro, posibles blancos para terapéuticas antiinflamatorias altamente específicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-71.
2. de Korte J, Sprangers MA, Mommers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9:140-7.
3. Leibold M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197-1204.
4. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.
5. Gladman DD. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:569-79.
6. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:377-90.
7. Santos Paim de Oliveira MF, de Oliveira Rocha B, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):09-20.
8. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143:1493-9.
9. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: implications for management. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:393-403.
10. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-1741.
11. Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, Harigaya H, Kan S, Anno H, Takahashi H, Naruse H, Ishii J, Hecht H, Shaw LJ, Ozaki Y, Narula J. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:337-346.
12. Harrington CL, Dey AK, Yunus R, Joshi AA, Mehta NN. Psoriasis as a human model of disease to study inflammatory atherogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;312:H867-H873.
13. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun* 2014;5:5621.
14. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415:389-95.
15. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007;449:564-9.
16. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V, et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med* 2009; 206: 1983-94.
17. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005;202:135-43.
18. Lande R, Chamilos G, Ganguly D, Demaria O, Frasca L, Durr S, et al. Cationic antimicrobial peptides in psoriatic skin cooperate to break innate tolerance to self-DNA. *Eur J Immunol* 2015;45:203-13.
19. Arakawa A, Siewert K, Stohr J, Besgen P, Kim SM, Ruhl G, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med* 2015; 212: 203-12.
20. Fuentes-Duculan J, Bonifacio KM, Hawkes JE, Kunjraiva N, Cueto I, Li X, et al. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active Psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Exp Dermatol* 2017 [Epub ahead of print].
21. Cheung KL, Jarrett R, Subramaniam S, Salimi M, Gutowska-Owsiak D, Chen YL, et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *J Exp Med* 2016;213:2399-412.
22. Keijsers RR, Joosten I, van Erp PE, et al. Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? *Exp Dermatol* 2014;23:799-803.

23. Martin DA, Towne JE, Kricorian G, et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol* 2013;133:17–26.
24. Christophers E, Metzler G, Røcken M. Bimodal immune activation in psoriasis. *Br J Dermatol* 2014; 170: 59–65.
25. Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, et al. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol* 2009; 160: 319–324.
26. Magariños G, Castro C, Ubogui J. Secukinumab en pacientes con psoriasis de difícil manejo terapéutico. *Autoinmunidad* 2016;1:19-22.
27. Pober JS. Interleukin-17 and atherosclerotic vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1465–1466.
28. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
29. Cuniberti LA, Martínez V, Schachter J, Magariños G, et al. Sialic acid as a protective barrier against neointima development. *Atherosclerosis*. 2005;181(2):225-31.
30. Betteridge KB, Arkill KP, Neal CR, et al. Sialic acids regulate microvessel permeability, revealed by novel in vivo studies of endothelial glycocalyx structure and function. *J Physiol* 2017;595:5015–5035.
31. Cheng X, Taleb S, Wang J, et al. Inhibition of IL-17A in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2011;215:471–474.
32. van Bruggen N, Ouyang W. Th17 cells at the crossroads of autoimmunity, inflammation, and atherosclerosis. *Immunity* 2014;40:10–12.
33. Yu XH, Jiang N, Zheng XL, et al. Interleukin-17A in lipid metabolism and atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2014;431:33–39.
34. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, et al. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2013;424:245–252.
35. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35: 258–264.
36. Liuzzo G, Trotta F, Pedicino D. Interleukin-17 in atherosclerosis and cardiovascular disease: the good, the bad, and the unknown. *Eur Heart J* 2013;34:556–559.
37. Harrison DG. The immune system in hypertension. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2014;125:130–140.
38. Karbach S, Croxford AL, Oelze M, Schüler R, et al. Interleukin 17 Drives Vascular Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Arterial Hypertension in Psoriasis-Like Skin Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2658-2668.
39. Shin JH, Shin DW, Noh M. Interleukin-17A inhibits adipocyte differentiation in human mesenchymal stem cells and regulates pro-inflammatory responses in adipocytes. *Biochem Pharmacol* 2009;77:1835–1844.
40. Zuniga LA, Shen WJ, Joyce-Shaik B, et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis and obesity. *J Immunol* 2010;185:6947–6959.
41. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003; 278: 45777–45784.
42. Lerman JB, Joshi AA, Chaturvedi A, Abera TM, et al. Coronary Plaque Characterization in Psoriasis Reveals High-Risk Features That Improve After Treatment in a Prospective Observational Study. *Circulation*. 2017; 136: 263–276.
43. De Vecchis R, Baldi C, Palmisani L. Protective effects of methotrexate against ischemic cardiovascular disorders in patients treated for rheumatoid arthritis or psoriasis: novel therapeutic insights coming from a meta-analysis of the literature data. *Anatol J Cardiol* 2016; 16: 2-9.
44. Ridker PM. Closing the loop on inflammation and atherothrombosis: why perform the CIRT and CANTOS trials? *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2013; 124: 174–90.
45. Bissonnette R, Kerdel F, Naldi L, Papp K, et al. Evaluation of Risk of Major Adverse Cardiovascular Events with Biologic Therapy in Patients with Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2017; 16: 1002-1013.
46. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195–207.
47. Stoltz JF, Muller S, Kadi A, Decot V, Menu P, Bensoussan D. Introduction to endothelial cell biology. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2007; 37: 5-8.
48. Al-Soudi A, Kaaj MH, Tas SW. Endothelial cells: From innocent bystanders to active participants in immune responses. *Autoimmun Rev*. 2017; 16: 951-962.

Naturaleza: Revisión.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: EAS: urgencias y emergencias clínicas.

Recibido 20/07/2018

Aceptado 30/07/2018

Enfermedades autoinmunes sistémicas: urgencias y emergencias clínicas

Systemic autoimmune diseases: clinical urgencies and emergencies

Alfredo S. Arturi

Cátedra de posgrado de Reumatología.
Facultad de Ciencia Médicas.
Universidad Nacional de La Plata.

Resumen

Unos de los desafíos más importantes que tiene la medicina son las presentaciones agudas de enfermedades que deben ser resueltas en un corto periodo de tiempo. Se realiza una revisión del tema y se analizan los casos de urgencias y emergencias en enfermedades autoinmunes sistémicas del adulto; las mismas son situaciones que requieren asistencia médica inmediata. Además se informan las complicaciones agudas que surgen como consecuencias de las mismas (infección, desorden metabólico, insuficiencia de órgano) y las reacciones adversas que pueden surgir de los tratamientos efectuados. Se destacan las patologías por órgano o sistema y luego por síndrome o enfermedad. La revisión tiene la intención de ser de ayuda al médico para realizar un rápido reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de las patologías agudas y sus complicaciones en la medicina actual.

Palabras claves: emergencias, urgencias, enfermedades autoinmunes, lupus eritematoso sistémica, esclerodermia, miopatías inflamatorias, vasculitis sistémicas, síndrome pulmón-riñón, síndrome hemofagocítico.

Abstract

One of the most important challenges that medicine has is the acute presentations of the diseases that must be resolved in a short period of time. A review of the subject is made and the cases of Urgencies and Emergencies in Systemic Autoimmune Diseases of the adult are analyzed; they are situations that require immediate medical assistance. In addition, acute complications that arise as a consequence of them (infection, metabolic disorder, organ failure) and the adverse reactions that may arise from the treatments carried out are reported. The pathologies are highlighted by organ or system and then by syndrome or disease. The review is intended to be of help to the doctor to perform a rapid recognition, diagnosis and treatment of acute pathologies and their complications in current medicine.

Keywords: Emergency, Urgency, autoimmune diseases, Systemic Lupus Erythematosus, Scleroderma, inflammatory myopathies, systemic vasculitis, kidney-lung syndrome, haemophagocitic syndrome.

El autor manifiesta no tener
conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dr. Alfredo S. Arturi
Calle 42 No. 1543. 1900 La Plata.
Prov. de Buenos Aires. Argentina.
TE: 54 221 470 3703
Mail: alfredoarturi@gmail.com

INTRODUCCIÓN

A pesar que los términos urgencia y emergencias pueden interpretarse como sinónimos, su significación es diferente. Emergencia es definido por la American Medical Association (AMA) como aquellas situaciones en que se juega la vida del paciente, o la función de un órgano y que debe actuar-se en forma inmediata. En el mismo sentido, la World Health Organization (WHO) se refiere a emergencia cuando está en juego la vida del paciente en pocos minutos y requiere atención inmediata. Por otro lado, la urgencia es la situación en la cual el paciente o su familia o alguien responsable requieren inmediato cuidado de la salud, aunque no se encuentre comprometida la vida (1-7).

La complejidad de ambas situaciones, por un lado la afectación *per se* y, por otro, las urgencias/emergencias que suelen surgir a consecuencia de las mismas, consiste en que para la atención médica de un paciente crítico se requiere:

- ✍ Amplio conocimiento de Clínica Médica por parte de/los profesionales actuantes.
- ✍ Centro Asistencial de alta complejidad.
- ✍ Grupo multidisciplinario de profesionales que pueda colaborar en forma activa con el médico a cargo del paciente.

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) son afecciones frecuentes en medicina; los adelantos ocurridos desde el punto de vista etiopatogénico, clínico, en métodos de diagnóstico y terapéuticos han permitido realizar diagnósticos tempranos como así también tratamientos más rápidos y efectivos.

Precisamente por ello, el objetivo de este trabajo es poner a disposición los signos y síntomas de alerta, como así también la aproximación al diagnóstico de las diversas patologías, evaluación que debe ser analizada en forma rápida para considerar una urgencia o una emergencia de la misma (8-10).

Las EAS, precisamente por la multiplicidad de afecciones que la componen y la diversidad de órganos y sistemas que pueden comprometer en forma aislada o combinada, son causantes habitualmente de presentaciones severas en pacientes que padecen una enfermedad conocida o ser el síntoma de presentación de la misma (11-13).

De tal manera que las formas agudas y/o severas deben ser reconocidas y valoradas por el médico tratante en forma rápida considerando que dichas formas pueden modificar la vida del paciente.

Se debe contemplar por su severidad y frecuencia las siguientes entidades o cuadros clínicos agudos:

- ✍ Hemorragia pulmonar
- ✍ Sangrado del tubo digestivo
- ✍ Abdomen agudo

- ✍ Amaurosis.
- ✍ Rabdomiolisis.
- ✍ Anemia hemolítica.
- ✍ Purpura trombocitopénica.
- ✍ Psicosis, convulsiones, ACV, mielitis trasversa.
- ✍ Trombosis aguda arterial o venosa.
- ✍ Tromboembolismo pulmonar.
- ✍ Taponamiento cardiaco.
- ✍ Infarto agudo de miocardio.
- ✍ Insuficiencia renal aguda.
- ✍ Vasculitis del SNC o periférico.
- ✍ Crisis hipertensiva.
- ✍ Septicemia.

Cualquiera de las situaciones antes mencionadas puede ser causa de muerte o marcar discapacidad permanente en el paciente.

Gutiérrez-González, en una extensa revisión realizada en 2015 (3), presenta una clasificación de emergencias en Reumatología en la que resalta las siguientes situaciones:

- ✍ Síndrome antifosfolípido catastrófico (SAF).
- ✍ Síndrome pulmón-riñón.
- ✍ Vasculitis del sistema nervioso central (SNC).
- ✍ Síndrome anti-Ro.
- ✍ Síndrome de activación macrofágica (MAS).
- ✍ Crisis renal esclerodérmica.
- ✍ Artritis séptica.
- ✍ Subluxación atlanto-axoidea.

URGENCIAS

A continuación se analizarán en forma amplia las enfermedades y situaciones que pueden afectar al ser humano vinculado a las urgencias en EAS, sin referencia a alguna en particular.

Cualquier órgano o sistema puede alterarse en forma aguda y el profesional debe estar atento a esta situación. Si el médico es conocedor del paciente, es de suma importancia tenerlo informado y a sus familiares directos acerca de la posibilidad que ocurra algo inesperado, obviamente, sin provocar con la palabra inapropiada una iatrogenia médica. Más complejo es tener que actuar con rapidez en una enfermedad no conocida previamente.

Causas o motivos de consultas de urgencias en EAS considerando el órgano o sistema afectado (no se encuentran por orden de frecuencia)

1. Síndrome febril agudo

2. Síntomas de repercusión general de reciente comienzo

- ✍ Astenia

- ✍ Decaimiento general
- ✍ Pérdida súbita de peso

3. Compromiso pleuropulmonar

- ✍ Hemoptisis-hemorragia pulmonar.
- ✍ Disnea (insuficiencia respiratoria) aguda.
- ✍ Crisis asmática.
- ✍ Dolor pleural (pleuritis).
- ✍ Neumonitis aguda.

4. Alteraciones gastrointestinales

- ✍ Hematemesis.
- ✍ Melena.
- ✍ Abdomen agudo médico o quirúrgico.
- ✍ Perforación intestinal/ruptura de aneurisma abdominal.
- ✍ Pancreatitis.

5. Afección cardiovascular

- ✍ Precordialgia.
- ✍ Pericarditis.
- ✍ Miocarditis.
- ✍ Endocarditis.
- ✍ Crisis hipertensiva.
- ✍ Aneurismas (ruptura).

6. Compromiso oftalmológico

- ✍ Pérdida de visión aguda (amaurosis).
- ✍ Diplopía.
- ✍ Ojo rojo inflamatorio.
- ✍ Perforación de una escleromalacia.

7. Alteración renal

- ✍ Insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva.
- ✍ Glomerulonefritis aguda.
- ✍ Crisis renal hipertensiva.

8. Compromiso neuropsiquiátrico

- ✍ Parálisis de nervio periférico.
- ✍ Pérdida de fuerza muscular aguda.
- ✍ Dolor radicular agudo.
- ✍ Accidente vascular cerebral, de vaso periférico (con o sin necrosis digital).
- ✍ Mielitis trasversa.
- ✍ Alteración cognitiva aguda.
- ✍ Ausencia.
- ✍ Psicosis.
- ✍ Convulsiones.
- ✍ Cefalea aguda.
- ✍ Trastorno psiquiátrico agudo.
- ✍ Síndrome vertiginoso.

9. Alteraciones hematológicas/vasculares

- ✍ Hematomas espontáneos.
- ✍ Anemia aguda (hemolítica, pérdida masiva).
- ✍ Trombosis venosa/tromboembolismo pulmonar (TEP).
- ✍ Accidente vascular cerebral (ACV).
- ✍ Infarto agudo de miocardio (IAM).
- ✍ Ruptura de aneurismas.

10. Lesiones cutaneomucosas.

- ✍ Rash cutáneo extendido severo.
- ✍ Vasculitis necrotizante cutánea.
- ✍ Necrosis de piel, mucosas, tejido subcutáneo.
- ✍ Isquemia digital (dedos de manos y/o pies).

11. Alteraciones vinculadas a ortopedia y traumatología

- ✍ Fractura por osteoporosis.
- ✍ Luxación atlanto-axoidea.
- ✍ Luxación de prótesis con/sin infección.

12. Desorden endocrino-metabólico

- ✍ Diabetes descompensada.
- ✍ Insuficiencia adrenal.

13. Infección aguda

- ✍ De órgano o sistema.
- ✍ Infección sistémica (septicemia).

14. Síndrome de activación macrofágica

Urgencias de acuerdo a la patología

Hay que considerar que cada síndrome o EAS suele tener situaciones propias de la afección y que, además, pueden coexistir como es el caso de brote lúpico multisistémico severo con infección asociada. De tal manera que se analizan las urgencias por patologías, evaluando cada una en particular y sobre todo en lo que hay que examinar en cada caso puntual.

1. Vasculitis

Las vasculitis son un grupo de afecciones heterogéneas que comprometen por definición los vasos sanguíneos de cualquier calibre provocando estrechamiento, oclusión y ocasionalmente necrosis del tejido afectado; los síntomas están relacionados estrechamente al sitio y calibre del vaso afectado siendo habitualmente multiorgánico. La enfermedad inflamatoria vascular puede ser primaria (vasculitis puras o primarias), en la cual el proceso está básicamente localizado al compromiso arterial, y como consecuencia de ello ocurren síntomas isquémicos en el territorio afectado por la arteria involucrada, o estar asociadas a otra enfermedad bien definidas y en cuya

evolución se compromete el territorio vascular (vasculitis secundaria) como es el caso del LES, esclerodermia y artritis reumatoidea entre otras.

Vasculitis que pueden provocar urgencias y emergencias con frecuencia

- ✍️ Poliarteritis nodosa
- ✍️ Vasculitis ANCA
 - ✍️ ANCA-C: granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener).
 - ✍️ ANCA-P: poliangeitis microscópica.
 - ✍️ Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (síndrome de Churg-Strauss).
- ✍️ Vasculitis por hipersensibilidad.
- ✍️ Arteritis de células gigantes (usualmente temporal).
- ✍️ Enfermedad de Takayasu.
- ✍️ Púrpura de Schönlein-Henoch.
- ✍️ Vasculitis primaria del sistema nervioso central (VPSNC).
- ✍️ Vasculitis asociada a crioglobulinemia.
- ✍️ Enfermedad de Kawasaki.

La sintomatología vinculada a las vasculitis es muy variada y requiere de una atención especial (9-11,14,15).

Es de vital importancia conocer el diagnóstico primario del tipo de vasculitis para interpretar con rapidez el cuadro agudo. Los síntomas y motivo de presentación más frecuentes de urgencias en vasculitis y dependiendo de cada una son:

- ✍️ Asma.
- ✍️ Hemorragia pulmonar.
- ✍️ Insuficiencia renal aguda.
- ✍️ Infarto agudo de miocardio.
- ✍️ ACV - encefalopatía- síndromes neurológicos periféricos.
- ✍️ Necrosis en territorio distal (dedos de manos y pies, pabellón auricular).
- ✍️ Vasculitis mesentérica.
- ✍️ Perforación de víscera hueca.
- ✍️ Pancreatitis.
- ✍️ Amaurosis aguda.

Un caso particular es el síndrome pulmón – riñón de causa autoinmune, en el cual, el compromiso del parénquima pulmonar y renal se encuentren afectadas en forma simultánea y con diferente gravedad (16,17). Las causas más frecuentes de este síndrome son:

- ✍️ Vasculitis ANCA: Poliangeitis microscópica.
- ✍️ Vasculitis granulomatosa (Wegener).
- ✍️ Enfermedad de Goodpasture.
- ✍️ LES.

Existen otro sinnúmero de afecciones no inmunes que pueden comprometer ambos órganos en forma simultánea o con poco periodo de tiempo que no son tratados en esta revisión.

Otro caso particular es la vasculitis del SNC en la cual pueden estar involucradas arteria y vénulas de diferentes diámetros y los síntomas dependerán del calibre del vaso afectado y de la localización de la lesión. Si bien existe como vasculitis primaria del SNC es más frecuente el daño cerebral en varias enfermedades sistémicas como es el caso del LES, AR, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet, esclerodermia.

2. Lupus eritematoso sistémico

Paradigma de enfermedad autoinmune sistémica, el LES es una enfermedad que predomina en la mujer en la etapa fértil de su vida. La hiperreactividad de las células B se traduce en formación de autoanticuerpos patogénicos que pueden afectar variados órganos y sistemas en forma coincidente o aditiva. Debido a ello es la enfermedad que nos ofrece la mayor cantidad de eventos emergentes, de los cuales los más relevantes son (11,12):

- ✍️ Pulmonares
 - ✍️ Pleuritis, neumonitis, insuficiencia respiratoria aguda/hipoxemia, hemorragia pulmonar (18-20).
- ✍️ Cardiovasculares
 - ✍️ Pericarditis, miocarditis/disfunción miocárdica, endocarditis, enfermedad cardíaca isquémica, fallo valvular cardíaco.
- ✍️ Vasculares
 - ✍️ Vasculitis sistémica, coronariopatía, IAM, crisis hipertensiva, hipertensión pulmonar descompensada.
- ✍️ Hematológico
 - ✍️ Anemia hemolítica, purpura trombocitopénica, leucopenia extrema.
- ✍️ Brote cutáneo agudo sistémico, paniculitis, necrosis de tejido.
- ✍️ Neurológico
 - ✍️ Encefalopatía, ACV, parálisis de nervio periférico, estado confusional, psicosis, convulsiones, mielitis trasversa, vértigos, trastornos cognitivos.
- ✍️ Oftalmológicos
 - ✍️ Amaurosis u otro daño ocular agudo.
- ✍️ Nefrológicos
 - ✍️ Glomerulonefritis, insuficiencia renal aguda, enfermedad vascular renal (vasculitis), nefritis intersticial aguda.
- ✍️ Gastrointestinales
 - ✍️ Hematemesis, melena, vasculitis mesentérica, perforación de víscera hueca.
- ✍️ Pancreatitis.

- ✍ Ortopedia y traumatología
Fractura, colapso vertebral, rupturas tendinosas.

- ✍ Brote multisistémico severo.

El LES es una enfermedad sumamente compleja que además de la gran variedad de signos y síntomas que producen *per se*, habitualmente se asocian a un sinnúmero de comorbilidades que también cursan con urgencias/emergencias (asociaciones frecuentes) (21-25), ejemplo de ellas son:

- ✍ Síndrome antifosfolípido, complicaciones isquémicas/obstétricas.
- ✍ Síndrome anti-Ro.
- ✍ Síndrome de activación macrofágica.
- ✍ Infecciones oportunistas.
- ✍ Fracturas.
- ✍ Descompensación de diabetes.
- ✍ Complicaciones de los tratamientos: síndrome de Cushing, hipertensión arterial (HTA).

Otras situaciones que no son emergentes pero deben ser considerados por su frecuencia y daño acumulado en LES son: osteoporosis, dislipemia, hipotiroidismo, depresión, fibromialgia, síndrome de Sjögren, entre otras.

3. Síndrome antifosfolípido (SAF)

Es otra de las enfermedades en las cuales los eventos trombóticos agudos arteriales o venosos son origen de urgencias y emergencias; los mismos están relacionados a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos tales como los anticuerpos anticardiolipinas (IgM e IgG), anti-β2 GPI (IgG e IgM), antiprotrombina, presencia de inhibidor lúpico, entre otros. El cuadro como es bien sabido, puede ser primario o estar asociado a otra/s enfermedad/es autoinmunes o infecciosas (SAF secundario) (3,9-11,26,27).

Los signos y síntomas asociados al SAF son:

- ✍ Isquemia arterial aguda central (ACV, IAM, renal) o periférica (digital, pabellón auricular, nariz, cutánea).
- ✍ Trombosis venosa aguda, TEP.
- ✍ Vasculitis retinal, amaurosis.
- ✍ Cefalea incapacitante.
- ✍ Complicaciones gineco - obstétricas: síndrome HELLP, aborto espontáneo.
- ✍ SAF catastrófico.

Particular importancia es el caso del SAF catastrófico, entidad descrita más recientemente que cursa con un alto grado de mortalidad. El término representa en forma rápida y progresiva el compromiso de varios órganos y sistemas en forma súbita, provocando falla multiorgánica (3 o más órganos) presentando alta mortalidad. Corresponde al 1 % del total de SAF (la mayoría primario).

4. Esclerodermia(ED)

La esclerodermia es una enfermedad crónica del tejido conectivo de causa desconocida y mecanismo fisiopatológico autoinmune, en el cual los fibroblastos y los vasos sanguíneos tienen una participación fundamental en su fisiopatología; afecta piel, sistema vascular y órganos internos.

Existen diferentes tipos de ED siendo la forma más grave la esclerosis sistémica progresiva, en la cual la crisis renal esclerodérmica y el compromiso pulmonar son causas frecuentes de morbilidad. De cualquier manera, en forma independiente a ello, en la ED se pueden observar una diversidad de situaciones que derivan en una urgencia, tales como (2,3,9,13,28):

- ✍ Crisis renal esclerodérmica (rara en el momento actual).
- ✍ Enfermedad intersticial pulmonar con insuficiencia respiratoria aguda (ruptura de bullas), principal causa de hipoxemia y muerte en esclerodermia.
- ✍ Hipertensión pulmonar (descompensada).
- ✍ Fenómeno de Raynaud severo periférico con necrosis digital.
- ✍ Vasculitis sistémica.
- ✍ Enfermedad coronaria, IAM, insuficiencia cardíaca.

5. Miopatías inflamatorias idiopáticas (MII)

Las miopatías son un tema de extrema vigencia al momento actual de la medicina, existen innumerables enfermedades musculares. En este apartado nos ocuparemos exclusivamente las que tienen componentes básicamente inflamatorias y también en algunos casos necrotizantes y que pueden cursar con cuadros de urgencia/emergencias (se excluyen las neuromiopatías, las miopatías genéticas y mitocondriales) (9,11,12,29).

Las MII que pueden presentar cuadros emergentes incluyen:

- ✍ Dermatomiositis.
- ✍ Polimiositis.
- ✍ Miositis con cuerpos de inclusión.
- ✍ Síndrome antisintetasa.
- ✍ Miositis necrotizante inmunomediada.
- ✍ Miopatía paraneoplásica.

Las MII pueden provocar, o estar asociada a:

- ✍ Cuadro cutáneo extendido severo.
- ✍ Vasculitis central o periférica, perforación intestinal (DM juvenil).
- ✍ Insuficiencia respiratoria aguda (músculos respiratorios, neumonitis, ruptura de bullas).
- ✍ Miocarditis con insuficiencia cardíaca.
- ✍ Neumonía por aspiración.
- ✍ Rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda.

Las miopatías, cualquiera de ellas, son afecciones que con frecuencia provocan situaciones emergentes particularmen-

te por la participación pulmonar, ya sea por insuficiencia respiratoria por causa muscular como por broncoaspiración, sin olvidar la enfermedad intersticial rápidamente evolutiva; el compromiso muscular miocárdico usualmente produce insuficiencia cardíaca.

La perforación intestinal en DM juvenil es la principal causa de emergencia y muerte en los pacientes situación que, afortunadamente, es muy poco frecuente.

6. Artritis reumatoidea (AR)

En los últimos años y habida cuenta de los procedimientos de diagnóstico, y de hecho el diagnóstico precoz, la mayoría de las urgencias/emergencias se han reducido en cantidad y gravedad. De cualquier manera hay que recordar que una AR, enfermedad muy frecuente en la población mundial si no es diagnosticada y controlada en forma precoz puede presentar en cualquier momento de su evolución (9,10,12):

- ✍ Vasculitis sistémica.
- ✍ Luxación atlanto-axoidea.
- ✍ Ruptura quiste de Backer (pseudotromboflebitis).
- ✍ Escleromalacia perforante.
- ✍ Ruptura tendinosa.
- ✍ Fractura.
- ✍ Infecciones asociadas.

7. Infecciones

Un tema relevante en Reumatología es el de las infecciones oportunistas que pueden ser agudas y severas. La mayoría de las enfermedades autoinmunes cursan con inmunodepresión, a ello hay que agregarle la participación de algunas terapias que incluyen los corticosteroides, inmunosupresores y agentes biológicos (30,31).

Ante un cuadro agudo y febril, siempre debe pensarse y descartar infección intercurrente que son la causalidad más frecuente en el contexto general de todas las urgencias/emergencias.

Las infecciones pueden ser:

- ✍ Sistémicas
 - ✍ Enfermedad bacteriana en organismo inmunocomprometido, inespecífica o específica (TBC).
 - ✍ Viral.
 - ✍ Micóticas.
 - ✍ Vinculada a los tratamientos: corticosteroides, inmunosupresores, terapias biológicas, infiltraciones, cirugías.
- ✍ Localizadas
 - ✍ Endocarditis.
 - ✍ Neumonía.
 - ✍ Meningitis.
 - ✍ Encefalitis.
 - ✍ Artritis séptica.

8. Urgencias vinculadas a la ortopedia y traumatología

El tejido óseo en un sistema que con extremada frecuencia es asiento de compromiso mediado por diferentes mecanismos como lo son el inmunológico (AR, LES), tóxico (corticosteroides) o infeccioso. Sea cual fuera el motivo de la urgencia las situaciones en las cuales debemos actuar rápidamente son de lo más variadas. Es de mucha importancia considerar (32):

- ✍ Fracturas: periférica, aplastamiento/colapso vertebral.
- ✍ Luxaciones articulares o protésicas.
- ✍ Sepsis por infección ósea.
- ✍ Compresiones radicales cervicales (cervicobraquialgia aguda).
- ✍ Compresiones radicales lumbares (lumbociatalgia aguda).
- ✍ Artritis traumática.

9. Síndrome de activación macrofágica (MAS)

Afección muy importante a ser reconocida en forma rápida pues tiene una mortalidad muy alta (70%); es más, en el 30% de los casos el diagnóstico es *posmortem*. Las características sobresalientes son el fallo hepático agudo y severo, coagulopatía por consumo y encefalopatía; se encuentran macrófagos activados en medula ósea y signos de hemofagocitosis.

Fiebre alta, sangrado interno, *rash* extendido, ictericia, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y alteración del SNC es lo más representativo; se ha descrito asociado a LES, artritis reumatoidea juvenil sistémica, enfermedad de Still del adulto, poliarteritis nodosa y enfermedad de Kawasaki entre las más frecuentes.

Tratamientos

Por último, innumerables urgencias médicas y/o quirúrgicas están relacionadas a los tratamientos instituidos los que deben ser cuidadosamente evaluados porque, en ocasiones, pueden ser más graves que la enfermedad para la cual se indicó. Las drogas implicadas son de lo más variadas e incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticosteroides, inmunoreguladores, inmunodepresores, terapias biológicas, plasmaféresis, gamaglobulinas EV, entre otras.

Las comorbilidades habitualmente existentes en los pacientes se complican con las terapéuticas empleadas para tal caso (polipatologías con polifarmacia), tal es el caso de diabetes, HTA, hipotiroidismo, ansiedad, depresión; de tal manera que pueden ocurrir manifestaciones vinculadas a los tratamientos de origen:

- ✍ Digestivas.
- ✍ Infecciosas.
- ✍ Hepáticas.
- ✍ Renales.

- ☞ Oculares.
- ☞ Metabólicas (diabetes, insuficiencia adrenal).
- ☞ Osteoporosis (fracturas).

EMERGENCIAS

Volviendo a la definición de emergencia que “es la situación en la cual está en juego la vida del paciente en pocos minutos y requiere atención inmediata” y que generalmente merecen internación, a continuación se detallan, de manera discriminada, los ejemplos relevantes por su frecuencia:

- ☞ ACV isquémico o hemorrágico.
- ☞ Crisis hipertensiva.
- ☞ Pericarditis constrictiva, endocarditis aguda, miocarditis e insuficiencia cardiaca.
- ☞ Neumonitis lúpica aguda con o sin hemorragia pulmonar.
- ☞ Púrpura trombocitopénica aguda.
- ☞ Anemia hemolítica.
- ☞ Convulsiones.
- ☞ Parálisis neurológica periférica.
- ☞ Diabetes descompensada.
- ☞ Infección severa.
- ☞ Fracturas.
- ☞ Luxación atlanto-axoidea con compresión de médula espinal.
- ☞ Amaurosis aguda.

Entendemos que esta clasificación es meramente descriptiva pues existen grandes variaciones en cada caso en particular.

Otro punto importante a considerar, es tener en cuenta las secuelas que suele quedar de las situaciones antes mencionadas de urgencias/emergencias, y que hay que tratar de evitar en todo momento, por lo que ameritan actuar con rapidez para evitar situaciones que pueden ser importantes, como por ejemplo:

- ☞ ACV u otra lesión neurológica.
- ☞ IAM u otra isquemia periférica.
- ☞ Insuficiencia renal crónica.
- ☞ Amaurosis u otra lesión ocular definitiva.
- ☞ Insuficiencia respiratoria crónica.
- ☞ Atribuible a infecciones.

Un caso particular, como ya se mencionó anteriormente, por su alta frecuencia y por los innumerables momentos en que puede presentarse, es la fiebre, que de hecho suele ser de diversos tipos (permanente, en picos, vespertina).

Ante cuadro febril de origen desconocido hay que considerar:

- ☞ Brote multisistémico de LES.
- ☞ Infecciones intercurrentes: bacterianas (endocarditis), micóticas, virales.
- ☞ Enfermedad de Still del adulto.
- ☞ Vasculitis sistémica.

En el presente artículo se trató de recopilar las causas que pueden complicarse con urgencias y emergencias en enfermedades autoinmunes sistémicas y sus complicaciones, para que sea de ayuda para un rápido reconocimiento y diagnóstico, para realizar tratamiento efectivo en forma inmediata.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

- *Son frecuentes las urgencias y emergencias en EAS.*
- *Son de lo más variadas en tipo y gravedad.*
- *Debe tenerse un conocimiento amplio de la especialidad y estar atento a ello.*
- *La correcta historia clínica del paciente permitirá realizar diagnósticos tempranos.*
- *No menospreciar ningún signo ni síntoma por mínimo que parezca.*
- *Utilizar los métodos complementarios en forma rápida y criteriosa.*
- *Solicitar las consultas pertinentes con profesionales competentes en el tema.*
- *Evaluar con sumo cuidado la utilización de AINES y corticoides en dosis altas, inmunosupresores o terapias biológicas; recordar que las infecciones pueden mimetizar cualquier signo o síntoma de EAS.*
- *La subespecialización condiciona los conocimientos necesarios para una medicina completa y racional en la práctica de la medicina Clínica.*

BIBLIOGRAFIA

1. Armengol G, José J. Urgencias y emergencias: conociéndonos mejor. *Emergencias*. 2014;26.
2. Vymetal J, Skacelova M, Smrzova A, Klicova A, Schubertova M, Horak P, et al. Emergency situations in rheumatology with a focus on systemic autoimmune diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016 Mar;160(1):20-29.
3. Luis Arturo Gutiérrez-González. Review article. Rheumatologic emergencies. *Clin Rheumatol* 2015;34:2011-2019.
4. Bella M, Molinari R, Castello L, Sola D, Gibbin A, Guaschino G, et al. Profiling the patients visiting the emergency room for musculoskeletal complaints: characteristics and outcomes. *Clin Rheumatol*. 2016; 35:2835-2839.
5. Astetea CG, Kaumb L, Tejada Sorados RM, Medina Quinones C, Borja Serrati JF. Prevalencia de la afección musculoesquelética no traumática como motivo de consulta y su impacto asistencial en un servicio de urgencias. *Semergen*. 2016;42(3):158-163.
6. Guillén-Astetea CA, Boteanua A, Blázquez-Canamero MA, Villarejo-Botija M. La consulta especializada de reumatología en un servicio de urgencias: un año de experiencia con la unidad de urgencias reumatológicas y musculoesqueléticas (URMES). *Reumatol Clin*. 2017;13(1):21-24.
7. Guillen Astete C, Medina Quinones C, Borja Serrati J, Redondo Romero C, Ahijón Lana M, Anton Pages F, et al. ¿Cuál puede ser el papel de la Reumatología en un Servicio de Urgencias? *Reumatol Clin*. 2012;8 (Espec Cong):33-4.
8. Fialho SC, de Castro GR, Zimmermann AF, Ribeiro GG, Neves FS, Pereira IA, et al. Musculoskeletal system assessment in an emergency room. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51:240-8.
9. Arturi AS. Guías clínicas para el estudio y diagnóstico de enfermedades en Reumatología. Argentina: Ed. Abbvie SA; 2010;49-125.
10. Arturi AS. Diagnóstico en reumatología y enfermedades autoinmunes sistémicas. Argentina: Ed. Abbvie SA; 2014;cap:6,9,10,14.
11. Arturi AS, Marcos JC, Babini JC. Enfermedades autoinmunes. Argentina: Ed. Abbott Laboratories SA; 2004;39-111.
12. Alva Feriz R, Muñoz Louis R, Espinosa LR, Kamashta M, Matucci Cerini M, Sanmarti M. Enfermedades inflamatorias en REUMATOLOGIA. Ed. PANLAR; 2016. Producciones científicas Ltda; cap: 11,12,14,16,18,19,21,23,24.
13. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. España: Elsevier; 2014;99-297.
14. Kermani TA, Warrantong KJ. Prognost and monitoring of giant cell arteritis and associated complications. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14(5):379-308.
15. Byran K, Hajj-Ali R, Calabrese L. CNS Vasculitis: an Approach to Differential Diagnosis and Management. *Curr Rheum Report* 2018;20(7):37.
16. West SC, Arulkumaran N, Philip W, Pusey CD. Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition. *Postgrad Med J*. 2013;89:274-283.
17. Lee RW, D'Cruz DP. Pulmonary renal vasculitis syndromes. *Autoimmun Rev*. 2010; 9:657-660.
18. Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. Clinical manifestations, treatment, and prognosis. *Reumatol Clin*. 2014;10(4):248-53.
19. Wang CR, Liu MF, Weng CT, Lin WC, Li WT and Tsai HW. Systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar hemorrhage: a single-centre experience in Han Chinese patients. *Scand J Rheumatol* 2018;00:1-81.
20. Marco Ulises Martínez-Martínez. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Autoimmune Diseases. *Curr Rheumatol Rep* (2017);19(5):27.
21. Bertias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, BrucelIN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(12):2074-82.
22. Keeling D, Mackie I, Moore GW. British Committee for Standards in Hematology. *Br J Haematol*. 2012;157(1):47-58.
23. Quintanilla-Gonzalez L et al. Myelitis in systemic lupus erythematosus: clinical characteristics and effect in accrual damage. A single-center experience. *Lupus* 2017;26(3):248-254.
24. Ahn SM, Hong S et al. Clinical features and prognoses of acute transverse myelitis in patient's whit systemic lupus erythematosus. *Korean J Intern Med* 2018:Jan5.
25. Goswami RP, Sircar G, Ghosh A, Ghosh P. Cardiac tamponade in systemic lupus erythematosus. *QJM* 2018;111(2):83-87.
26. Nayer A, Ortega LM. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. *J Nephropathol*. 2014;3(1):9-17.
27. Carmia o, Berlaa M, Shoenfeld Y, Levya Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Hematol* 2017;10(4):365-374.
28. Baron M, Frech T, Ghossein C, Johnson S, Mouthon L, Proudman S, Steen V, Vargas J. Review Toward developing criteria for scleroderma renal crisis: A scoping review. *Autoimmunity Review*. 2017;16(4):407-415.
29. Arturi AS, Girard Bosch MP, Costi C, Granel A. Miopatías Inflamatorias Idiopáticas. *Autoinmunidad* 2017;2:1-13.
30. Muñoz-Egea MC, Blanco A, Fernández-Roblas R, Gadea I, García-Cañete J, Sandoval E, et al. Clinical and microbiological characteristics of patients with septic arthritis: a hospital-based study. *J Orthop*. 2014;11:87-90.
31. Ross JJ. Septic Arthritis of Native Joint. *Infect Dis North Am* 2017;31(2):203-218.
32. Southerland LT, Richardson DS, Caterino JM, Essenmacher AC, Swor RA. Emergency department recidivism in adults older than 65 years treated for fractures. *Am J Emerg Med*. 2014;32:1089-92.

