

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 4 – Número 12 – Noviembre 2019

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

EDITORES DE ÁREA

Alberto Allievi
Carlos M. Boccia
Sergio M. Daniele
Oscar R. De Cristóforo
María Martha Katsicas
Gabriel Magariños
Alejandro Nitsche
Daniel Piñero
Ariel Schlaen
Elisa Vaiani

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

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

PSORIASIS Y ARTRITIS PSORIÁSICA

- 73.** Artritis psoriásica: avances en el diagnóstico y tratamiento actual
John F. Jaramillo Gallego, Luciano F. Lo Giudice, Nicolás M. Marín Zúcaro,
Maria L. Acosta Felquer, Javier E. Rosa, Enrique R. Soriano Guppy.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

- 85.** Interpretación y relevancia clínica de la determinación de anticuerpos antinucleares
Liliana E. D'Agostino, Alfredo S. Arturi.

DERMATOMIOSITIS JUVENIL Y DEL ADULTO

- 94.** Dermatomiositis juvenil y del adulto: similitudes y diferencias en aspectos clínicos y de laboratorio
Pablo García Munitis, Alejandra Ábalo.

ÍNDICE DE TRABAJOS PUBLICADOS

- 100.** Año 2019



Comité de Redacción

Directores

Alfredo 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.

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 Rivello

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

Inmunoenocrinología

Elisa Vaiani – Editora

Médica Pediatra Endocrinóloga
Servicio de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan

Secretaría de Redacción

MARÍA V. FORCLAZ

Jefa de Sección de Crecimiento, Desarrollo
y Endocrinología del Servicio de Pediatría del
Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas.

Viviana C. Herzovich

Jefa de Clínica en Endocrinología del
Hospital de Pediatría SAMIC.
Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan.

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Alberto Allievi – Editor

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

Secretaría de Redacción

Alex Kostianovsky

Coordinador de Internación.
Hospital Universitario CEM. Sede Piombo.
Coordinador Curso Enfermedades Autoinmunes, SAR.

Sebastián A. Muñoz

Médico de Planta. Servicio de Clínica Médica.
Área Reumatología y Enfermedades Autoinmunes.
H.G.A. Dr. Juan A. Fernández.

María M. Katsicas – Editora

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

Secretaría de Redacción

Ana Laura Tolín

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. Neumonóloga. 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 y
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 Angel 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
Angel H. Roffo (UBA).

Secretaría de Redacción

Ana L. 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 Angel H. Roffo
Universidad de Buenos Aires.

Javier Serer Ripoll

Jefe de Residentes Clínica Oncológica
Instituto de Oncología Angel 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 Neumología. UBA.

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

Domingo Palmero. Jefe División Neumotisiología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Titular Neumología 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

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 Miravalle. 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 Sommerleck. 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. Impresión 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.

Naturaleza: Revisión crítica.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Psoriasis y artritis psoriásica.

Recibido 03/10/2019

Aceptado 30/11/2019

Artritis psoriásica: avances en el diagnóstico y tratamiento actual

Psoriatic Arthritis: Diagnostic Advances and Actual Treatment

John F. Jaramillo Gallego, Luciano F. Lo Giudice, Nicolás M. Marín Zúcaro, María L. Acosta Felquer, Javier E. Rosa, Enrique R. Soriano Guppy.

Resumen

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria crónica que forma parte del espectro de presentación de la psoriasis. Se caracteriza clínicamente por compromiso articular periférico y axial, entesitis, dactilitis, y compromiso cutáneo y ungueal, produciendo empeoramiento en la calidad de vida y discapacidad funcional. La búsqueda constante de nuevas herramientas de diagnóstico temprano para esta entidad se ha vuelto fundamental, con el propósito de iniciar un tratamiento precoz y efectivo. Numerosas técnicas y procedimientos diagnósticos han sido desarrolladas, entre las cuales se encuentra el estudio macroscópico y microscópico de la membrana sinovial, la detección de autoanticuerpos y biomarcadores, e incluso el uso de espectrometría de masa. Si bien por el momento todos estos avances se limitan a la investigación médica, existe la posibilidad que en un futuro próximo su utilización e importancia en el diagnóstico de artritis psoriásica sean progresivamente mayores. Debido a la pluralidad de dominios afectados por esta entidad (artritis periférica, piel, dactilitis, entesitis, compromiso axial), es de vital importancia conocer y disponer de las diferentes estrategias terapéuticas con las que contamos. Los constantes avances en el tratamiento de esta enfermedad y su diversidad obligan a la generación y revisión continua de guías de recomendaciones de las distintas sociedades internacionales y nacionales (GRAPPA, EULAR, ACR/NPF, SAR). Actualmente contamos con un buen número de fármacos sobre todo los agentes biológicos, con variados mecanismos de acción y blancos terapéuticos para lograr la remisión de artritis psoriásica. En la siguiente revisión nos proponemos repasar nuevos avances en el diagnóstico de artritis psoriásica en desarrollo y los tratamientos dirigidos con los que contamos en la actualidad.

Palabras claves: fisiopatología; psoriasis; artritis psoriásica; espondiloartritis; interleucinas; diagnóstico temprano; fármacos biológicos; DMARDs; guías terapéuticas; espectrometría de masa; biomarcadores; proteómicos; biopsia sinovial.

Abstract

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease associated with psoriasis. Clinically characterized by peripheral and axial articular involvement, enthesitis, dactylitis and skin and nail involvement that could derive in quality of life impairment and functional disability. The constant search for new diagnostic tools for this entity has become fundamental in order to initiate an early and effective treatment. Numerous diagnostic techniques and procedures have been developed to facilitate the diagnosis of PsA, among which is the macroscopic and microscopic study of the synovial membrane, the detection of autoantibodies and biomarkers, and even the use of mass spectrometry. Although actually all these advances are limited to medical research, there is a possibility that in the near future their use and importance in PsA diagnosis would be progressively greater. Due to the plurality of domains affected by this entity (peripheral arthritis, skin, dactylitis, enthesitis, axial involvement), it is vitally important to know the different therapeutic strategies we have. Constant progress is made in the treatment of this disease daily, demanding physicians the development and continuous revision of recommendation guidelines from the different international and national societies. We currently have numerous immunomodulatory drugs, especially biologics, with various mechanisms of action and therapeutic targets to achieve remission in PsA patients. In this article, we aim to review the new advances in PsA diagnosis and the targeted treatments we currently have.

Keywords: Pathophysiology; Psoriasis, Psoriatic arthritis; spondyloarthritis; interleukins; early diagnosis; biological drugs; DMARDs; therapeutic guides; mass spectrometry; biomarkers; Proteomics; synovial biopsy.

Sección Reumatología.
Servicio de Clínica Médica.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
CABA. Argentina.

John F. Jaramillo Gallego
john.jaramillo@hospitalitaliano.org.ar

Luciano F. Lo Giudice
luciano.logiudice@hospitalitaliano.org.ar

Nicolás M. Zúcaro
nicolas.marin@hospitalitaliano.org.ar

María L. Acosta Felquer
marial.acosta@hospitalitaliano.org.ar

Javier E. Rosa
javier.rosa@hospitalitaliano.org.ar

Enrique R. Soriano Guppy
enrique.soriano@hospitalitaliano.org.ar

Conflicto de intereses financieros, de consultoría externa y/o relación institucional.
John F. Jaramillo Gallego,
Luciano Lo Giudice y
Nicolás M. Marín Zúcaro:
ninguno declarado.
María L. Acosta Felquer:
Abbvie, Eli Lilly, Janssen, Montpelier,
Novartis, Pfizer, Roche.
Javier E. Rosa:
Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly,
Janssen, Novartis, Pfizer.
Enrique R. Soriano Guppy:
Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly,
GSK, Janssen, Novartis, Pfizer Inc,
Roche, UCB, Sandoz, Sanofi.

CORRESPONDENCIA:

John F. Jaramillo Gallego
Médico de planta.
Sección Reumatología.
Servicio de Clínica Médica.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190,
C1199ABC CABA. Argentina.
Tel: 54 9 11 4959-0200.
Mail:
john.jaramillo@hospitalitaliano.org.ar

NUEVOS AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS PSORIÁSICA

La incidencia de artritis psoriásica (APs) en Argentina ha sido estimada en 6.3 por 100000 personas año, y su prevalencia en 74/100000 (1). Se caracteriza clínicamente por compromiso articular periférico y axial, entesitis, dactilitis, compromiso cutáneo y ungueal, ocasionando empeoramiento en la calidad de vida y discapacidad funcional.

Desde hace años el uso de los criterios CASPAR para la clasificación de APs (2) permite incorporar en forma estandarizada pacientes en protocolos de investigación, contando con buena sensibilidad y especificidad al ser aplicados por médicos reumatólogos. Si bien la implementación de estos criterios es de suma utilidad, se debe resaltar que los mismos son clasificatorios y no diagnósticos.

La búsqueda constante de nuevas herramientas para lograr un diagnóstico temprano y un tratamiento precoz y efectivo ha sido fundamental. En un futuro cercano estos recursos serán combinados con información obtenida de citometría de flujo para predecir posibles respuestas terapéuticas con fármacos biológicos, lo que en la actualidad se conoce como medicina de precisión (3,4).

Si bien es conocido hace tiempo que los cambios exhibidos a nivel macroscópico y microscópico en la membrana sinovial de pacientes con enfermedades articulares permiten corroborar un diagnóstico e incluso predecir una respuesta terapéutica, las técnicas utilizadas para el estudio de estas estructuras anatómicas se limitan únicamente a la investigación médica, y probablemente no lleguen a la práctica clínica por las dificultades técnicas implicadas (5).

A diferencia de otras artritis inflamatorias, como la artritis reumatoidea (AR), que cuenta con pruebas bioquímicas diagnósticas, como la detección de autoanticuerpos (6), la APs no dispone actualmente de ningún biomarcador específico que haya demostrado utilidad.

En la siguiente revisión nos proponemos repasar nuevos avances en el diagnóstico, desarrollo y aplicación de diferentes tratamientos dirigidos contra APs con los que contamos en la actualidad.

Estudio del tejido sinovial

La biopsia de tejido sinovial mediante artroscopia o guiada por ecografía ha tomado una importancia creciente debido a sus avances en pacientes con artritis inflamatorias. A través de la misma se pueden reconocer diferentes patrones (patotipos) que se correlacionan con vías de señalización a nivel molecular, permitiendo estratificar la artritis, e incluso pudiendo predecir el curso de la misma (7).

Se han encontrado a nivel macroscópico, por artroscopia, algunas diferencias en pacientes con APs en relación con

el patrón de neovascularización de la membrana sinovial, con vasos dilatados y tortuosos en posible relación con un aumento de mediadores pro-angiogénicos, como VEGF y angiopoyetina-2 (8).

Esta técnica también ha aportado datos interesantes respecto a la fisiopatogenia de las artritis inflamatorias al permitir tomar biopsias sinoviales en regiones aparentemente patológicas a nivel macroscópico. La presencia de HLA-DR, CD86 y CD40 en células CD20+ fue estudiada en tejido sinovial de pacientes con AR y APs, usando inmunohistoquímica e inmunofluorescencia, encontrándose diferencias significativas en los fenotipos de células B presentadoras de antígenos, con mayor expresión de HLA-DP en AR en comparación con APs y en forma inversa respecto a CD40 (9).

El diagnóstico diferencial entre AR y APs es complejo en ocasiones y puede derivar en el inicio de tratamientos costosos e ineficaces. Mediante técnicas de inmunohistoquímica, Alivernini *et al.* (10) encontraron predominancia de células CD117+ en tejido sinovial de pacientes con APs y de CD138+ en pacientes con AR al compararlos entre sí, independientemente del tratamiento recibido. La importancia de estos hallazgos reside en facilitar el diagnóstico diferencial y proveer datos pronósticos sobre el tratamiento utilizado. Sin embargo por el momento estas técnicas están reservadas para estudios experimentales, ya que se hacen dificultosas en la práctica diaria.

Biomarcadores y autoanticuerpos

La identificación de un posible biomarcador o autoanticuerpo en pacientes con PsO y/o APs es, desde hace tiempo, el objetivo de múltiples investigadores para lograr un diagnóstico más temprano de la enfermedad, determinar un pronóstico y predecir respuesta a diferentes tratamientos.

Mediante análisis proteómicos de líquido sinovial y biopsias cutáneas de pacientes con APs y controles, y el uso de cromatografía y espectrometría de masa (11), se identificaron potenciales biomarcadores como metaloproteinasas 3 (MPM3) y proteína C reactiva (PCR), entre otros, que podrían ayudar en la diferenciación de pacientes con compromiso cutáneo exclusivo y aquellos que potencialmente podrían presentar daño articular.

En el suero de pacientes con APs, comparado con PsO, se encontró un aumento en la combinación de biomarcadores, obtenidos por técnicas de ELISA, como la integrina-Beta 5 (ITGB5), la proteína de unión Mac-2 (M2BP) y PCR, y serían útiles para diferenciar estas dos condiciones (12).

En la actualidad no está estandarizado el uso de algún autoanticuerpo para el diagnóstico de la APs, si bien se sigue apostando a la detección de los mismos. Mediante el uso de ELISA se aislaron autoanticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) dirigidos contra catelicidina (LL37) y proteína relacionada con las metaloproteinasas ADAMTSL5, cuyos

niveles en suero de pacientes con PsO fueron significativamente mayores al compararse con los controles, e incluso aún más altos en aquellos con APs, sugiriendo que estas moléculas podrían tener algún rol todavía no dilucidado en cuanto a la patogénesis de estas patologías (13).

Espectrometría de masa

La espectrometría de masa (EDM) es una tecnología con inmenso potencial y aplicabilidad, que hasta el momento solo está en fase de descubrimiento, y posiblemente adquiera con el correr del tiempo mayor valor en cuanto a diagnóstico, tratamiento y pronóstico de varias enfermedades reumatólogicas, entre las que se encuentra la APs.

Permite la determinación de la cantidad y distribución espacial de diferentes biomoléculas como lípidos, proteínas e iones elementales en diferentes tejidos congelados, que posteriormente son representadas en una imagen 2D (14).

Diferentes estudios usando EDM han obtenido resultados interesantes en cuanto a diagnóstico y fisiopatología de APs. Ademowo *et al.*, en el año 2014, en un estudio cuyo objetivo fue establecer a qué tratamiento biológico podría responder un paciente con APs mediante la obtención de perfiles de proteínas presentes en el tejido sinovial, usando EDM, observó que proteínas como haptoglobina, anexina A1 y A2, vitronectina, S100-A8, S100-A10 y fibrinógeno- α pudieron predecir a futuro una respuesta al tratamiento, y ser utilizados en un ensayo multiplexado (15).

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN ARTRITIS PSORIÁSICA

La APs es una enfermedad con potencial afectación de múltiples dominios (artritis periférica, dactilitis, entesitis, compromiso axial, afección cutánea y ungueal) por lo cual, la elección de la mejor estrategia terapéutica actualmente constituye un desafío. Existen recomendaciones de sociedades internacionales destinadas a facilitar este proceso (GRAPPA (16), EULAR (17), ACR/NPF (18)) con muchos puntos en común y algunas discrepancias (Tabla 1). Agregamos en la tabla las recomendaciones propuestas por la SAR (Sociedad Argentina de Reumatología) (19) que establecieron recomendaciones y guías de tratamiento para APs. Ellos utilizaron la metodología GRADE y serán prontamente publicadas.

Tratamiento por objetivos

Se han incorporado nuevos paradigmas de tratamiento, ya desarrollados en otras enfermedades reumáticas, en el manejo de APs (20). En AR, quedó demostrado que la evaluación regular del comportamiento de la enfermedad y la modificación de la terapéutica con el objetivo de lograr el menor nivel de actividad se asoció con beneficios en la respuesta clínica, daño articular y capacidad

funcional (21). En APs el estudio TICOPA se diseñó con este objetivo. Se randomizaron 1:1 a pacientes para recibir tratamiento estándar con cambios en la medicación y escalamiento de dosis a criterio del médico tratante cada 12 semanas vs. seguimiento estricto cada 4 semanas, con modificación del tratamiento según un protocolo especificado, destinado a lograr la mínima actividad de la enfermedad. Los pacientes bajo control estricto lograron mejores respuestas clínicas ACR20, 50 y 70 a las 48 semanas comparados con el grupo estándar, aunque con mayor proporción de eventos adversos (22). Recientemente se publicaron dos estudios *post-hoc*, con nuevos análisis del TICOPA, los cuales sugieren una menor eficacia de esta estrategia en los pacientes oligo articulares y poco beneficio en su costo-efectividad (23,24).

Actualmente, tanto GRAPPA como EULAR, han incorporado el concepto de obtener la remisión (25–29) y de tratar por objetivo [*Treat to Target* (T2T)] a sus principios generales y recomendaciones. Sin embargo, no está definido el score que debería utilizarse como objetivo. Las recomendaciones de tratamiento en las espondiloartritis sugieren el uso equivalente de la mínima actividad de la enfermedad (MDA) (30) y el índice de actividad para la APs (DAPSA)(31) como elementos para guiar la respuesta al tratamiento.

Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad

Los Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (DMARDs) convencionales indicados habitualmente en APs son metotrexato (MTX), sulfasalazina (SSZ) y leflunomida (LEF), sin embargo, la evidencia de alta calidad para apoyar el uso de estos medicamentos es escasa (26,32–34). Haremos una breve reseña sobre los estudios clínicos más recientes que proporcionan evidencia sobre la eficacia y seguridad de los DMARDs convencionales en el tratamiento de la APs.

Metotrexato

El MTX es un inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) y demostró su efectividad para la PsO en la década de 1950. Es uno de los agentes sistémicos más ampliamente utilizado debido a su costo relativamente bajo, amplia disponibilidad y buena efectividad para la mayoría de las formas de PsO y APs.

Estudios demostraron que el MTX suprime la activación de las células T y la expresión de las moléculas de adhesión, probablemente debido a sus efectos sobre adenosina y ácido fólico (35). Aunque la evidencia clínica de la eficacia del MTX en APs es pobre se utiliza comúnmente como terapia de primera línea y en combinación con agentes biológicos.

Un ensayo clínico de MTX, randomizado y controlado con placebo, no logró su objetivo primario. Esto pudo ser debido a errores de diseño y poco poder del estudio; además, la dosis

Tabla 1. Comparación de algoritmos de tratamiento de artritis psoriásica entre sociedades

Compromiso clínico	GRAPPA 2015	EULAR 2015	ACR/NPF 2018	SAR 2019
Artritis periférica predominantemente				
Naïve de DMARDs [†]	csDMARDs (MTX, LEF, SSZ) Mal pronóstico: anti-TNF	csDMARDs (MTX, preferentemente)	Iniciar anti-TNF sobre DMARDs o apremilast Iniciar MTX sobre AINES Anti TNF sobre otro DMARDs o apremilast, anti-IL 17, anti-IL 12-23, ABA o tofacitinib.	*MTX o LEF
Falla a DMARDs [†]	Anti TNF, anti-IL 12-23, anti-IL 17, inhibidores de PDE4	Factores de mal pronóstico: anti-TNF preferentemente Si contraindicación anti-TNF: anti-IL 12-23, anti-IL 17. Si bDMARDs contraindicados: inhibidores de PDE4	Si anti TNF contraindicado/falla cambio a anti IL 17. Si anti IL 17 contraindicado/falla, cambio a IL 12-23 sobre otros	*Anti-TNF, secukinumab, ixekizumab, apremilast, tofacitinib. ** Ustekinumab, abatacept
Falla a bDMARDs	Cambio a otro bDMARDs	Cambio a otro bDMARDs o inhibidores de PDE4	Cambio a otro Anti TNF por sobre otro bDMARDs, tofacitinib o la combinación con un DMARDs.	Cambio a otro bDMARDs, tofacitinib o apremilast *Anti-TNF, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, tofacitinib. **Apremilast, abatacept
Predominio axial				
Naïve de AINES	AINES	AINES	AINES	AINES
Falla a AINES	Anti-TNF, anti-IL 12-23, anti-IL 17	Anti-TNF preferentemente Si contraindicación a anti-TNF: anti-IL 12-23, anti-IL 17	Anti TNF sobre anti-IL 17 o IL 12-23. Anti-IL 17 sobre IL 12-23.	¥ Infiltración con glucocorticoides *anti-TNF, secukinumab, ixekizumab. **Tofacitinib
Falla a bDMARDs	Cambio a otro bDMARDs	Cambio a otro bDMARDs	Cambio a otro bDMARDs	Cambio a otro bDMARDs o tofacitinib. *Anti TNF, secukinumab, ixekizumab, tofacitinib
Predominio enteseal				
Naïve de AINES	AINES	AINES	AINES sobre DMARDs y apremilast	AINES
Falla a AINES	Anti TNF, anti-IL 12-23, anti-IL 17, inhibidores de PDE4	Anti-TNF preferentemente Si contraindicación anti TNF: anti-IL 12-23, anti-IL 17. Si bDMARDs contraindicados: inhibidores de PDE4	Iniciar anti-TNF sobre DMARDs o apremilast Iniciar tofacitinib sobre apremilast	¶ Infiltración con glucocorticoides como opción previa. *Anti-TNF, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, apremilast. **Tofacitinib, abatacept
Falla a DMARDs o apremilast (ACR/NPF)			Iniciar anti TNF, sobre IL 17 o IL 12-23. Iniciar anti IL 17 sobre IL 12-23 Iniciar anti IL 12-23 sobre DMARDs o apremilast	
Falla a bDMARDs	Cambio a otro bDMARDs o inhibidores de PDE4	Cambio a otro bDMARDs o inhibidores de PDE4	Cambio a otro bDMARDs	Cambio a otro bDMARDs o tofacitinib.

ABA: abatacept; bDMARDs: DMARD biológico; ACR/NPF: American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation; Anti-TNF: factor de necrosis tumoral; Anti-IL 12-23: inhibidores de IL 12-23; Anti-IL 17: inhibidores IL 17; csDMARDs: DMARD sintético convencional; DMARD: droga modificadora de la enfermedad reumática; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; EULAR: European League Against Rheumatism; GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; LEF: leflunomida; MTX: metotrexato; PDE4: fosfodiesterasa 4; SAR: Sociedad Argentina de Reumatología; SSZ: sulfasalazina. † En la guía ACR/NPF 2018 se engloba en una sola categoría a DMARDs y apremilast. * Recomendación fuerte a favor. ** Recomendación débil a favor. ¶ En caso de que se disponga de experiencia y apoyo ecográfico. ¥ Realizar infiltración de corticoides de las articulaciones sacroilíacas siempre y cuando se disponga de un centro con experiencia y bajo control tomográfico y/ o ultrasonográfico.

de MTX oral empleada fue menor a la prescrita en la práctica habitual (36). Sin embargo, un estudio más reciente demostró que los pacientes tratados con MTX, en un periodo de 12 semanas, mejoraron el compromiso articular periférico, la piel, la entesitis, dactilitis y el compromiso ungueal, además de los índices compuestos y una disminución en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas. La mayoría de

los pacientes fueron tratados con al menos 15 mg/semana de MTX y más de la mitad recibió dosis aún más altas (37).

Sulfasalazina

Aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso de la SSZ, se cree que tiene efectos antiinflamatorios

mediados por la inhibición de la vía de la 5-lipoxigenasa. En una revisión sistemática de SSZ en APs, 6 estudios clínicos aleatorizados (ECA) que compararon SSZ con placebo, mostraron eficacia en las manifestaciones articulares, pero no a nivel de la piel (38). La SSZ no parece detener la progresión radiográfica en APs. En un estudio de casos y controles, se compararon 20 pacientes que recibieron SSZ durante más de 3 meses con 20 pacientes de un grupo control, y no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la progresión radiográfica a 24 meses (39). Se ha observado una tendencia en la mayoría de los ECA hacia tasas de suspensión más altas en el grupo SSZ en comparación con el grupo placebo, principalmente relacionado con eventos adversos, como intolerancia gastrointestinal, mareos y toxicidad hepática, que se han observado hasta en un tercio de los pacientes que reciben SSZ (40). La SSZ se asocia con intolerancia gastrointestinal, artralgia, oligospermia reversible, leucopenia y agranulocitosis (41).

Leflunomida

Es un inhibidor de la síntesis de pirimidina. En un estudio doble ciego (42), se estableció que el 58,9 % de los pacientes tratados con LEF respondieron clínicamente, en comparación con el 29,7 % del grupo placebo. La LEF fue superior al placebo en la capacidad funcional, la reducción de la PCR y la mejoría en el PASI75. En un pequeño estudio retrospectivo de pacientes que fueron considerados no respondedores a MTX, los pacientes que recibieron una combinación de LEF y MTX tuvieron mejoría en el DAS28 y respuesta EULAR, en comparación con aquellos que recibieron monoterapia con MTX (43). La combinación de MTX y LEF puede asociarse con mayor alteración de la función hepática, requiriendo una vigilancia más estricta (44).

AGENTES BIOLÓGICOS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS

En la actualidad, múltiples agentes biológicos y pequeñas moléculas han sido aprobados para el tratamiento de la APs. Estos tienen como objetivo el bloqueo de citoquinas y vías de señalización implicadas en la fisiopatología de la enfermedad, con un perfil de eficacia que varía en función del mecanismo inhibido (Tabla 2).

Agentes anti-TNF

El TNF α fue una de las primeras citocinas inflamatorias proinflamatorias implicadas en la patogénesis de numerosas enfermedades inflamatorias/autoinmunes. Es producida por varios tipos de células inmunes y activa una cantidad de células efectoras claves, incluidas linfocitos, macrófagos, condrocitos, osteoclastos y queratinocitos, involucradas en la inflamación y destrucción de tejidos en PsO y APs, son 5 agentes anti-TNF α : etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol.

Tabla 2. Análisis comparativo de la eficacia terapéutica en los diferentes dominios de la APs

Droga	Artritis	Entesitis	Dactilitis	Compromiso axial
Anti-TNF				
Etanercept	+	**	**	+
Infliximab	+	**	**	+
Adalimumab	+	+ Desenlace exploratorio	No concluyente	+
Golimumab	+	**	**	+
Certolizumab pegol	+	**	**	+
Anti-IL 12/23				
Ustekinumab	+	**	**	+
Anti-IL 17				
Secukinumab	+	**	**	+†
Anti-JAK-STAT				
Tofacitinib	+	**	**	+ † Fase III en desarrollo en APs con compromiso axial
Inhibidores de coestimulación				
Abatacept	+	- Desenlace exploratorio	-	-
Inhibidores de PDE4				
Apremilast	+	**	-	- ‡

Anti TNF, factor de necrosis tumoral; APs, artritis psoriásica; Anti IL 12-23, inhibidores de IL 12-23; Anti-IL 17, inhibidores de IL 17; PDE4, fosfodiesterasa 4. ** Estudios en APs con entesitis y dactilitis como desenlaces secundarios. * Estudios en espondiloartritis radiográfica y no radiográfica. † estudio fase II en espondilitis anquilosante. ‡ Estudio en espondilitis anquilosante datos no publicados. † Estudio fase III en pacientes con APs y compromiso axial.

Etanercept

Es una proteína de fusión que consiste en el receptor p75 unido a la región Fc de la inmunoglobulina humana (Ig) G1. Está aprobado en APs a dosis de 50 mg en forma subcutánea (SC) semanal. Fue el primer anti-TNF α aprobado para APs y el primero en demostrar la capacidad de inhibir el daño estructural, frenando el daño radiográfico a nivel de manos y pies (45).

El estudio PRESTA (46) tuvo como objetivo comparar la eficacia a 12 semanas entre 2 dosis de etanercept (100 mg SC semanal vs. 50 mg SC semanal) para tratar manifestaciones cutáneas en pacientes con APs activa y evaluar eficacia y seguridad de la droga 12 semanas después (fase de etiqueta abierta con dosis de 50 mg SC semanal). El tratamiento inicial con etanercept 50 mg 2 veces semanal permitió un aclaramiento más rápido de las lesiones cutáneas, comparado con la dosis de 50 mg semanal. El régimen de 50 mg semanal parece ser apropiado para las manifestaciones musculoesqueléticas (artritis, dactilitis y entesitis).

Un metaanálisis evaluó la eficacia de etanercept en comparación con otros anti-TNF α (adalimumab, golimumab e infliximab) encontrando un riesgo relativo (RR) más bajo para una respuesta PASI75 en la semana 12, así como un RR más bajo para PASI75 a las 24 semanas (47). Aunque el

etanercept ha mostrado eficacia en varios de los dominios afectados (piel, dactilitis, entesitis) así como aliviar síntomas como fatiga y depresión, parece ser menos efectivo que otros medicamentos anti-TNF α .

Un estudio reciente examinó la eficacia de la monoterapia con MTX vs. la monoterapia con etanercept y el valor del tratamiento combinado para el tratamiento de pacientes con APs. Los autores concluyeron que la monoterapia con etanercept y la terapia combinada mostraron mayor eficacia que la monoterapia con MTX, acorde a las respuestas ACR y MDA, y la extensión de la progresión radiográfica en el seguimiento. La combinación de MTX con etanercept no mejoró la eficacia de etanercept (48).

Infliximab

Anticuerpo monoclonal quimérico contra el TNF α . Se administra de manera endovenosa en una dosis de 5 mg/kg cada 2 meses después de una dosis de carga. Fue aprobado para el tratamiento de APs en 2005. Los dos estudios que precedieron a su aprobación fueron el IMPACT y el IMPACT 2. El estudio IMPACT demostró respuesta significativa ACR20 a las 16 semanas y mejoría en la calidad de vida evaluado por SF-36 y HAQ a la semana 14 y 16 (49). El IMPACT 2 demostró eficacia en la respuesta PASI75, PASI90, ACR20, ACR50 y ACR70, la cual se mantuvo hasta la semana 54, independientemente del uso inicial de MTX (50). El estudio RESPOND comparó la eficacia y seguridad de infliximab más MTX vs. MTX solo en pacientes naive de MTX. Los pacientes del grupo de infliximab más MTX lograron respuesta ACR20 en un 86.3 % y un PASI75 en un 97.1 % a la semana 16, mientras que el grupo de MTX solo tuvo una respuesta ACR20 del 66.7 % y un PASI75 del 54.3 %. El grupo de terapia combinada tuvo un 46 % de eventos adversos, comparado con el 24 % del grupo de monoterapia (51).

Adalimumab

Anticuerpo monoclonal humano con alta afinidad por TNF α . Se administra por vía SC a dosis de 40 mg cada dos semanas. Su eficacia en APs se demostró en el estudio ADEPT que incluyó 313 pacientes; se comparó la eficacia de adalimumab 40 mg *versus* placebo en APs resistente a AINEs, logrando respuesta ACR20 y PASI75 en la semana 12 y 24, así como un cambio en el puntaje Sharp modificado para evaluar el daño articular estructural en la semana 24 (26,52). En el estudio de extensión abierto del ADEPT se demostró que adalimumab mantuvo la respuesta ACR20 y la mejoría en la enfermedad articular a la semana 120(53).

Adalimumab también demostró superioridad cuando fue comparado con MTX y ciclosporina. La combinación de DMARDs con adalimumab también mostró superioridad comparado con la monoterapia (54).

Golimumab

Anticuerpo anti-TNF α totalmente humano, con vida media larga que permite la administración SC mensual, en dosis de 50 mg. El estudio GO REVEAL, con 405 pacientes, de-

mostró una eficacia significativa para tratar PsO y APs en la semana 14, medida por la respuesta ACR20 y PASI75, y en la capacidad funcional, como lo reflejan las mejorías significativas en el HAQ-DI. Esta eficacia se mantuvo hasta la semana 24. El golimumab también demostró ser eficaz en el tratamiento de la entesitis a la semana 24, y en el compromiso ungueal (55).

En el estudio de extensión abierto del GO REVEAL a 5 años, se compararon los pacientes que alcanzaron MDA vs. los que nunca la alcanzaron, observándose mejoría clínica en el HAQ-DI y menor progresión radiográfica) en los pacientes con MDA persistente (56).

Certolizumab pegol

Anticuerpo anti-TNF α conformado por el fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal murino humanizado unido a dos moléculas de polietilenglicol para prolongar su vida media. Se administra por vía SC a dosis de 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas.

El estudio RAPID-PsA incluyó 405 pacientes y evaluó ambas dosis vs. placebo, mostrando un beneficio estadísticamente significativo a la semana 12 y 24 en las respuestas ACR, así como una mejora significativa en DAS28, HAQ-DI, PASI75, entesitis, dactilitis, compromiso ungueal y menor progresión del daño radiológico, así como la mejora en SF-36 y medidas de productividad laboral (57,58). Es la única droga anti-TNF que demostró efectividad y seguridad en pacientes con APs refractaria a drogas anti TNF.

Inhibidor de fosfodiesterasa 4

Apremilast

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, por lo cual incrementa el cAMP, resultando en una disminución de los niveles de citocinas proinflamatorias. La dosis inicial de apremilast es de 10 mg, que debe irse aumentando hasta llegar a la dosis de mantenimiento que es apremilast 30 mg dos veces al día. El programa PALACE consistió en 4 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, con extensiones abiertas a largo plazo. La aprobación de apremilast para APs se basó en los resultados de los ensayos PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3.

El PALACE 1 de 24 semanas de duración incluyó 504 pacientes que fueron asignados al azar a apremilast 20 mg dos veces al día (BID), 30 mg BID y placebo. El objetivo primario fue lograr respuesta ACR20 en la semana 16. Hubo significativamente más pacientes con apremilast 20 mg BID (31 %) y 30 mg BID (40 %) que alcanzaron una respuesta ACR20, comparados con el grupo placebo (19 %, $p < 0.001$) (59).

El PALACE 2 fue un estudio a largo plazo de 52 semanas donde 484 pacientes fueron asignados al azar a apremilast 20 mg BID, 30 mg BID y placebo. En la semana 16, los pacientes que lograron una respuesta ACR20 fue del 38.4 % en el grupo de 20 mg BID, 34.4 % en el grupo 30 mg BID y 19.5 % en el grupo placebo. La mejoría en la respuesta ACR20 se

incrementó a la semana 52 (52,9 % en el grupo 20 mg BID, 52,6 % en el grupo 30 mg BID) (60).

El PALACE 3 fue un ensayo a largo plazo de 52 semanas con 505 pacientes con APs activa, con al menos una lesión de PsO. En la semana 16, la proporción de pacientes que lograron ACR20 fue 29,4 % en el grupo 20 mg BID, 42,8 % en el grupo 30 mg BID y 18,9 % en el grupo placebo (61).

El PALACE 4 incluyó pacientes sin tratamiento previo con DMARDs. La tasa de respuesta ACR20 a la semana 16 fue del 29 % en el grupo 20 mg BID, 32 % en el grupo 30 mg BID y 17 % en el grupo placebo (62).

Apremilast mejoró los signos y síntomas, tanto en pacientes con DMARD-*naïve* como en pacientes con uso previo de DMARDs, en APs activa. La entesitis, dactilitis, función física y fatiga también mejoraron con apremilast en estos ensayos, y la eficacia se mantuvo a largo plazo.

Inhibidor de Interleuquina 12/23 (IL-12/23)

Ustekinumab

Es un anticuerpo IgG1 monoclonal completamente humano que se une a la subunidad p40 que comparten la IL12 e IL23, inhibiendo la actividad de las células T en las vías TH1 y TH17. Está aprobado por FDA para el tratamiento de PsO y APs, en una dosis basada en el peso del paciente: 45 mg cuando es menor de 100 kg y 90 mg para aquellos mayores a este peso. Se administra por vía SC en una dosis basal de inicio, otra dosis a las 4 semanas y luego cada 12 semanas.

El PSUMMIT 1 fue un estudio controlado aleatorizado, con 615 pacientes *naïve* de biológicos, los cuales recibieron ustekinumab 45 mg, 90 mg o placebo en la semana 0, 4 y luego cada 12 semanas. En la semana 24, la respuesta ACR20 se logró en 42,4 %, 49,5 % y 22,8 % de los pacientes, respectivamente. A la semana 24, un número significativo de pacientes lograron respuesta ACR 50/70 y mejoría en dactilitis, entesitis, HAQ-DI y compromiso cutáneo. El 42,5 % de los pacientes tratados con ustekinumab alcanzaron PASI75, comparados con sólo el 2,7 % del grupo placebo (63,64).

El estudio PSUMMIT 2 tuvo un diseño similar, pero dos tercios de su población habían sido tratados previamente con agentes anti-TNF α . La respuesta ACR20 en pacientes *naïve* de anti-TNF α se logró en 43,7 %, 43,8 % y 20,2 % de los pacientes tratados con 45 mg, 90 mg y placebo, respectivamente. Las respuestas fueron del 36,7 %, 34,5 % y 14,5 % respectivamente, en la población tratada previamente con anti-TNF α (65). Cuando se combinaron ambos estudios se observó que la progresión radiográfica fue significativamente menor en los grupos de tratamiento activo (63,66).

Inhibidores de interleuquina 17 (IL-17)

La interleuquina 17A fue descrita en 1993. Desde entonces una familia de citoquinas relacionadas (IL 17 A-F) han

sido caracterizadas. Posteriormente se descubrió un subtipo distinto de células T (TH17), distinguible por su capacidad de producir un repertorio diferente de citoquinas, incluyendo IL17, IL21 e IL22 y no interferón o IL-4, los cuales son reflejo de las líneas celulares TH1 y TH2(67). La IL 17 está involucrada en la patogénesis tanto de la APs, así como en otras enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas. Actualmente dos fármacos han sido aprobados para el tratamiento de la APs: secukinumab e ixekizumab.

Secukinumab

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la interleuquina 17A. Fue aprobado en 2015 para el tratamiento de la APs en su presentación SC. Cuatro ensayos clínicos aleatorizados y un estudio de extensión fueron publicados a la actualidad, evaluando eficacia, tolerabilidad y seguridad. El FUTURE I enroló a 606 pacientes, los cuales fueron randomizados 1 a 1 a una dosis de carga de secukinumab de 10 mg/kg al basal, 2 y 4 semanas para luego continuar con 75 mg o 150 mg SC cada 4 semanas a partir de la semana 8. Treinta por ciento de los pacientes habían recibido un anti-TNF α previo y 60 % utilizaban MTX concomitantemente. A la semana 24 ambas dosis de tratamiento fueron superiores en la respuesta clínica (ACR 20/50/70) en comparación con placebo. Las medidas secundarias de entesitis, dactilitis, progresión radiográfica, función y calidad de vida también mostraron significancia estadística a favor de las ramas de tratamiento (68). El FUTURE II enroló a 397 pacientes, los cuales fueron randomizados a recibir secukinumab SC 300 mg, 150 mg, 75 mg o placebo a la semana 1, 2, 3 y 4 y luego cada 4 semanas. Treinta y cinco por ciento habían recibido anti-TNF α previamente. Los resultados con respecto a los desenlaces primarios y secundarios fueron similares al FUTURE I, con la salvedad que el grupo con respuesta inadecuada a anti-TNF α mostró mejor respuesta a la dosis de 300 mg SC (69). El FUTURE III analizó la evolución a 56 semanas de los pacientes en tratamiento activo del FUTURE I. En este estudio Secukinumab sostuvo la eficacia en cuanto a síntomas, signos, calidad de vida y función física, con una baja tasa de progresión radiográfica a 3 años (70). Dos ECR fueron recientemente publicados (FUTURE IV y FUTURE V). Ambos estudios evaluaron desenlaces de eficacia y seguridad para dosis de 150 mg y 300 mg SC, con y sin dosis de carga previa. Sus resultados no difirieron de los presentados en los estudios anteriores (71,72).

Recientemente se presentaron datos del estudio MAXIMISE, primer estudio fase III que evalúa la eficacia de secukinumab en pacientes con APs y compromiso axial. En este estudio se randomizaron 498 pacientes con APs y compromiso axial con falla a AINEs a recibir secukinumab SC (150/300 mg) vs. placebo, semanalmente por 4 semanas y posteriormente cada 4 semanas hasta la semana 52. El grupo placebo fue rerrandomizado a la rama activa (secukinumab 150/300 mg) en la semana 12 del estudio. A la semana 12 la respuesta ASAS20 fue: 63,1 % (secukinumab 300 mg,

$p < 0.0001$) 66.3 % (150 mg; $P < 0.0001$) vs. 31.3 % (placebo). El perfil de seguridad, a la semana 12, fue similar entre los grupos (73). Actualmente el estudio se encuentra en curso.

Brodalumab

Brodalumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano, el cual se une con alta afinidad al receptor de IL 17RA, bloqueando la actividad biológica de la IL17A, IL17F e IL17E. Un ECA fase II evaluó la eficacia y seguridad de brodalumab en pacientes con APs. Se randomizaron 168 pacientes a recibir brodalumab 140 mg, 280 mg o placebo al basal, semana 1, 2, 4, 6, 8 y 10. Los pacientes que completaron las 12 semanas del estudio tenían la oportunidad de permanecer en la extensión abierta. A la semana 12, los grupos de brodalumab 140 mg y 280 mg tuvieron mayores tasas de respuesta ACR20 y ACR50, pero no así de ACR70, en comparación con el placebo. Los resultados fueron sostenidos a la semana 24 y 52. A la semana 12, ocurrieron 3 % de eventos adversos serios en el grupo de brodalumab y 2 % en el grupo placebo. Llamativamente los pacientes en el grupo de brodalumab tuvieron mayores tasas de suicidios (74). Una revisión posterior desestimó esta asociación (75). Actualmente el fármaco sólo está aprobado para el tratamiento de la PsO en placa moderada a severa.

Ixekizumab

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humano anti IL17A actualmente aprobado para el tratamiento de la APs. Se realizaron dos estudios de eficacia y seguridad, en fase III, en pacientes con APs, *naïve* de biológicos (SPIRIT 1) y con respuesta inadecuada a anti-TNF α (SPIRIT 2). En el SPIRIT 1 se randomizaron 417 a 4 estrategias de tratamiento: adalimumab 40 mg SC cada 2 semanas (comparador activo), ixekizumab 80 mg SC cada 2 semanas (IXEC2S), ixekizumab 80 mg SC cada 4 semanas (IXEC4S) y placebo. Las dos ramas de ixekizumab recibieron una dosis de carga de 160 mg SC. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con ixekizumab alcanzaron una respuesta ACR 20 a la semana 24 (IXEC2S 62.1 %, IXEC4S 57.9 % vs. 30.2 % en placebo, $p < 0.001$). La respuesta en los desenlaces clínicos secundarios (ACR50 y 70), calidad de vida e inhibición de la progresión radiográfica fue significativamente mayor en las ramas de ixekizumab, en comparación con el grupo placebo. Los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento ($p < 0.05$). El perfil de seguridad fue comparable al resto de los inhibidores de IL-17. En el SPIRIT 2 se randomizaron 363 pacientes con APs activa, con respuesta inadecuada a anti-TNF α , a recibir ixekizumab 80 mg SC cada 2 semanas, ixekizumab 80 mg SC cada 4 semanas y placebo. A la semana 24, mayor porcentaje de pacientes tratados con ixekizumab alcanzaron una respuesta ACR20 ($p < 0.0001$), con similar perfil de seguridad (76,77).

Bimekizumab

Bimekizumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que inhibe selectivamente la IL17A y F, sin tener efecto sobre la IL17 E (la cual tendría efecto antiinflamatorio). bi-

mekizumab fue evaluado como prueba de concepto en un estudio fase Ib, en el cual se randomizaron pacientes con APs a recibir el tratamiento activo (en múltiples esquemas de dosis en semana 0, 3 y 6) vs. placebo. En este estudio los pacientes alcanzaron respuestas ACR20, 50 y 70 a la semana 8 de 80 %, 40 % y 23 %, respectivamente. Interesantemente estos resultados se sostuvieron hasta la semana 20. Posteriormente un estudio de rango de dosis fase IIb a 48 semanas evaluó la eficacia y seguridad en pacientes con APs. Se randomizaron 206 pacientes a recibir Bimekizumab SC cada 4 semanas (en 3 esquemas de dosis) vs. placebo por 12 semanas. Posteriormente al periodo inicial los pacientes eran asignados en forma ciega a rama de tratamiento por 36 semanas. A las 12 semanas Bimekizumab fue superior a placebo en ACR50 (49 % vs. 7 %) (78). En los reportes de extensión bimekizumab sostuvo su superioridad vs. placebo a la semana 24 y 48, incluso en los pacientes que habían recibido previamente anti-TNF α . Actualmente, si bien bimekizumab no está aprobado para el tratamiento de la APs, dos estudios fase III están en curso (NCT03896581, NCT03895203).

INHIBIDORES DE LA VÍA JAK-STAT

Múltiples citoquinas están implicadas en la fisiopatogenia de la APs (79). Estas ejercen su acción a través de la activación de diferentes vías de señalización intracelular que culminan con la translocación de segundos mensajeros al núcleo y la transducción de señales. Una de las vías de señalización utilizadas es la JAK-STAT. Esta vía está compuesta por 4 quinasas del Jak (Jak-1, Jak-2, Jak-3, Tyk-2) y 6 transductores de señal y activadores de transcripción (STAT 1-6). Mediante la utilización de ATP, luego de la unión de la citoquina con el receptor (formado por la unión de 2 JAK), las JAK fosforilan al mismo y activan las STAT (mediante procesos de fosforilación). Las STAT activadas forman dímeros y se translocan al núcleo para iniciar en proceso de transducción de señal.

Múltiples inhibidores de la vía JAK-STAT han sido desarrollados. Estos interactúan con las diferentes JAK (con especificidad selectiva), impidiendo los procesos de fosforilación y la subsecuente activación del resto de la vía. Actualmente, sólo tofacitinib ha sido aprobado para el tratamiento de la APs (34). Filgotinib y upadacitinib se encuentran en fase de desarrollo.

Tofacitinib

Tofacitinib es un inhibidor selectivo de la JAK-1 y JAK-3. Fue aprobado para el tratamiento de pacientes con APs por medio de dos estudios en fase III, y un estudio de extensión, que evaluaron la eficacia y seguridad de tofacitinib vs. placebo en pacientes con APs. El OPAL BROADEN fue un estudio fase III; con control activo (adalimumab), controlado con placebo, que evaluó la eficacia de tofacitinib en pacientes con APs y respuesta inadecuada a DMARDs Los

pacientes se randomizaron a recibir uno de los siguientes regímenes: tofacitinib 5 mg cada 12 horas, tofacitinib 10 mg cada 12 horas, adalimumab 40 mg SC cada 2 semanas y placebo (este último con un periodo de cambio a tofacitinib 5 o 10 mg a partir del tercer mes). Las tasas de respuesta ACR 20 al mes 3 fueron del 50 % en la dosis de 5 mg, 61 % en la dosis de 10 mg, y 33 % en el grupo placebo ($p=0.01$ para la dosis de 5 mg, $p<0.001$ para la dosis de 10mg) y 52 % en la rama de adalimumab. Tofacitinib en ambas dosis mejoró la capacidad funcional a la semana 12 ($P=0.006$ para cada dosis de 5 mg, $p<0.001$ para la dosis de 10mg). Los eventos adversos destacables en los grupos de tratamiento, evaluados a los 12 meses, fueron la presencia de infecciones por herpes zoster ($n=4$) y la elevación de enzimas hepáticas (80). El OPAL BEYOND evaluó pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF α . En este estudio se randomizaron 395 pacientes a 3 ramas de tratamiento (tofacitinib 5 mg cada 12 horas, tofacitinib 10 mg cada 12 horas y placebo). A las 12 semanas, el grupo placebo se rotó en forma ciega a tofacitinib 10 mg por 3 meses. A las 12 semanas, la tasa de respuesta ACR 20 fue de 50 % con la dosis de 5 mg y 47 % con la dosis de 10 mg, comparado con 24 % de respuesta en el grupo placebo ($p<0.001$ para ambas dosis). Los resultados referidos a la capacidad funcional en las ramas de tratamiento en comparación con el placebo fueron equiparables al estudio anterior (81). La tasa de eventos adversos a los 6 meses fue similar en las 3 ramas de tratamiento. En la extensión a 36 meses no hubo nuevas señales con respecto a su seguridad (82).

Filgotinib

Filgotinib es un inhibidor selectivo del JAK 1. Un estudio fases II (EQUATOR) evaluó la eficacia y seguridad de filgotinib vs. placebo a semana 16 en pacientes con APs con respuesta inadecuada a DMARDs. El 15.6 % de los pacientes tuvieron respuestas inadecuadas a anti-TNF α previamente. A la semana 16, filgotinib (200 mg por día) fue superior a placebo en alcanzar ACR20 (47 % vs. 33 %, $p<0.0001$). Comparado con placebo, filgotinib mejoró los signos y síntomas de artritis periférica, entesitis, evaluación global de la enfermedad (DAPSA, MDA, PASDAS) y los resultados reportados por el paciente (dolor, fatiga, función física). La droga fue bien tolerada, sin nuevas señales de seguridad (83). Actualmente está en curso la fase de extensión a 152 semanas (NCT03320876).

Upadacitinib

Upadacitinib es un inhibidor selectivo del JAK 1. Por el momento no hay ninguna indicación aprobada en el campo reumatológico. En pacientes con APs dos estudios en fase III fueron diseñados y están actualmente en curso para evaluar la eficacia y seguridad de la droga en pacientes con respuesta inadecuada a DMARDs (NCT03104400) y bDMARDs (NCT03104374).

INHIBIDORES DE LA COESTIMULACIÓN: CTLA 4

Abatacept

Abatacept (CTLA4-Ig), es una proteína de fusión recombinante humana, en donde la molécula inhibitoria, CTLA4, se fusiona con la región FC (fracción constante) de la inmunoglobulina G. Abatacept se une al complejo CD80/86 sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno (CPA), inhibiendo la interacción entre esta y el CD28 de la superficie de las células T. Por esta vía se bloquea la señal co-estimuladora, paso clave en la activación del linfocito T.

En 2017 abatacept fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la APs en su presentación endovenosa y SC. El resultado de un estudio fase II de pacientes con APs activa (37 % con utilización previa de un anti-TNF α) demostró ser superior en la eficacia del tratamiento (medido por ACR 20) a los 6 meses con abatacept 10 mg/kg cada 4 semanas vs. placebo (ACR20, 48 % vs. 19 %, respectivamente, $p=0.006$). Los pacientes en la rama de abatacept mejoraron significativamente la capacidad funcional y el daño articular (evaluado por RMN) (84). Posteriormente un estudio en fase III (ASTRAEA) fue realizado para evaluar la eficacia y seguridad de abatacept usando una dosis de 125 mg SC semanal (dosis con equivalencias terapéuticas a la endovenosa en pacientes con AR). En este estudio se randomizaron 1:1 a 424 pacientes (60 % con exposición previa a anti-TNF α) a recibir abatacept SC vs. placebo durante 24 semanas y con un periodo de extensión a aquellos pacientes que no alcanzaron una mejoría de al menos un 20 % en el conteo articular a las 16 semanas. A las 24 semanas abatacept incrementó significativamente la respuesta ACR20 vs. placebo (39.4 % vs. 22.3 %, $p<0.0001$). Esta respuesta fue significativa en el subanálisis de los pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF α y se mantuvo hasta la semana 52. Abatacept fue bien tolerado, sin nuevas señales de seguridad (85).

CONCLUSIÓN

La APs continúa siendo en la actualidad una entidad desafiante en cuanto a la obtención de un diagnóstico preciso y precoz, como así también en lo que respecta al inicio y mantenimiento de un tratamiento dirigido y personalizado. Nuevos avances se consiguen diariamente con relación a esta problemática, pero por cuestiones operativas o de costos no son validadas o estandarizadas para la práctica diaria.

En la presente revisión nos propusimos exponer los que consideramos avances significativos en cuanto al diagnóstico de APs y al tratamiento actual de esta entidad. En un futuro próximo, posiblemente algunos de estos avances se vean incorporados como herramientas diagnósticas que puedan guiar un tratamiento dirigido y así evolucionar a una medicina personalizada y de precisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriano ER, Rosa J, Vezelo E, Schpilberg M, Imamura PM, Diaz J, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: A 6-year health management organization-based study. *Rheumatology*. 2011;50(4):729–34.
2. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665–73.
3. Al-Mossawi H, Coates LC. Personalized medicine – a new reality in psoriatic arthritis? *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(8):449–51.
4. Miyagawa I, Nakayamada S, Nakano K, Kubo S, Iwata S, Miyazaki Y, et al. Precision medicine using different biological DMARDs based on characteristic phenotypes of peripheral T helper cells in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2019;58(2):336–44.
5. Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, Emery P, Veale DJ. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1481–4.
6. Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr P, Nordestgaard BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *BMJ*. 2012;345:e5244–e5244.
7. Najm A, Le Goff B, Orr C, Thurlings R, Cañete JD, Humby F, et al. Standardisation of synovial biopsy analyses in rheumatic diseases: a consensus of the EULAR Synovitis and OMERACT Synovial Tissue Biopsy Groups. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):265.
8. Fearon U, Griosios K, Fraser A, Reece R, Emery P, Jones PF, et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(2):260–8.
9. Armas-González E, Díaz-Martín A, Domínguez-Luis MJ, Arce-Franco MT, Herrera-García A, Hernández-Hernández MV, et al. Differential Antigen-presenting B Cell Phenotypes from Synovial Microenvironment of Patients with Rheumatoid and Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(10):1825–34.
10. Alivernini S, Bruno D, Tolusso B, Bui L, Petricca L, Gigante MR, et al. Differential synovial tissue biomarkers among psoriatic arthritis and rheumatoid factor/anti-citrulline antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):116.
11. Cretu D, Prassas I, Saraon P, Batruch I, Gandhi R, Diamandis EP, et al. Identification of psoriatic arthritis mediators in synovial fluid by quantitative mass spectrometry. *Clin Proteomics*. 2014;11(1):27.
12. Chandran V, Cretu D, L. Gao, K. Liang EP. Novel Biomarkers Distinguish Psoriatic Arthritis from Psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):1160.3-1161.
13. Yuan Y, Qiu J, Lin Z, Li W, Haley C, Mui UN, et al. Identification of Novel Autoantibodies Associated With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):941–51.
14. Rocha B, Ruiz-Romero C, Blanco FJ. Mass spectrometry imaging: a novel technology in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(1):52–63.
15. Ademowo OS, Hernandez B, Collins E, Rooney C, Fearon U, van Kuijk AW, et al. Discovery and confirmation of a protein biomarker panel with potential to predict response to biological therapy in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):234–41.
16. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Acosta Felquer ML, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060–71.
17. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, De Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499–510.
18. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5–32.
19. Soriano ER, Citera G, Acosta Felquer ML, Cerda OL, Maldonado Ficco H, Schneeberger EE, et al. Guías Argentinas de práctica clínica, diagnóstico, evaluación y tratamiento en pacientes con Artritis Psoriásica. *Rev Argent Reumatol*. 2019;30(Suplemento):1–89.
20. Acosta Felquer ML, Soriano ER. New treatment paradigms in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):99–106.
21. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9430):263–9.
22. Coates LC, Navarro-Coy N, Brown SR, Brown S, McParland L, Collier H, et al. The TICOPA protocol (Tight Control of Psoriatic Arthritis): a randomised controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14(1):101.
23. Coates LC, Mahmood F, Emery P, Conaghan PG, Helliwell PS. The dynamics of response as measured by multiple composite outcome tools in the Tight Control of inflammation in early Psoriatic Arthritis (TICOPA) trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1688–92.
24. O'Dwyer JL, Meads DM, Hulme CT, Mcparland L, Brown S, Coates LC, et al. Cost-Effectiveness of Tight Control of Inflammation in Early Psoriatic Arthritis: Economic Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):462–8.
25. Acosta Felquer ML, Ferreyra Garrott L, Marin J, Catay E, Scolnik M, Scaglioni V, et al. Remission criteria and activity indices in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(9):1323–30.
26. Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS, et al. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: A systematic review. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2277–85.
27. Coates LC, Conaghan PG, D'Agostino MA, De Wit M, FitzGerald O, Kvien TK, et al. Remission in psoriatic arthritis—where are we now? *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1321–31.
28. Gladman DD, Mease PJ, Strand V, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, et al. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1167–70.
29. Soriano ER. Defining remission in psoriatic arthritis: are we getting closer? *J Rheumatol*. 2015;42(6):907–8.
30. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(01):48–53.
31. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):811–8.
32. McHugh NJ, Soriano ER. Conventional therapy of psoriatic arthritis: evidence-based review. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:81–4.
33. Soriano ER. The actual role of therapy with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2012;89(0):67–70.
34. Soriano ER. Management of Psoriatic Arthritis: Traditional Disease-Modifying Rheumatic Agents and Targeted Small Molecules. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):711–22.
35. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Runar Ludviksson B, Valdimarsson H. The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules. *Clin Immunol*. 2005;114(2):154–63.
36. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(8):1368–77.
37. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate efficacy in the tight control in psoriatic arthritis study. *J Rheumatol*. 2016;43(2):356–61.
38. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006;33(7):1422–30.
39. Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, Zhou Y, Young G. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinic experience. *J Rheumatol*. 1998;25(10):1957–61.
40. Clegg DO, Reda D, Mejias E, Cannon GW, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996;39(12):2013–20.
41. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treat-

- ment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):451–85.
42. Jaimés-Hernández J, Meléndez-Mercado CI, Mendoza-Fuentes A, Aranda-Pereira P, Castañeda-Hernández G. Eficacia de leflunomida 100mg semanales comparado con dosis bajas de metotrexate en pacientes con artritis reumatoide activa. Estudio clínico doble ciego aleatorizado. *Reumatol Clin.* 2012;8(5):243–9.
 43. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Stolfa J, Sipek-Dolnicar A, Thaçi D, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: Results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(3):464–70.
 44. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, Cassell S, Greenberg JD, Kavanaugh A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):43–7.
 45. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2264–72.
 46. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ.* 2010;340(7741):300.
 47. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EMA, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: Current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):319–26.
 48. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1112–24.
 49. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1227–36.
 50. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: Results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):498–505.
 51. Baranaukaitė A, Raffayova H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:541–548.
 52. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3279–89.
 53. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van Den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-Year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):702–9.
 54. Karanikolas GN, Koukli EM, Katsalira A, Arida A, Petrou D, Komninou E, et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: Results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol.* 2011;38(11):2466–74.
 55. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety Results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):976–86.
 56. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Van Der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: Results from a long-term extension of a randomized, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1689–94.
 57. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielear D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48–55.
 58. Soriano ER, Acosta Felquer ML, Rosa J. An evidence-based review of certolizumab pegol in the treatment of active psoriatic arthritis: place in therapy. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2016;8:37.
 59. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1020–6.
 60. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, Liote F, Diaz-Gonzalez F, Van Den Bosch F, et al. A phase III, randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: Results of the PALACE 2 trial. *J Rheumatol.* 2016;43(9):1724–34.
 61. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: A phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1065–73.
 62. Wells AF, Edwards CJ, Adebajo AO, Kivitz AJ, Bird P, Shah K, et al. Apremilast in the treatment of DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: Results of a phase 3 randomized, controlled trial (PALACE 4). *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3320–1.
 63. Rosa JE, Soriano ER. Ustekinumab en psoriasis cutánea y artritis psoriásica. *Rev Argent Reum.* 2015;26(2):48–56.
 64. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382(9894):780–9.
 65. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):990–9.
 66. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1000–6.
 67. Van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 A—Focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(2):158–70.
 68. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, Van Der Heijde D, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1329–39.
 69. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1137–46.
 70. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open.* 2018;4(2):e000723.
 71. Kivitz AJ, Nash P, Tahir H, Everding A, Mann H, Kaszuba A, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab 150mg with or without Loading Regimen in Psoriatic Arthritis: Results from the FUTURE 4 Study. *Rheumatol Ther.* 2019;6(3):393–407.
 72. Mease P, van der Heijde D, Landewé R, Mpofu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):890–7.
 73. Baraliakos X, Coates LC, Gossec L, et al. OP0235 Secukinumab improves axial manifestations in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to NSAIDs: primary analysis of the maximise trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:195–196.

74. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, Ritchlin CT, Beaulieu AD, Deodhar A, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2295–306.
75. Chiricozzi A, Romanelli M, Saraceno R, Torres T. No meaningful association between suicidal behavior and the use of IL-17A-neutralizing or IL-17RA-blocking agents. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(12):1653–9.
76. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):79–87.
77. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester G-R, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2317–27.
78. Glatt S, Baeten D, Baker T, Griffiths M, Ionescu L, Lawson ADG, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4):523–32.
79. Jaramillo Gallego JF, Lo Giudice L, Marin Zúcaro N, Acosta Felquer ML, Rosa J. Update in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Physiopathology: From Genetics to Enthesis. *Autoinmunidad*. 2019;4(9):11–6.
80. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537–50.
81. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525–36.
82. Nash P, Coates LC, Kivitz AJ, Mease PJ, Gladman DD, Covarrubias-Cobos JA, et al. SAT0293 Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, up to 36 months in patients with active psoriatic arthritis: data from the third interim analysis of opal balance, an open-label, long-term extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77:1010-1011.
83. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, Stanislavchuk M, Rychlewska-Hanczewska A, Dudek A, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2367–77.
84. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, Kivitz AJ, Ritchlin C, Tak PP, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(4):939–48.
85. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1550–8.

Naturaleza: Revisión crítica.

Área: Enfermedades autoinmunes.

Enfermedad autoinmune: Diversas.

Recibido 15/07/2019

Aceptado 08/11/2019

Interpretación y relevancia clínica de la determinación de anticuerpos antinucleares

Interpretation and clinical relevance of antinuclear antibodies detection

Liliana E. D'Agostino, Alfredo S. Arturi.

Resumen

Los anticuerpos antinucleares son considerados el distintivo serológico de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, el ensayo de inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2 es el método estandarizado para la detección de anticuerpos antinucleares, recomendado y considerado como *gold standard* por el Colegio Americano de Reumatología en 2010. El *test* para anticuerpos antinucleares proporciona un resultado positivo o negativo, informa sobre el nivel de anticuerpos y también el patrón de fluorescencia hallado agrega valor a la interpretación clínica del resultado y propone *test* reflejos para anticuerpos contra antígenos específicos, muchos de los cuales tienen relevancia clínica. El consenso internacional de patrones de anticuerpos antinucleares presentó 29 patrones de inmunofluorescencia clasificados en nucleares, citoplasmáticos y mitóticos. En esta revisión se discute la importancia de la correcta interpretación del resultado de anticuerpos antinucleares para el seguimiento del paciente así como también el valor de la estandarización de la nomenclatura.

Palabras claves: anticuerpos antinucleares, inmunofluorescencia indirecta, patrones nucleares, patrones citoplasmáticos, patrones mitóticos, relevancia clínica.

Abstract

Antinuclear antibodies are considered the serological hallmark of systemic autoimmune rheumatic diseases, the indirect immunofluorescence assay in HEp-2 cells is the standardized method for the detection of antinuclear antibodies, recommended and considered as "gold standard" by the American College of Rheumatology in 2010. The antinuclear antibodies test provides a positive or negative result, informs about the level of antibodies and also the fluorescence pattern adding value to the clinical interpretation of the result and proposing reflex tests for antibodies against specific antigens, many of which have clinical relevance. The international consensus of antinuclear antibodies patterns presented 29 immunofluorescence patterns classified in nuclear, cytoplasmic and mitotic. This review discusses the importance of the correct interpretation of the antinuclear antibodies result for patient follow-up as the value of the nomenclature standardization.

Keywords: *Antinuclear antibodies. Indirect immunofluorescence. Nuclear patterns. Cytoplasmic patterns. Mitotic patterns. Clinical relevance.*

Liliana E. D'Agostino
Bioquímica especialista en Inmunología. Magister en Biología Molecular. Laboratorio D'Agostino-Bruno. Departamento de Inmunología. liliana@dagostino-bruno.com.ar

Alfredo S. Arturi
Doctor en Medicina, Profesor de Reumatología. Facultad de Ciencias Médicas, UNLP. Especialista Consultor en Reumatología. alfredoarturi@gmail.com

Conflicto de intereses.
Los autores manifiestan no poseer ninguno.

CORRESPONDENCIA:

Liliana E. D'Agostino
Calle 13 N.º 215. B1902CSE La Plata.
Prov. de Buenos Aires. Argentina.
Mail: liliana@dagostino-bruno.com.ar

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son considerados el distintivo serológico de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS); el ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células HEp-2 es el método estandarizado para la detección de ANA, recomendado y considerado como *gold standard* por el Colegio Americano de Reumatología en 2010 (1).

La detección de ANA por IFI fue descrita por primera vez en 1950 por Coons y Kaplan (2). Esta técnica se realiza sobre células HEp-2 (células provenientes de un tumor metastásico nodular de laringe) que requiere un procedimiento laborioso y suficiente experiencia técnica para realizar correctamente el ensayo; es una prueba operador dependiente. Se han desarrollado otros métodos de laboratorio basados en enzimoanálisis en fase sólida; el número de antígenos en estos ensayos es limitado y no puede compararse con la cantidad de antígenos presentes en las células HEp-2. Según la bibliografía un alto porcentaje de pacientes con ERAS resultaron con *test* de ANA falsos negativos (1); sin embargo casi diez años después la sensibilidad de los nuevos ensayos en fase sólida es ahora comparable con la demostrada por IFI HEp-2 (3).

La revisión y consideración de esta prueba es necesaria ya que la presencia de ANA es útil en el diagnóstico y clasificación de lupus eritematoso sistémico (LES) y otras ERAS, así como también representa un valor en el score para la hepatitis autoinmune (HAI).

El *test* de ANA debe ser solicitado cuando el contexto clínico lo justifique, es así que históricamente cuando el *test* ANA en HEp-2 estuvo disponible alrededor de 1960 era solicitado sólo por especialistas en Reumatología o Inmunólogos clínicos (4). A partir del conocimiento que estos anticuerpos estaban asociados a otras enfermedades autoinmunes, médicos de otras disciplinas lo solicitan (nefrólogos, dermatólogos, neumólogos, neurólogos); esto se debe a la amplia gama de autoanticuerpos presentes en las ERAS y otros síndromes autoinmunes. Además el espectro de ANA está cambiando para incluir no sólo los patrones de fluorescencia nucleares sino también los citoplasmáticos y mitóticos conduciendo esto a un cambio en la terminología a anticuerpos "anticelulares" (4) y surge naturalmente la necesidad de estandarizar la nomenclatura y establecer la importancia de la determinación de ANA. El *test* para ANA no sólo proporciona un resultado positivo o negativo, también informa sobre el nivel de anticuerpos a través de la intensidad de la fluorescencia o la dilución/título encontrado (5). El patrón de fluorescencia hallado agrega valor a la interpretación clínica del resultado y propone *test* reflejos para anticuerpos contra antígenos específicos, muchos de los cuales tienen relevancia clínica; varias recomendaciones fueron comunicadas por decisión de The European Autoimmunity Standardization Initiative (EASI) y The International Union of Immunological Societies (IUIS) (6).

Los patrones de fluorescencia interpretados adecuadamente pueden direccionar las pruebas de seguimiento y según el resultado de las mismas sugerir el diagnóstico y/o pronóstico. Si bien el patrón de fluorescencia no tiene una asociación clínica específica, con alguna excepción, puede afirmarse que tienen relevancia clínica desde la perspectiva de sospecha de un determinado diagnóstico, junto con la aparición de ciertas manifestaciones clínicas características. Esta asociación entre relevancia clínica y patrones de fluorescencia ha sido publicada recientemente y presentada en el 14th Dresden Symposium on Autoantibodies, Dresden, September 9-13, 2019, 5th International Consensus on ANA Pattern (ICAP) Workshop, 4th International Autoantibody Standardization (IAS) Workshop (7).

La revisión de la literatura demuestra la presencia de ANA también en individuos sin enfermedad; un estudio internacional documentó la prueba ANA positivo en 31,7 % de personas clínicamente sanas en la dilución 1/40, 13,3 % en la dilución 1/80 y 5 % en la dilución 1/160 (8,9).

Es interesante conocer que ciertos anticuerpos producen un patrón de fluorescencia definido como moteado o granular fino denso (DFS70 por sus siglas en inglés) que según los investigadores Mariz y col. puede utilizarse para descartar enfermedades sistémicas reumáticas autoinmunes cuando estos anticuerpos se presentan aisladamente (10); siempre se debe confirmar con pruebas complementarias específicas para la detección de este anticuerpo.

La creciente demanda del *test* para ANA permitió el desarrollo de numerosos métodos de detección: enzimoanálisis, quimioluminiscencia, ALBIA (addressable laser beads immunoassay) (figura 1), que procesan grandes cantidades de muestras (11,12), también sistemas que cuentan con reconocimiento automático del patrón mediante algoritmos a través de inteligencia artificial (AKLIDES, Medipan, Germany) y sistemas como PMAT (*particle multi-analyte test* por sus siglas en inglés) partículas paramagnéticas con antígenos acoplados covalentemente. La lectura de los resultados se basa en el análisis de imágenes digitales (13,14).

Cada método tiene ventajas y desventajas, algunos autoantígenos son mejor reconocidos por ensayos en fase sólida que por IFI HEp-2, por ejemplo la misma tiene menor sensibilidad para autoanticuerpos como los antirribosomal P, anti-SSA/Ro60, anti-Ro52/TRIM21 y anti- Ku (15).

NOMENCLATURA DE LOS ANTICUERPOS CONTRA ANTÍGENOS CELULARES RECONOCIDOS COMO ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANA)

El término ANA actualmente cubre anticuerpos dirigidos hacia varios compartimentos celulares además de los constituyentes del núcleo celular, la membrana nuclear, el aparato mitótico, el citosol, organelas citoplasmáticas y membrana celular. Dos grupos de expertos (especialistas

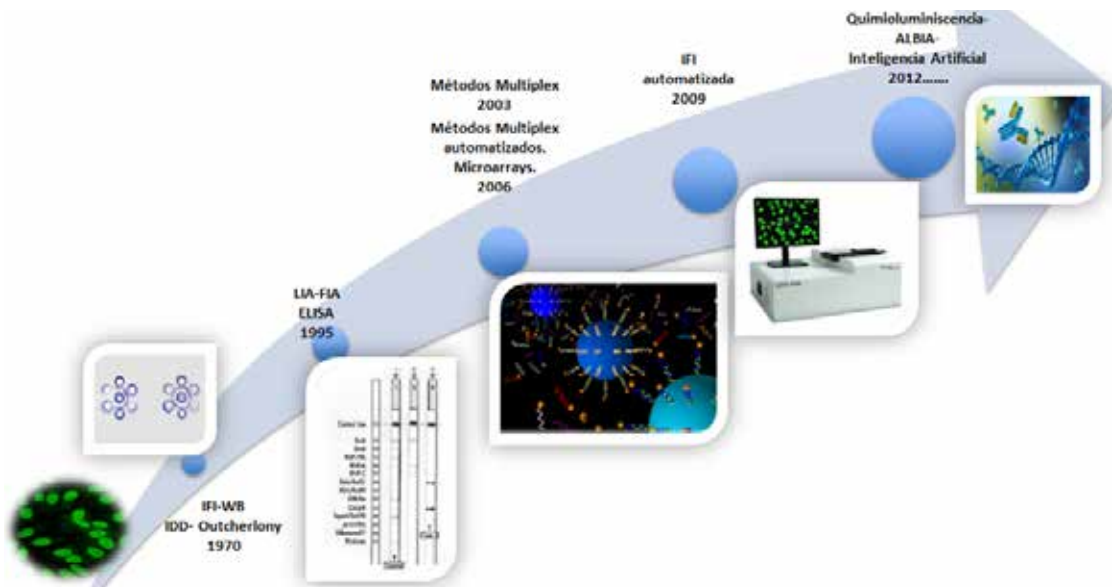


Figura 1. Evolución de la tecnología en la detección de autoanticuerpos para enfermedades reumáticas autoinmunes.

de laboratorio, científicos y clínicos) han participado en una iniciativa para desarrollar una serie de recomendaciones con el fin de evaluar e interpretar los anticuerpos anticelulares de la familia de los ANA por diferentes métodos; se trata de EASI Y IUIS (16). Durante el 12th Workshop Internacional de Autoanticuerpos y Autoinmunidad celebrado en San Pablo, Brasil el 28 de Agosto de 2014 se formó el 1^{er} consenso internacional en la estandarización de la nomenclatura de patrones de anticuerpos antinucleares en HEp-2 (17). Estos talleres en búsqueda de consenso se han venido desarrollando con periodicidad en distintos países y los resultados del trabajo efectuado se ha plasmado en lo que se denomina The International Consensus on ANA Staining Patterns (ICAP por sus siglas en inglés) (<http://www.ANAPatterns.org>) (18,19,20). El resultado de estos talleres fue la clasificación de los patrones de fluorescencia en tres categorías: nuclear, citoplasmática y mitótica.

Esta clasificación fue actualizada y presentada en el 4th ICAP Workshop en Dresden, Alemania, en 2017. Se introdujo el término AC-0 para definir el HEp-2 IFI negativo y se describió el patrón para anticuerpos antitopoisomerasa designándolo como AC-29; cuando el patrón de fluorescencia no se encuentra cubierto por la clasificación de ICAP se utiliza el término AC-XX para facilitar el reporte de patrones inusuales de HEp-2 IFI (19).

El esfuerzo realizado por este panel de expertos es lograr la armonización en los reportes de resultados de ANA. Como se mencionó anteriormente, la detección de ANA no sólo informa la presencia de anticuerpos antinucleares sino también son reconocidos los anticuerpos anticitoplasmáticos y los dirigidos contra el aparato mitótico, lo que se considera agrega valor clínico a la determinación. Por tal motivo es que los organismos EASI/IUIS recomiendan la utilización del término anticuerpos anticelulares (AC) para abarcar

el amplio espectro de anticuerpos que pueden detectarse sobre las células HEp-2 (6).

Sin embargo cambiar la sigla ANA que está tan fuertemente establecida no resultará una tarea fácil. Las implicancias del cambio en la nomenclatura impactan en las guías clínicas existentes, en criterios diagnósticos, en las encuestas de los programas externos de calidad e incluso en el reintegro o reconocimiento por parte

de los entes financiadores de salud. La ayuda que puede encontrar el médico en el diagnóstico y seguimiento del paciente con sospecha de ERAS requiere de una muy buena interacción entre el médico especialista y el laboratorio especializado; tanto las empresas fabricantes de reactivos para diagnóstico como los programas de evaluación externa de calidad han adoptado la nomenclatura de ICAP, así también lo han incorporado muchos países gracias a la traducción en diferentes idiomas de la terminología.

Este panel de expertos se orientó principalmente en dos puntos para lograr la armonización de los reportes de ANA:

1. Los patrones citoplasmáticos y mitóticos, ¿Cómo se deben informar, ANA negativo o ANA positivo?
2. El asesoramiento al médico sobre el significado del patrón de fluorescencia observado, los posibles anticuerpos implicados y las asociaciones clínicas (21).

Existe acuerdo general en la importancia de informar los patrones de ANA, no todos los participantes de este panel recomiendan la inclusión de asociaciones clínicas en el reporte, sí hay consenso en la recomendación de *test* reflejos que indican cascada diagnóstica, o sea ante un *test* positivo inicial, seguir con otros *test*. Los *tests* derivados del primer nivel pueden basarse en un patrón típico, con información clínica relevante, por ejemplo ANA positivo nuclear homogéneo con título $\geq 1/160$ se continúa con la determinación de anticuerpos anti-ds DNA (ds: *double-stranded* por sus siglas en inglés) (22).

Respecto al informe de resultados ANA hubo dos recomendaciones alternativas: a) patrones citoplasmáticos y mitóticos considerados como ANA positivo y b) patrones citoplasmáticos y mitóticos considerados como ANA negativo (21). Cuando el anticuerpo antinuclear es negativo en las células HEp-2 se informa como tal, en el caso que en

la misma muestra se visualice la presencia de anticuerpos anticitoplasmáticos y/o mitóticos, se debe reportar. Si bien informar los patrones citoplasmáticos y mitóticos es de relevancia clínica no se considera apropiado designarlos como anticuerpos antinucleares (ANA). Es por ello que recientes publicaciones de ICAP prefieren el término HEp-2 IIFA (*indirect immunofluorescence assay*) que cubre todos los patrones observables (nucleares, citoplasmáticos y mitóticos) cuando se utilizan células HEp-2 como sustrato (7). Cuando se observan patrones mixtos, el patrón nuclear se informa primero, seguido del patrón citoplasmático y por último los patrones mitóticos (21). Por esta razón esta revisión del tema es importante ya que representa lo acordado en sucesivos encuentros de expertos de todo el mundo y se tienen en cuenta recomendaciones de pruebas de seguimiento con tests que estén disponibles en el mercado, aunque algunos sólo se encuentran en laboratorios especializados. Existe necesidad aún de un consenso en el informe de los patrones citoplasmáticos y mitóticos (21).

Originalmente el patrón de fluorescencia en HEp-2 se asoció con determinadas enfermedades, pero estas asociaciones son sólo válidas si se confirma la presencia del anticuerpo específico correspondiente. En los talleres de ICAP se consideró más apropiado que el término relevancia clínica reemplace al de asociación clínica.

En la actualidad se han definido 15 patrones nucleares denominados AC-1 a AC-14 y el recién descrito AC-29(19), 9 patrones citoplasmáticos AC-15 a AC-23 y 5 que corresponden al aparato mitótico AC-24 a AC-28. Como se ha mencionado se acordó designar como AC-XX para describir una reacción positiva en células HEp-2 que presenta un patrón de inmunofluorescencia indefinido (23).

En el artículo de Damoiseaux J y col. (7) figuran tablas en las que se describe la correlación entre los patrones de fluorescencia en células HEp-2 y la relevancia clínica. En la tabla 1 se presenta el listado de todos los patrones de fluorescencia definidos con la información más destacada.

Hay patrones con alta relevancia clínica como el anticentromérico (AC-3) (figura 2) fuertemente asociado con la forma de Esclerodermia con compromiso limitado de la piel (antes denominado Síndrome CREST) y a la colangitis biliar primaria. El patrón moteado o granular incluido como criterio en la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), corresponden a anticuerpos anti-U1 RNP en altos títulos y se designa como patrón moteado o granular grueso (AC-5) (figura 3). La distinción entre granular grueso o fino (AC-4) corresponde a un nivel de experto para ser asignado, por lo tanto ante la sospecha de EMTC la prueba que debe solicitarse es anticuerpos anti-U1RNP. Otro patrón de alta relevancia clínica es el citoplasmático reticular/antimitocondrial (AMA) (AC-21) (figura 4), este patrón es altamente sugestivo de la presencia de anticuerpos antimitocondriales característico de la colangitis biliar primaria (CBP), para

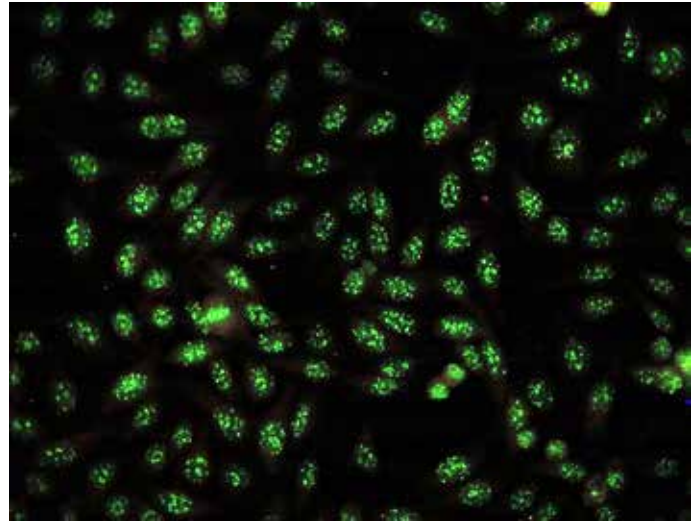


Figura 2. Patrón anticentromérico (AC-3).

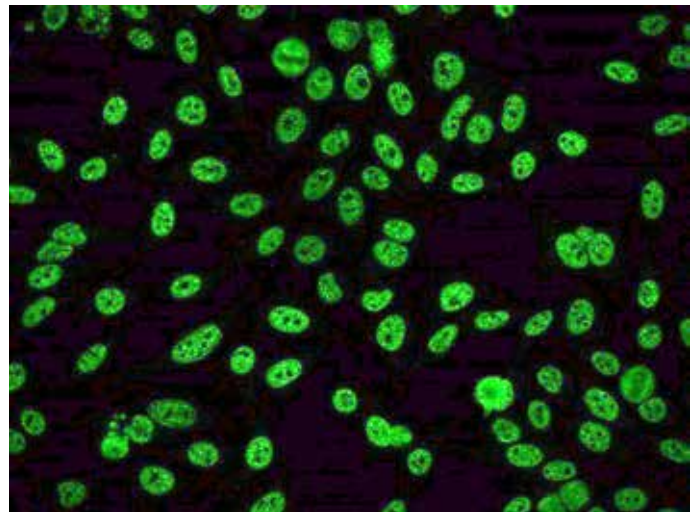


Figura 3. Patrón granular grueso (AC-5).

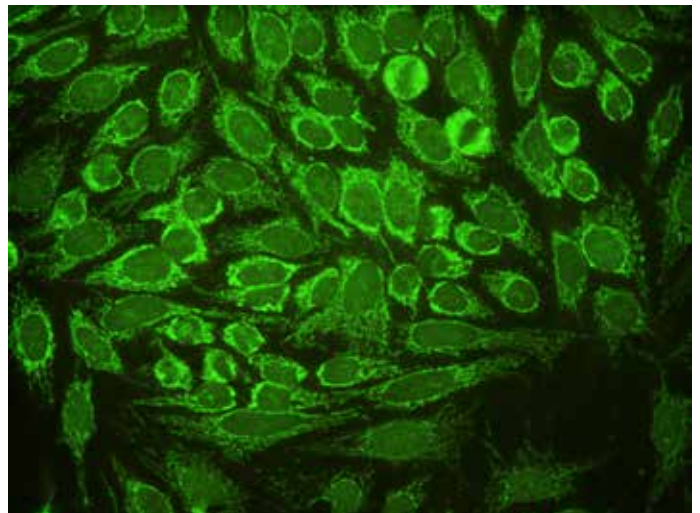


Figura 4. Patrón citoplasmático reticular /AAM (AC-21).

la búsqueda de estos anticuerpos generalmente se utilizan inmunoensayos o inmunofluorescencia en cortes de tejido de riñón, hígado y estómago de ratón.

Hay patrones con relevancia clínica intermedia que son los hallados con mayor frecuencia como el Homogéneo (AC-1) (figura 5) asociado mayormente a LES y HAI, el patrón moteado o granular fino (AC-4) (figura 6) que dependiendo de las manifestaciones clínicas y diagnóstico presuntivo del paciente debe ser completado con la búsqueda de anticuerpos antiantígenos nucleares extraíbles o ENA (SSA/Ro60, Ro52, SSB/La, Sm, U1-RNP) o con el perfil de miopatías inflamatorias (Mi-2 y TIF1 γ). Los patrones nucleolares (AC-8, AC-9 y AC-10) (figura 7), observados en pacientes con manifestaciones clínicas de esclerodermia se continúa con el perfil de anticuerpos anti-PM/Scl, Th/To, U3RNP/fibrilarina, NOR90. El patrón de fluorescencia moteado o granular fino denso (AC-2) se debe confirmar su correspondencia con anticuerpos anti-DFS70/LEDGF (*lens epithelium-derived*

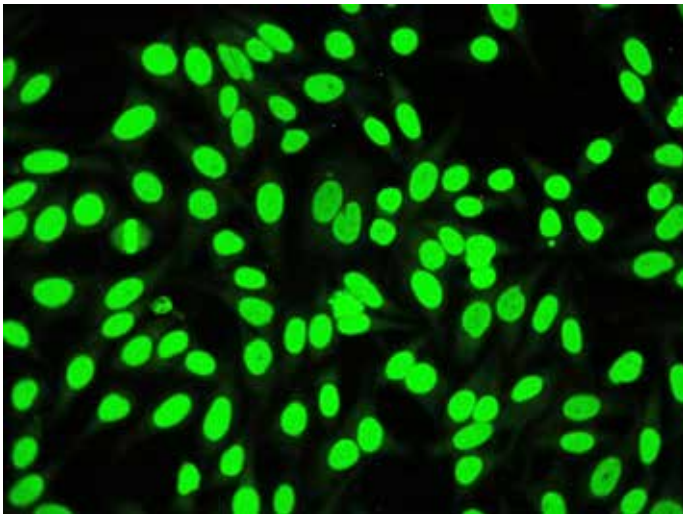


Figura 5. Patrón homogéneo (AC-1)

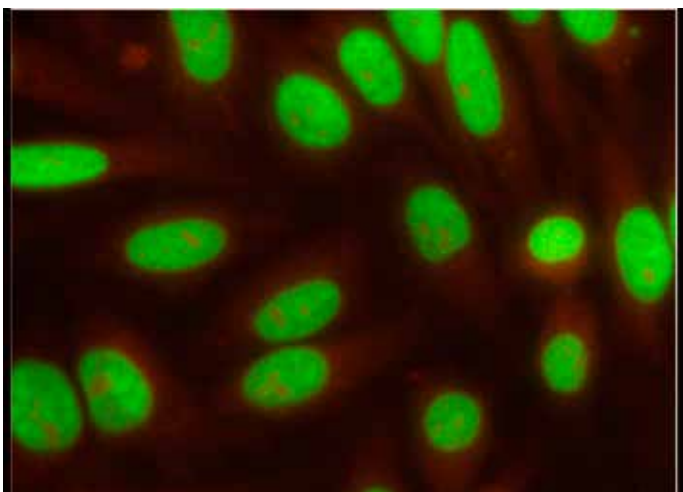


Figura 6. Patrón granular fino (AC-4).

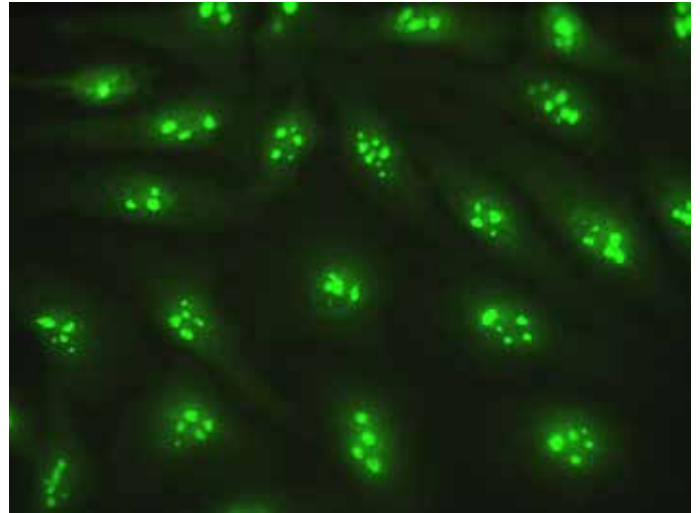


Figura 7. Patrón nucleolar (AC-8)

growth factor) y como se mencionó anteriormente cuando se encuentra en forma aislada estaría indicando muy baja probabilidad de ERAS.

Ciertos patrones citoplasmáticos como el granular fino denso (AC-19) y granular fino (AC-20) pueden indicar la presencia de anticuerpos anti aminoacil-tRNA sintetasas, de tal manera que ante la sospecha de síndrome anti sintetasa, el hallazgo de este patrón debe continuar con la investigación de anticuerpos específicos. Esta imagen también puede presentarse ante la presencia de anticuerpos antirribosomal P o antiproteína de reconocimiento de señal (SRP), entonces dependiendo de las manifestaciones y/o sospecha clínica se elegirá la prueba adecuada para identificar el anticuerpo responsable del patrón observado.

Otros patrones con baja relevancia clínica como el de gránulos nucleares escasos (AC-7) deben ser reportados aunque no se dispone de *test* o pruebas para identificar el antígeno, pero es importante diferenciarlo del patrón de gránulos nucleares múltiples (AC-6) (MND por sus siglas en inglés) (figura 8), ya que tiene relevancia clínica en CBP y dermatomiositis; en este último caso se debe continuar con la búsqueda de anticuerpos anti-MJ/NXP-2 (*nuclear matrix protein2* por su sigla en inglés), prueba no disponible para laboratorios clínicos. Si se observa el antimembrana nuclear granular (AC-12) es relevante en las enfermedades autoinmunes del hígado y debe continuar con la búsqueda de anticuerpos antigp210.

Si bien se ha considerado y consensuado la importancia de informar los patrones citoplasmáticos (6) es limitada la relevancia clínica de alguno de ellos, por ejemplo el citoplasmático fibrilar filamental (AC-16), el fibrilar segmentado (AC-17), el granular polar/tipo Golgi (AC-22) (figura 9) en los que no se sugieren pruebas para seguimiento y no hay *test* disponibles para identificación del anticuerpo específico. Es frecuente observar patrones mixtos o sea dos anticuerpos diferentes

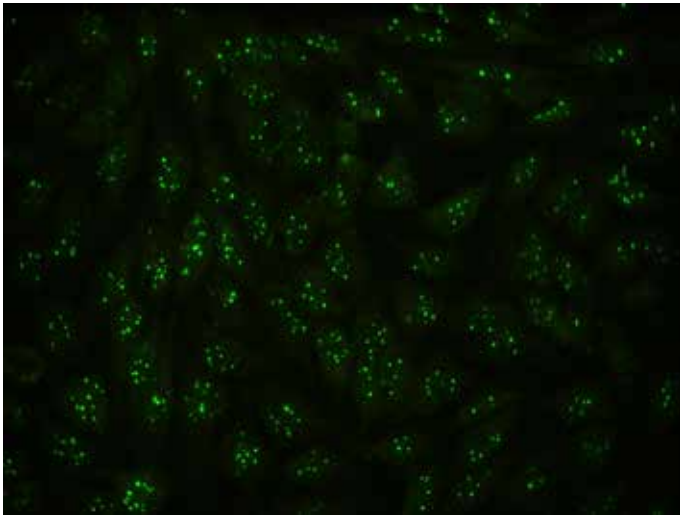


Figura 8. Gránulos nucleares múltiples (AC-6).

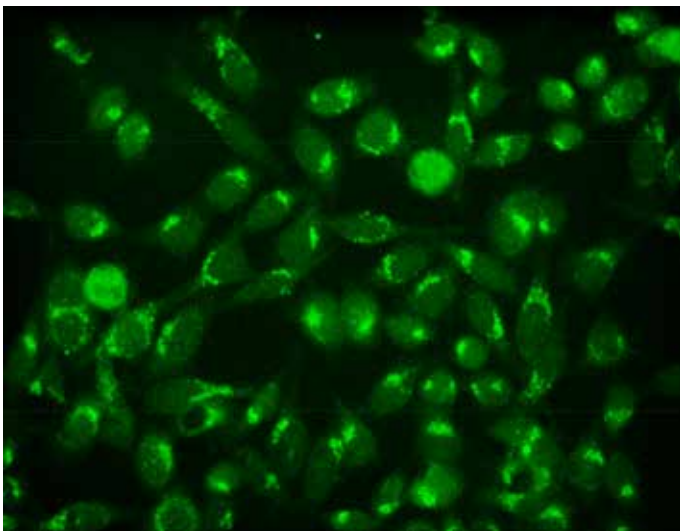


Figura 9. Citoplasmático granular Polar/parecido a aparato de Golgi (AC-22).

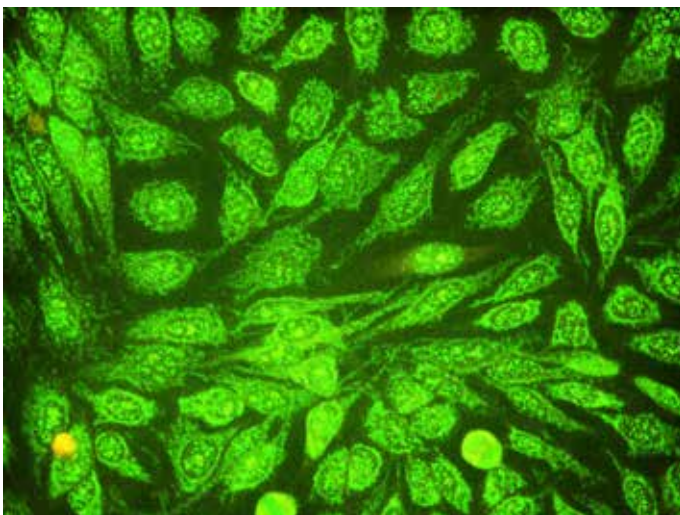


Figura 10. Patrón anticentrómero y antimitocondria/AAM (AC-3 + AC-21).

con distinto patrón de fluorescencia como el anticentrómero y el antimitocondria/AAM (AC-3 + AC-21) (figura 10) o antimitocondria/AAM con patrón de gránulos nucleares múltiples que corresponde a los anticuerpos sp-100 (AC-6 + AC-21) (figura 11), este patrón puede observarse en CBP.

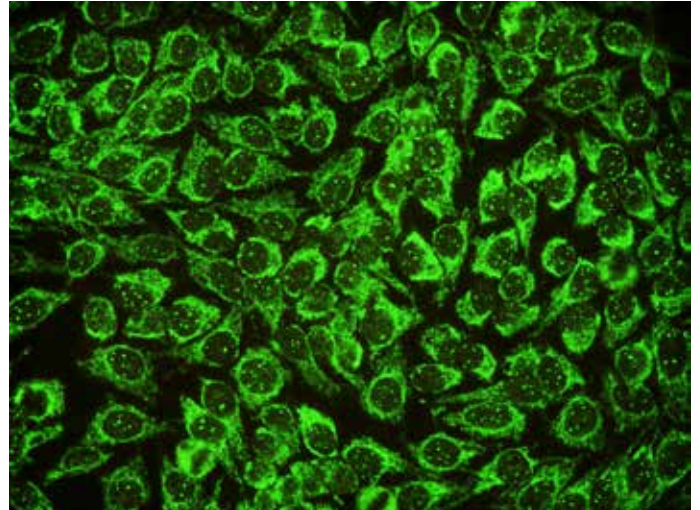


Figura 11. Patrón gránulos nucleares múltiples/sp-100 y antimitocondria/AAM (AC-6 + AC-21).

Finalmente los patrones mitóticos, que deben ser reconocidos por laboratoristas expertos, tienen relevancia clínica limitada. Son poco frecuentes lo que hace difícil determinar su importancia clínica, son necesarios estudios prospectivos y multicéntricos para identificar las asociaciones entre los patrones mitóticos y las manifestaciones clínicas.

Como se indicó en la presente revisión, la prueba de ANA por IFI en células HEp-2 no sólo proporciona resultado positivo o negativo sino que también al informar el título o la intensidad de fluorescencia permite conocer la probabilidad de estar frente a una determinada enfermedad autoinmune. Si bien esta prueba constituye el *gold standard* para la detección de ERAS, hasta el 35 % de individuos controles sanos pueden dar resultado positivo en dilución 1/40, por eso se recomienda que cada laboratorio establezca la dilución de *screening* definiendo un valor de corte en el percentilo 95 % (6).

Recientemente la Liga Europea contra Reumatismo (EULAR por sus siglas en inglés) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) establecieron el uso de ANA como criterio diagnóstico de ingreso, con título $\geq 1:80$ en células HEp-2 o una prueba positiva equivalente al menos una vez (24).

Los médicos que solicitan el *test* de ANA deben estar informados sobre el método que se utiliza (IFI o ensayo en fase sólida) su rango de referencia; y en caso de utilizar IFI se debe conocer si el laboratorio reporta los patrones citoplasmáticos y mitóticos o solamente los patrones nucleares.

Definir la relevancia clínica de los distintos patrones de Inmunofluorescencia puede ser de gran ayuda para el

médico en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades autoinmunes. La asignación del patrón por parte del laboratorio puede ser imprecisa como lo demuestran las encuestas de evaluación externa de calidad. En Argentina se realizan encuestas de evaluación externa de calidad desde el año 2006 a través del Programa de Evaluación Externa de Calidad de la Fundación Bioquímica Argentina; en el mes de agosto de 2008 se realizó el primer *workshop* para informes de ANA. Ante la dificultad proveniente de la falta de estandarización en los informes de resultados, el ICAP comenzó a trabajar para definir la descripción de los patrones de fluorescencia y la normatización de los reportes por parte de los laboratorios desde 2014 en el primer *workshop* realizado en Brasil (26).

A pesar que ICAP cuenta con pocos años de existencia, muchos laboratorios han adherido a informar los resultados de acuerdo a la nomenclatura de ICAP. Pueden ayudar en este objetivo los nuevos microscopios de Inmunofluorescencia computarizados cuyas compañías se han comprometido en seguir los mismos lineamientos. Otra dificultad que debe tenerse en cuenta es que los patrones de fluorescencia pueden diferir con los distintos fabricantes de improntas de células HEp-2 utilizadas, es por ello que en la página <http://www.ANAPatterns.org> hay múltiples fotos con improntas de células HEp-2 que fueron elegidas por votación entre los miembros del directorio de ICAP.

Enfermedades como LES, miopatías inflamatorias autoinmunes, esclerodermia, EMTC y CBP presentan distintos autoanticuerpos que resultan asociados a diferentes patrones de Inmunofluorescencia, es muy importante la comunicación del médico con el laboratorio para poder realizar un informe interpretativo y sugerir las pruebas adecuadas para el seguimiento de los pacientes. Todos los patrones deben ser confirmados por el inmunoensa-

yo antígeno específico para una correcta asociación con la correspondiente enfermedad autoinmune, a excepción del patrón anticentrómero (AC-3) que como se mencionó antes está fuertemente asociado a esclerodermia limitada.

Si bien toda esta información debe ser revisada en el futuro, la armonización en los reportes de HEp-2 ANA y la inclusión de la terminología propuesta por ICAP facilitará la interpretación de los resultados. La información de la relevancia clínica de los patrones de fluorescencia facilitará la solicitud de los *tests* específicos de acuerdo al patrón hallado. El organismo internacional de estandarización de autoanticuerpos (International Autoantibody Standardization -IAS por sus siglas en inglés) continúa trabajando para lograr la trazabilidad de las mediciones a patrones de referencia. Estas iniciativas contribuyen a brindar resultados consistentes para la seguridad del paciente.

CONCLUSIÓN

El valor clínico de los ANA en células HEp-2 IIFA en las enfermedades autoinmunes sistémicas y en las enfermedades hepáticas autoinmunes está fuera de dudas. No sólo se reporta un resultado negativo o positivo sino también el nivel de anticuerpos presentes y el patrón de fluorescencia. Se debe promover el uso del "Consenso Internacional sobre nomenclatura estandarizada de Patrones de células HEp-2" entre los laboratorios y los médicos. Se destaca la necesidad de trabajar en equipo bioquímicos y médicos para la correcta interpretación y selección de las pruebas específicas para cada situación.

Se deben establecer objetivos para armonizar y consensuar guías que compartan criterios clínicos y de laboratorio internacionales.

Tabla 1. Nomenclatura de ICAP de patrones de fluorescencia con el antígeno asociado y la relevancia clínica

Nomenclatura	Patrón de fluorescencia	Antígeno asociado	Relevancia clínica
AC-0	Negativo	No aplica	Ninguna
AC-1	Homogéneo	ADN doble cadena nucleosomal/cromatina	LES-HAI
AC-2	Nuclear granular fino denso	DFS70/LEDGF	Inusual en LES, SS y ED.
AC-3	Centrómero	CENP-A, CENP-B	ED cutánea limitada, CBP
AC-4	Nuclear granular fino	SS-A/Ro, SS-B/La, Mi-2, TIF1, Ku	LES, SS, DM
AC-5	Nuclear granular grueso	U1RNP, Sm, RNA Pol III	EMTC, LES, ED, ED-PM, EITC
AC-6	Gránulos nucleares múltiples	Sp-100, PML/Sp-140, MJ/NXP-2	CBP, ERAS, DM
AC-7	Gránulos nucleares escasos	P80-coilina, supervivencia del complejo de neuronas motoras (SMN)	Valor predictivo positivo bajo para cualquier enfermedad
AC-8	Nucleolar homogéneo	PM/Scl-75, PM/Scl-100, Th/To, B23/nucleofosmina, nucleolina, No55/SC65	ED, ED-PM, otras ERAS
AC-9	Nucleolar grueso	U3 RNP/fibrilarina	ED limitada
AC-10	Nucleolar granular	ARN polimerasa I, h UBF/NOR-90	ED, fenómeno de Raynaud, SS y cáncer
AC-11	Membrana nuclear lisa	Láminas(A, B, C) y LAP-2	ED lineal, SAF, ERAS
AC-12	Membrana nuclear granular	Complejo de proteínas de los poros nucleares. Ej. gp210	CBP, otras enfermedades autoinmunes del hígado, ERAS
AC-13	Nuclear pleomórfico, tipo PCNA	Antígeno nuclear de células proliferativas	LES, ED, MII, AR, HVC
AC-14	Parecido a CENP-F	Proteína del centrómero F	Diversidad de condiciones neoplásicas (mama, pulmón, colon, etc.) e inflamatorias (enfermedad de Crohn, enfermedades autoinmunes del hígado, etc.)
AC-15	Citoplasmático fibrilar lineal	Actina, miosina no muscular	HAI tipo I, Infección HVC crónica, raro en ERAS.
AC-16	Citoplasmático fibrilar filamentar	Citoqueratina, vimentina, tubulina	Varias condiciones, infecciosas e inflamatorias
AC-17	Citoplasmático fibrilar segmentado	α -actina y vinculina	HAI tipo 1, nefritis lúpica
AC-18	Citoplasmático granular discreto	GW182, Su/Ago2	ERAS

Tabla 1. Nomenclatura de ICAP de patrones de fluorescencia con el antígeno asociado y la relevancia clínica (continuación)

Nomenclatura	Patrón de fluorescencia	Antígeno asociado	Relevancia clínica
AC-19	Citoplasmático granular fino denso	PL-7, PL-12, Proteína P ribosomal	MII especialmente en síndrome antisintetasa, PM/DM, LES, LES neuropsiquiátrico
AC-20	Citoplasmático granular fino	Jo-1/ Histidil ARN t sintetasa	MII, síndrome antisintetasa
AC-21	Citoplasmático reticular /AAM	Complejo de la piruvato deshidrogenasa, particularmente la subunidad E2 (PDH-E2)	CBP, raro en ERAS
AC-22	Citoplasmático granular Polar/ parecido a aparato de Golgi	Giantina/macrogolgina, golgin-95/GM130, golgina-160, golgina-97, golgina 245	Presente en pacientes con una variedad de condiciones: incluyendo SS, LES, AR, EMTC, ataxia cerebelar idiopática, raro en la población general
AC-23	Bastones y anillos	Inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa 2	Hallado en algunos pacientes infectados por HVC tras tratamiento con IFN/ ribavirina
AC-24	Centrosoma o centriolos	α -enolasa, γ -enolasa, nineína, Cep-250, Mob1, PCM-1/2, pericentrina	Tiene un valor predictivo bajo para cualquier enfermedad
AC-25	Huso mitótico	Proteína HsEg5 similar a la kinesina del huso	No asociado a una enfermedad definida, puede encontrarse en SS, SLE.
AC-26	Parecido a NuMA	NuMA (aparato mitótico nuclear)	ERAS (SS, LES, EITC, ED limitada, o AR)
AC-27	Puente intercelular	CENP-E, CENP-F, TD60, MSA36, KIF-14, MKLP-1, MPP1/ KIF20B e INCENP	ED limitada y difusa, LES y enfermedades malignas
AC-28	Envoltura cromosómica mitótica	Autoantígeno de cromosomas mitóticos (MCA-1), antígeno de división celular (DCA)	Lupus discoide, leucemia linfocítica crónica, SS y polimialgia reumática.
AC-29	DNA-topoisomerasa I similar a-(topo-I)	DNA-topoisomerasa-I	ED

LES: lupus eritematoso sistémico. HAI: hepatitis autoinmune. SS: síndrome de Sjögren. ED: esclerodermia. CBP: colangitis biliar primaria. DM: dermatomiositis. EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo. PM: polimiositis. EITC: enfermedad indiferenciada del tejido conectivo. ERAS: enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. MII: miopatías inflamatorias idiopáticas. SAF: síndrome antifosfolípido. AR: artritis reumatoidea. HVC: hepatitis por virus. DFS: granular fino denso. LEDGF: factor de crecimiento del epitelio de la lente. CENP: proteínas asociadas a centrómero. TIF: factor de transcripción intermedio. NXP: proteína de la matriz nuclear. H UBF: factor de enlace ascendente humano. NOR: región organizadora de nucléolo. LAP: polipéptido asociado a la lámina.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1420-1422.
2. Coons AH, Kaplan MH. Localization of antigen in tissue cells; improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody. *J Exp Med* 1950; 91: 1-13.
3. Orme ME, Andaluca C, Sjolander S, Bossuyt X. A comparison of a fluorescence enzyme immunoassay versus indirect immunofluorescence for initial screening of connective tissue diseases: Systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2018; 32:521-534.
4. Mahler M, Meroni PL, Bossuyt X and Fritzler M. Current Concepts and Future Directions For the Assessment of Autoantibodies to Cellular Antigens Referred to as Anti- Nuclear Antibodies. *Journal of Immunology Research* 2014; 1-18.
5. Damoiseaux J. Autoantibodies in the grocery shop: does quantity matter? *Immunol Res* 2013; 56:413-419.
6. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallen-Berg et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 17-23.
7. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 879-889.
8. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1601-1611.
9. Abeles A, Abeles M. The Clinical Utility of a Positive Antinuclear Antibody Test Result. *The American Journal of Medicine* 2013; 126: 342-348.
10. Mariz H, Sato E, Barbosa S, et al. Pattern on the Antinuclear Antibody-HEp-2 Test Is a Critical Parameter for discriminating Antinuclear Antibody- Positive Healthy Individuals and Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases *Arthritis & Rheumatism* 2011; 63:191-200.
11. Tozzoli et al. Current state of diagnostic Technologies in the autoimmunology laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2013; 52(1):129-138.
12. Mahler M, Meroni PL, Bossuyt X and Fritzler M. Current Concepts and Future Directions For the Assessment of Autoantibodies to Cellular Antigens Referred to as Anti- Nuclear Antibodies. *Journal of Immunology Research* 2014; 1-18.
13. Michael Mahler, Zoe Betteridge, Chelsea Bentow, Michael Richards, Andrea Seaman, Hector Chinoy and Neil McHugh on behalf of UKMYO-NET. Comparison of Three Immunoassays for the Detection of Myositis Specific Antibodies *Front Immunol*, 2019, 10, Article 848.
14. I.Cavazzana, M.Richards, C.Bentow, A.Seaman, M.Fredi, M.G.Giudizi, B.Palterer, F.Pratesi, P.Migliorini, F.Franceschini, M.Satoh, A.Ceribelli, M.Mahler . Evaluation of a novel particle-based assay for detection of autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies. *Journal of Immunological Methods*. Disponible online 21 August 2019, <https://doi.org/10.1016/j.jim.2019.112661>.
15. Precision Medicine - Role of Autoantibodies in the Prediction and Care of Autoimmune Diseases. Report on the 14th Dresden Symposium on Autoantibodies, September 10-13, 2019. Meroni P L, Borghi M O. ANA detection: real life and EULAR recommendations; 369-371.
16. Damoiseaux J, Agmon-Levin N, Van Blerck , et al. From ANA-screening to antigen-specificity: an ERASI-survey on the daily practice in European countries. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2014; 32:539-546.
17. Chan E, et al. Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014-2015. *Frontiers in Immunology* 2015, 6, Article 412.
18. Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, et al. Report of the first international consensus on standardized Nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014-2015. *Front Immunol* 2015; 6:412.
19. Andrade LEC, Klotz W, Herold M, et al. International consensus on antinuclear antibody patterns: definition of the ac-29 pattern associated with antibodies to DNA topoisomerase I. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 1783-1788.
20. Herold M, Klotz W, Andrade LEC, et al. International consensus on antinuclear antibody patterns: defining negative results and reporting unidentified patterns. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 1799-802.
21. Damoiseaux J et al. International consensus on ANA patterns (ICAP): the bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Autoimmun Highlights* 2016; 7:1.
22. Tonutti E, et al. The ANA-reflex test as a model for improving clinical appropriateness in autoimmune diagnostics. *Autoimmun Highlights* 2016, 7:9.
23. Herold M, Klotz W, Andrade LEC, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Damoiseaux J, Fritzler MJ, von Muhlen CA, Satoh M, Chan EKL. International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns: defining negative results and reporting unidentified patterns. *Clin Chem Lab Med*. 2018; 56:1799-1802.
24. Martin Aringer, Karen Costenbader, David Daikh, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 2019; 71(9):1400-1412.
25. Orlando Gabriel Carballo, Fernanda Beatriz Ingénito, Alejandra Andrea Ginaca , Patricia Carabajal , Marta Alicia Costa, Jeannette Balbarysk.i Primer Consenso Argentino para la Estandarización de la Determinación de Anticuerpos Anti-Nucleares por Inmunofluorescencia Indirecta-HEp-2. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012; 46 (1): 3-13.
26. Edward K. L. Chan, Jan Damoiseaux, Orlando Gabriel Carballo, Karsten Conrad, Wilson de Melo Cruvinel, Paulo Luiz Carvalho Francescantonio, Marvin J. Fritzler, Ignacio Garcia-De La Torre, Manfred Herold, Tsuneyo Mimori, Minoru Satoh, Carlos A. von Mühlen and Luis E. C. Andrade. Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014-2015. *Frontiers in Immunology* 2015, 6, Article 412.

Naturaleza: Revisión.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Dermatomiositis juvenil y del adulto.

Recibido 05/03/2019

Aceptado 08/10/2019

Dermatomiositis juvenil y del adulto: similitudes y diferencias en aspectos clínicos y de laboratorio

*Similarities and differences in clinical features and laboratory
between juvenile and adult onset myositis*

Pablo García Munitis, Alejandra Ábalo.

Consultorio de
Reumatología de Transición.
Hospital El Cruce - Néstor Kirchner.
Florencio Varela.
Prov. de Buenos Aires. Argentina.

Pablo García Munitis
pgarciam9@gmail.com

Alejandra Ábalo
aabalo@intramed.net

Resumen

La dermatomiositis de inicio juvenil y la de inicio en la edad adulta frecuentemente son consideradas entidades superpuestas con características distintas. A pesar de compartir signos patognomónicos de enfermedad, la frecuencia de complicaciones asociadas varía entre ambas. El propósito de esta Revisión es comparar y contrastar las características distintivas entre ambas formas para optimizar su diagnóstico y seguimiento.

Palabras claves: polimiositis, dermatomiositis.

Abstract

Juvenile onset and adult onset dermatomyositis are often considered as overlapping entities with different features. Although sharing the same pathognomonic hallmarks of disease, the frequency of associated features and complications differs between the two groups. The purpose of this Review is to compare and contrast the distinctive features between both and to optimize their diagnosis and follow-up.

Keywords: Polimiositis, Dermatomyositis.

Conflicto de intereses:
Los autores no poseen.

CORRESPONDENCIA:

Pablo García Munitis
Reumatología Pediátrica.
Hospital El Cruce - Néstor Kirchner.
Av. Calchaquí 5401. Florencio Varela.
Prov. de Buenos Aires. Argentina.
Mail: pgarciam9@gmail.com

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo raro y heterogéneo de enfermedades inmunomediadas del músculo esquelético, con compromiso variable de piel y otros órganos que afectan tanto a la población pediátrica como adulta y tienen como características distintivas la debilidad muscular a predominio proximal, la elevación de las enzimas musculares, alteraciones electromiográficas típicas y biopsia muscular anormal. Tanto las de presentación en la niñez o miopatías inflamatorias idiopáticas juveniles (MIIJ) como las miopatías inflamatorias Idiopáticas (MII) del adulto están compuestas por la dermatomiositis juvenil y del adulto (DMJ/DM), la polimiositis juvenil y del adulto (PMJ/PM), la miositis por cuerpos de inclusión (MCI), la miopatía asociada al cáncer, miositis necrotizante inmuno-mediada y los síndromes de superposición (SS) (1,2).

En el presente trabajo nos focalizaremos en la DM y DMJ, describiendo las diferencias y similitudes epidemiológicas, clínicas y serológicas entre estas entidades.

DEFINICIONES

La DMJ es una entidad de origen desconocido, de comienzo en la infancia, que resulta en una inflamación crónica del músculo estriado y la piel. Se caracteriza en la etapa temprana por inflamación perivascular de variada severidad y el desarrollo tardío de calcinosis (3,4).

La DM es una de las MII que comparte con la DMJ la afectación tanto muscular como cutánea, necesarias para su diagnóstico, aunque estas puedan no ocurrir concomitantemente. La afectación muscular característica es la

debilidad muscular proximal y simétrica con escasa o nula afectación de los músculos distales, síntomas sistémicos asociados y posible compromiso de órganos (5).

La DMJ y la DM son consideradas frecuentemente entidades con similitudes y diferencias. A pesar de compartir signos patognomónicos de enfermedad, la frecuencia de complicaciones asociadas varía entre ambas. Esto puede ser explicado por la acción de factores fisiológicos, epigenéticos y ambientales que conducen a diferencias en la patogenia de estas enfermedades (3,6,7).

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

Dermatomiositis juvenil

Los hallazgos clínicos iniciales siguen siendo de suma importancia, ya que el diagnóstico se sigue basando en los criterios de Bohan y Peter (8):

- 1- Debilidad muscular proximal y simétrica.
- 2- Cambios cutáneos característicos (rash en heliotropo en párpados con edema periorbitario; pápulas de Gottron)
- 3- Elevación en 1 o más enzimas musculares. (CPK, LDH, aldolasa, aspartato amino transferasa).
- 4- Cambios característicos de miositis en el electromiograma.
- 5- Biopsia muscular con miositis inflamatoria.

Para el diagnóstico de DMJ es imprescindible la presencia de los hallazgos cutáneos. Es seguro el diagnóstico con 4/5 criterios y probable con 3/5. En la práctica clínica cuando un paciente presenta el exantema característico, debilidad muscular proximal junto al aumento de enzimas musculares, sólo el 56 % de los reumatólogos pediatras realizan un EMG y el 61 % biopsia muscular, reservando estas técnicas cruentas sólo para los casos dudosos lo que sugiere que los criterios necesitarían una revisión (9).

En la actualidad otras técnicas no invasivas, como ecografía, RMN y capilaroscopia, proveen información útil para la evaluación clínica aunque no forman parte de los criterios diagnósticos (10-12).

Dermatomiositis de comienzo en la adultez

La clasificación de las miositis inflamatorias fue motivo de debate por décadas; durante los últimos 40 años varias clasificaciones alternativas fueron propuestas (1,13-21).

Al mismo tiempo que eran publicados los criterios de Bohan y Peter, un nuevo grupo de pacientes eran descritos como miopatías resistentes al tratamiento con corticoides y con características anatomopatológicas distintivas (miositis por cuerpos de inclusión) que generaba una dificultad diagnóstica y de clasificación según estos criterios (21). Por otro lado, a partir del año 1990 se descubrieron un grupo de anticuerpos asociados a miositis (Mi 2, anti-SRP, Jo 1, PL 7,

PL 12), que se relacionaban con determinadas características clínicas distintivas de los distintos pacientes con miositis, lo que generó la necesidad de ampliar los criterios diagnósticos para incluir a estos pacientes que resultaban difíciles de clasificar (22).

En el año 2017 se publicaron las recomendaciones de ACR /EULAR (realizadas por un grupo internacional conformado por reumatólogos, pediatras, neurólogos, dermatólogos y estadísticos) estableciendo un proyecto internacional de criterios de clasificación de la miositis que incluía a los autoanticuerpos específicos (Jo-1) y dos diferentes scores, uno que consideraba la biopsia muscular y el otro no; recomendando realizar biopsia muscular en todos los casos de ser posible y con más importancia en los pacientes que no tienen lesiones cutáneas típicas, resaltando asimismo la importancia de la biopsia cutánea en los pacientes que no tienen manifestaciones musculares. Se generó a su vez un algoritmo que incluye la edad de comienzo de los síntomas y el tipo de músculos afectados como parámetros clínicos mediante el cual nos permite calcular la probabilidad de miositis inflamatoria en un rango de posibilidad que va del 0 al 100%. Para facilitar el uso de esta clasificación se desarrolló un calculador *online* (<http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim>) que da un rango de probabilidad y dependiendo de los datos suministrados, la subclasificación. Este cálculo puede ser utilizado tanto en pacientes adultos como pediátricos; un paciente puede ser considerado como posible portador de una MII cuando la probabilidad que arroja el *score* es mayor al 55 % y con alta verosimilitud cuando supera el 90 % (1) (Tabla 1).

SUBGRUPOS

La frecuencia de subgrupos clínicos de las miopatías inflamatorias varía entre la población adulta y pediátrica.

Tanto las MII como las MIIJ incluyen la DM, la polimiositis (PM), la miositis por cuerpos de inclusión (MCI), la miositis necrotizante inmunomediada (MNIM), los síndromes de superposición con miositis y la miopatía asociada al cáncer.

La mayoría de los niños con miopatía inflamatoria tienen DMJ, mientras que la DM representa menos de la mitad de los casos de miopatías inflamatorias del adulto. Las otras formas clínicas son de presentación casi exclusiva en adultos; podrían existir diferencias en los factores de riesgo genéticos y ambientales entre los niños y los adultos con miositis, aunque las razones no están muy claras. (3,5-7).

Es interesante remarcar que, en los pacientes adultos con enfermedad maligna, existen diferencias en la presentación de miositis asociada a cáncer de acuerdo con la edad, siendo ésta menos frecuente en pacientes por debajo de los 45 años (23). Esto puede explicarse por el aumento del riesgo de cáncer con la edad o por la presencia de diferentes factores desencadenantes de miositis según la

Tabla 1. Criterios de clasificación ACR/EULAR para miopatías inflamatorias en pacientes adultos y pediátricos*

	Sin biopsia	Con biopsia
Edad de comienzo		
18- 40 años	1,3	1,5
Mayor de 40 años	2,1	2,2
Compromiso muscular		
Debilidad simétrica proximal en ms	0,7	0,7
Debilidad simétrica proximal en mi	0,8	0,5
Compromiso de los musc extensores	1,9	1,6
Del cuello más que de los flexores		
Mayor compromiso proximal que distal en piernas	0,9	1,2
Manifestaciones cutáneas		
Eritema heliotropo	3,1	3,2
Pápulas de Gottron	2,1	2,7
Signo de Gottron	3,3	3,7
Otras manifestaciones clínicas		
Disfagia o dismotilidad esofágica	0,7	0,6
Determinaciones de laboratorio anti-JO1	3,9	3,8
Elevación de creatinquinasa o LDH o transaminasas (TGO o TGP)	1,3	1,4
Biopsia con		
Infiltración endomisial de células mononucleares que no invaden las fibras musculares		1,7
Infiltración perimisial y/o perivascular de células mononucleares		1,2
Atrofia perifascicular		1,9
Vacuolas ribeteadas		3,1

MS: miembros superiores. MI: miembros inferiores. *Puede ser utilizada con fines de diagnóstico, si no existiera otra causa que justifique mejor los signos y síntomas. †¿Cómo interpretar el puntaje? MII "Probable": puntaje mayor o igual a "5,5"; o mayor o igual a "6,7" si se incluye la biopsia (probabilidad entre 55 y 90% de tener una MII). MII "Definida": puntaje mayor o igual a "7,5"; o mayor o igual a "8,7" si se incluye la biopsia (probabilidad mayor a 90 % de tener MII). Un calculador a través de la web proporciona la probabilidad de un individuo en particular de padecer una MII (20).

edad. Las diferencias clínicas entre adultos y niños dentro de los distintos subgrupos de anticuerpos pueden reflejar las modificaciones de la respuesta a la enfermedad debidas a diferencias etarias en el sistema inmune y el procesamiento celular. Es posible que las diferencias en el momento de la agresión ambiental sobre el sistema inmune puedan ser significativas con respecto al impacto sobre el músculo en crecimiento rápido de los niños, conduciendo a la expresión de un fenotipo de enfermedad diferente al de la DM.

EPIDEMIOLOGÍA

La DMJ es una enfermedad rara con una incidencia anual en EE. UU. de 3 casos por millón; con edad de aparición entre los 5 y 14 años. Las miositis inflamatorias en la población adulta tienen una incidencia anual de 2,1 a 7,1 casos por millón de habitantes con una edad promedio de aparición entre los 45 y 64 años de edad (3-5).

Se puede observar una predilección de la enfermedad por el sexo femenino en todos los rangos de edad, pero dicha predilección es más marcada antes de la pubertad, ya que la cohorte del NIH mostró un 72,9 % de mujeres entre los pa-

cientes con DMJ comparado con un 56,5 % de mujeres entre los pacientes con DM. La distribución racial es similar (24).

La morbimortalidad es mayor en la DM (5-48 % mortalidad; 80 % con secuelas; 12,5 % discapacidad severa) que en la DMJ (mortalidad menor a 3 %; disminución de la capacidad funcional 40 %; discapacidad severa 6 %) (3,6).

ASPECTOS CLINICOS Y DE LABORATORIO

Afectación muscular

A pesar de que la debilidad en los músculos proximales es característica de la enfermedad a cualquier edad; la debilidad en los músculos distales, las caídas y la atrofia muscular se han identificado más frecuentemente en la DMJ en comparación con la DM (24). En la DM el compromiso distal, así como la falta de respuesta al tratamiento con corticoides, sugieren el diagnóstico de MCI.

Las enzimas marcadoras de daño muscular como la CPK están menos frecuentemente elevadas en la DMJ que en la DM, especialmente en etapas crónicas de enfermedad, por lo cual es importante evaluar también otras enzimas asociadas al daño muscular (LDH, AST, ALT, aldolasa) (25).

La miositis amiopática es rara en niños y usualmente representa una forma menos grave de enfermedad o una debilidad muscular progresiva no reconocida inicialmente (25,26). En la DM generalmente se detecta una elevación de las enzimas musculares (creatinquinasa y aldolasa) aunque en un pequeño porcentaje de pacientes la creatinquinasa puede estar dentro del rango normal.

Piel

Los signos cutáneos de la enfermedad son similares en las formas juvenil y del adulto, pero se sabe que, en la DMJ, el rash puede aparecer en cualquier parte del cuerpo y se asocia más frecuentemente con lesiones ulcerativas en comparación con la DM (25). Los signos y síntomas asociados al síndrome antisintetasa, incluyendo las manos de mecánico, síndrome del túnel carpiano y fenómeno de Raynaud son más comunes en pacientes adultos (24).

Calcinosis

La calcinosis es una complicación común en la DMJ, vista en hasta un 30-40 % de los casos asociada a la presencia de autoanticuerpos anti NXP2 y a una aparición más temprana de la enfermedad (27).

Puede causar una morbilidad considerable y es más común ante la presencia de largos períodos de enfermedad activa y ante una corticoterapia inadecuada (3,28). En cohortes recientes se ha comprobado una menor incidencia y una regresión de la calcinosis cuando el diagnóstico es

rápido y el tratamiento agresivo. La calcinosis es mucho menos frecuente en cohortes de adultos, presentándose en un 10-20% de los casos. Cuando se presenta, tiende a hacerlo más tardíamente en el curso de la enfermedad (27).

Manifestaciones sistémicas y fiebre

Los síntomas sistémicos de enfermedad inflamatoria están presentes en más del 80% de los casos al inicio, aunque no se incluyan dentro de los criterios diagnósticos; puede existir fiebre, irritabilidad, cansancio, pérdida de peso, dolor de cabeza entre otros. Es importante tenerlo en cuenta, ya que no se dan en las miopatías estructurales. La comparación del NIH mostró una frecuencia similar de fiebre entre la enfermedad juvenil y la del adulto. Comparaciones previas habían sugerido quizás una frecuencia mayor de fiebre y manifestaciones sistémicas en la enfermedad de inicio juvenil, pero hay diferencias en la definición de manifestaciones sistémicas entre las cohortes (24).

Afectación pulmonar

La disnea de esfuerzo y la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) son más comunes en la DM que en la DMJ. 22Es una causa importante de mortalidad tanto en las cohortes de DM como en las de DMJ. Es posible que la incidencia de EPI esté subdiagnosticada en la DMJ; los reportes sugieren que la EPI es considerablemente menos frecuente en la DMJ en comparación con la DM, descrita en 7-19% de los casos en niños frente a un 34-46% de los casos en adultos con DM (25,29).

Síndrome de superposición

Tanto la DM como la DMJ pueden manifestarse como síndrome de superposición (SS). Estas asociaciones son similares en población adulta como pediátrica; para considerar el diagnóstico de SS el paciente debe cumplir con los criterios de MII asociado a otra enfermedad del tejido conectivo (ETC). Las principales ETC asociadas a miositis son el lupus, la artritis reumatoidea /artritis idiopática juvenil y la esclerodermia. La asociación con Sjogren es menos frecuente (30).

En la niñez se pueden presentar características de otras enfermedades del tejido conectivo, que varían a medida que el paciente avanza hacia la edad adulta. Por el contrario, Shah encontró que el 50% de los adultos con miositis y SS presentaron lupus eritematoso sistémico (24).

Antígenos leucocitarios humanos y anticuerpos

Las asociaciones específicas entre los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de riesgo y la serología son comunes a todos los rangos etarios y los mismos anticuerpos de la miositis son hallados en la enfermedad juvenil y en la enfermedad del adulto. Esto sugiere que la patogenia subyacente es similar. Los anticuerpos específicos de la miositis ayu-

dan a definir subgrupos clínicos, incluida la probabilidad de predecir complicaciones de la enfermedad. Sin embargo, el fenotipo específico de autoanticuerpos en esta enfermedad varía entre las distintas poblaciones estudiadas y existen diferencias entre la enfermedad juvenil y la del adulto. No está claro si los anticuerpos contribuyen en sí mismos a la patogenia y, si lo hacen, cómo están mediados los efectos etarios, étnicos y ambientales (27).

Existen anticuerpos específicos de miositis y anticuerpos relacionados con miositis que se pueden encontrar en estos pacientes. En los pacientes pediátricos la presencia de anticuerpos específicos se puede observar hasta en el 60 a 70% de los casos.

Anticuerpos específicos de miositis

Anti-Jo1 y otros anticuerpos antisintetasa (anti-PL12, anti-PL7, anti-OJ, anti-EJ, anti-KS, anti-Zo y anti-Ha)

Son los más comunes y mejor descritos específicos de miositis del adulto en poblaciones caucásicas; Jo-1 se presenta en el 20-30% de los pacientes. Son más frecuentes en los pacientes con polimiositis. Este grupo de anticuerpos es raro en la DMJ (<5%), pero cuando está presente se asocia a un fenotipo similar al del síndrome antisintetasa del adulto, con miositis, poliartrosis no erosiva, fenómeno de Raynaud, fiebre, manos mecánicas y neumopatía intersticial (3,27, 31).

Anti-Mi2

Se identifica en el 20% de los pacientes adultos y en el 4-10% de los pacientes con DMJ. Se asocia a una enfermedad muscular más leve, síntomas cutáneos característicos y un buen pronóstico. De acuerdo con los biomarcadores y los estudios de cohorte de DMJ del Reino Unido, los niños con anti-Mi2 presentaban en las biopsias musculares puntajes que reflejaban enfermedad histopatológica más grave, pero tenían mayores probabilidades de estar en remisión sin tratamiento luego de 2 años del diagnóstico (3,27).

Anti-TIF1γ (p155/140)

Está fuertemente asociado al desarrollo de malignidad en la DM. En contraste, los niños y adultos jóvenes que presentan este anticuerpo (23-32%) tienen más compromiso cutáneo, más frecuencia de úlceras cutáneas y edema y tienden a padecer una afectación muscular más grave, pero no muestran la misma asociación con malignidad. La asociación entre este anticuerpo y la presencia de lipodistrofia generalizada también ha sido reportada en la DMJ (3,27,31).

Anti-NPX2 (p140 / MJ)

Es frecuente en la DMJ, hallado en un 20-25% de las cohortes juveniles, pero infrecuente en los adultos (1,6% de los casos). En la DMJ, está asociado a una evolución más grave de la enfermedad, con mayor grado de debilidad muscular, peor estatus funcional, mayor disfagia y hemorragia gastrointestinal, riesgo de calcinosis y actividad persistente. En adultos, la presencia de este anticuerpo está asociada a

un mayor riesgo de malignidad, lo que justificaría en estos pacientes un screening repetido para malignidad (3,27,31).

Anti-MDA5

Es identificado tanto en cohortes de adultos como de niños, pero la prevalencia varía de manera importante según la población estudiada, entre 7-36%; las diferencias en los pacientes con anti-MDA5 positivo son más llamativas entre poblaciones que entre las distintas edades. Fue reconocido inicialmente en pacientes japoneses con fenotipo clínico de DM amioipática y enfermedad pulmonar intersticial. En niños japoneses con DMJ, el anticuerpo anti-MDA5 fue asociado a enfermedad pulmonar progresiva y a una respuesta pobre al tratamiento. El anticuerpo fue posteriormente reconocido en cohortes caucásicas, pero con una frecuencia menor. En cohortes caucásicas de DMJ, MDA5 se asocia a una incidencia mayor de ulceración, artritis y enfermedad pulmonar, aunque a una afectación muscular menos grave (31).

Anti-SRP

Raramente se encuentran en niños (hasta 1%) pero, cuando son identificados, los pacientes tienden a desarrollar un fenotipo similar al de los adultos con miopatía necrotizante autoinmune; presentando debilidad muscular severa y niveles altos persistentes de CPK a pesar del tratamiento agresivo, compromiso cardíaco y respuesta pobre a la corticoterapia. (3,27,31)

Las biopsias musculares de estos pacientes se caracterizan por una necrosis marcada de la miofibra con mínimo o ausente infiltrado inflamatorio.

Anti-HMGCR

se identifican en pacientes con miopatía necrotizante autoinmune y se asocian al uso de estatinas (27). Esta entidad presenta mayor necrosis y escaso infiltrado inflamatorio y tiende a producir mayor grado de atrofia muscular, lo que explicaría su menor respuesta al tratamiento con corticoides. En 2 de cada 3 casos se detectan los anticuerpos anti-SRP y anti-HMGCR; en el resto de los pacientes pueden aparecer otras enfermedades autoinmunes como esclerosis sistémica y LES, síndrome antisintetasa o asociarse a cáncer e infecciones víricas (HIV, HCV).

No han sido identificados en los pacientes con la intolerancia a estatinas asociada a mialgias y elevación de la CK, pareciendo específico de la miopatía necrotizante autoinmune.

Anticuerpos asociados a miositis

Son aquellos que se pueden encontrar en pacientes con miositis y otras enfermedades autoinmunes en forma

sola o en asociación con anticuerpos específicos (pre-dominantemente el Jo 1) y están constituidos por el anti-Ro 52, anti-Ro 60, U1-RNP y Pm/scl y determinan los SS (31).

CONCLUSIONES

Las miopatías inflamatorias juveniles y del adulto tienen múltiples similitudes, pero presentan diferencias significativas en la prevalencia de los síntomas, resultados y comorbilidades a tener en cuenta al momento de la atención en la práctica clínica (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación entre dermatomiositis de inicio juvenil y en la edad adulta.

	DMJ	DM
Incidencia	1,6-4 x millón de niños por año	1,16-19 casos por millón por año
Pico de edad	7 años	30-50 años
Proporción DM/PM	Mayoría DM: < 5% PM	14-28%DM: 29-65% PM
Proporción DM/MII	DM 80-95% de todas las MII	DM 35-50% de todas las MII
MCI	Extremadamente rara	15% de todas las MII
Malignidad	Muy rara (1%)	15-24%
Hallazgos clínicos y de laboratorio		
Superposición con otras ETC	Si	Subgrupos bien definidos
Presentación	Frecuentemente insidiosa	Aguda
Debilidad muscular proximal	85-95%	88 %
Calcinosis	30-40%	10-20%
Lipodistrofia	10-14%	Casos aislados
Ulceración	24%	4%
Fenómeno de Raynaud	< 10%	10-20%
Artritis	Frecuente(1/3 de los casos)	Menos común
Enfermedad pulmonar intersticial	7-19%	35-46%
Complicaciones cardiológicas	Raras	10-20% de los pacientes con complicaciones que causan la muerte
Ac específicos de miositis	65%	80%

DMJ: dermatomiositis juvenil. DM: dermatomiositis; PM: polimiositis; MII: miopatías inflamatorias idiopáticas; MCI: miopatía por cuerpo de inclusión. ETC: enfermedades del tejido conectivo.

El riesgo de complicaciones clínicas importantes como enfermedad maligna, enfermedad pulmonar intersticial y calcinosis difiere marcadamente entre la forma de inicio en la edad adulta y la forma juvenil.

La frecuencia de autoanticuerpos varía entre la enfermedad del adulto y la forma de comienzo juvenil.

El fenotipo clínico asociado a un anticuerpo específico de miositis es similar a ambas formas de presentación.

BIBLIOGRAFIA

- Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1955–64.
- Long-term outcomes in Juvenile Myositis patients.-Tsaltskan V, Aldous A, Serafi S, Yakovleva A, Sami H, Mamyrova G, Targoff IN, Schiffenbauer A, Miller FW, Simmens SJ, Curiel R, Jones OY, Rider LG. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Jun 28.
- Rider L, Lindsley C, Cassidy JT. En: Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, Lindsley CB, eds. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2011. Págs.375-413.
- Modesto C. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la Dermatomiositis Juvenil. *Protocolo diagn ter pediatr*2014;1:91-100.
- Schmidt J. Current classification and Management of Inflammatory Myopathies . *Journal of Neuromuscular Diseases* 2018;5(2):109-129.
- Pachman L, AM. Advances in Juvenile Dermatomyositis: Myositis Specific Antibodies Aid in Understanding Disease Heterogeneity. *J Pediatr*. 2018 Apr; 195: 16–27.
- Wedderburn L, Rider L. Juvenile Dermatomyositis: New Developments in Pathogenesis, Assessment and Treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Oct; 23(5): 665–678.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (two parts). *N. Engl. J. Med*. 292:344–347 1975 403–407.
- Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE. An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology*2006;45:990-993.
- McGræe Gardner-Medwin JM, Irwin G, Johnson K. MRI in juvenile arthritis and juvenile dermatomyositis. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1154:52-83.
- Weber M-A. Ultrasound in the inflammatory myopathies. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1154:159-70.
- Ingegnoli F, Zeni S, Gerloni V, Fantini F. Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls. *ClinExpRheumatol*. 2005;23:905-11.
- Grau J., Milisenda J., Prieto Gonzalez S., O' Callaghan A., Avances en Miopatías Inflamatorias, Universitat de Barcelona ;2017. Págs 15-33.
- Yu-Hui Li, Guo-Chun Wang, Zhan-Guo Li. Exploring Road of Classification Criteria for Idiopathic Inflammatory Myopathy ; *Chin Med J (Engl)*. 2018 (5); 131(23): 2773–2775.
- Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1995;22(4):668–74.
- Targoff IN, Miller FW, Medsger TA Jr, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1997;9(6):527–35.
- Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):626–36.
- Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362(9388):971–82.
- Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2004;14(5):337–45.
- Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):231–49.
- Yunis EJ, Samaha FJ. Inclusion body myositis. *Lab Invest*. 1971;25(3):240–8.
- Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(5):662–73.
- Lu X, Yang H, Shu X et al. Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(4):e94128
- Shah M, Mamyrova G, Targoff IN, Huber AM, Malley JD, Rice MM, et al. The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine*. 2013;92(1):25–41.
- Robinson AB, Reed AM. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:664–675.
- McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM et al (2006). The Juvenile Dermatomyositis National Registry & Repository (UK & Ireland): Clinical characteristics of children recruited within the first 5 years. *Rheumatology (Oxford)*, 45(10):1255–60.
- Tansley S, Wedderburn LR. Comparing and contrasting clinical and serological features of juvenile and adult-onset myositis: implications for pathogenesis and outcomes. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(6):601–607.
- Bellutti Enders F, Bader-Meunier B, Baildam E et al. Consensus based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2016 Enders FB, et al. *Ann Rheum Dis* 2016; doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209247.
- Leclair V, Lundberg I.; New Myositis Classification Criteria – what we have learned Since Bohan and Peter ; *Curr Rheumatol Rep*. 2018; 20 (4) :18.
- Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, Maldonado-Romero V, Larena-Grijalba C, Llorente Cubas I, Tomero E, Barbadillo-Mateos MC, García de la Peña Lefebvre P, Ruiz-Gutiérrez L et al. Overlap myositis, a distinct entity beyond primary inflammatory myositis: A retrospective analysis of a large cohort from the REMICAM registry. *Int J Rheum Dis*. 2019 Aug; 22(8):1393–1401.
- Tansley, S. L. (2016). Antibodies in juvenile-onset myositis. *Current Opinion in Rheumatology* 2016; 28(6): 645–650.

EDITORIAL

- 1.** Autoinmunidad hoy
Comité de Redacción.

SARCOIDOSIS

- 2.** Sarcoidosis
Soledad Retamozo, Pilar Brito-Zerón,
Roberto Pérez-Álvarez, Mario Oscar Achad,
Lucio Pallarés, Eduardo Cuestas,
Manuel Ramos-Casals.

PSORIASIS Y ARTRITIS PSORIÁSICA

- 11.** Actualización en fisiopatología de psoriasis y artritis psoriásica: de la genética a la entesis
John F. Jaramillo Gallego, Luciano F. Lo Giudice,
Nicolás M. Zúcaro, María L. Acosta Felquer,
Javier Rosa.

INMUNOINFECTOLOGÍA

- 17.** Inmunoinfectología
Amadeo S. Esposto.

ESCLERODERMIA

- 25.** Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento de esclerodermia
María J. Molina, Alejandro Nitsche.

ESCLERITIS

- 32.** Escleritis y enfermedades sistémicas. ¿Qué debemos saber?
Juliana Montoya, María S. Ormaechea,
Ariel Schlaen.

ESPONDILOARTRITIS

- 40.** Rol de la ecografía en la evaluación de pacientes con espondiloartritis
Santiago Ruta.

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA

- 45.** Síndrome de activación macrofágica en artritis idiopática juvenil sistémica: caso clínico
Alejandra V. Lampugnani.

PSORIASIS

- 49.** Psoriasis cutánea: diagnóstico y tratamiento
María L. Bollea Garlatti, María L. Galimberti, Luis D. Mazzuocolo.

UVEITIS

- 56.** Uveitis asociada a artritis idiopática juvenil
Juliana Montoya, Milagros Heredia, Andrés Díaz Ricci, María Soledad Ormaechea, Ariel Schlaen.

ARTERITIS DE TAKAYASU

- 65.** Arteritis de Takayasu en niños. Serie de casos
Cristina G. Battagliotti, Ernesto N. Bogado

FIBROMIALGIA

- 69.** Fibromialgia y autoinmunidad
Gustavo G. Nasswetter.

PSORIASIS Y ARTRITIS PSORIÁSICA

- 73.** Artritis psoriásica: avances en el diagnóstico y tratamiento actual
John F. Jaramillo Gallego, Luciano F. Lo Giudice,
Nicolás M. Marín Zúcaro,
María L. Acosta Felquer, Javier E. Rosa, Enrique R. Soriano Guppy.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

- 85.** Interpretación y relevancia clínica de la determinación de anticuerpos antinucleares
Liliana E. D'Agostino, Alfredo S. Arturi.

DERMATOMIOSITIS JUVENIL Y DEL ADULTO

- 94.** Dermatomiositis juvenil y del adulto: similitudes y diferencias en aspectos clínicos y de laboratorio
Pablo García Munitis, Alejandra Ábalo.

ÍNDICE DE TRABAJOS PUBLICADOS

- 100.** Año 2019

AUTOINMUNIDAD

Guía para Autores

NOTA

Autoinmunidad para elaborar esta Guía sigue las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE) en sus *Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas: redacción y edición para publicación biomédica* (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) cuya versión oficial puede hallarse en www.icmje.org. El documento completo traducido al español por la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), puede obtenerse en http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf.

ALCANCES

Autoinmunidad difunde trabajos de investigación científica originales vinculados a los aspectos clínicos, biológicos, epidemiológicos y sociales de las enfermedades autoinmunes.

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

Los manuscritos serán evaluados por dos o más árbitros especialistas en los diferentes campos comprendidos en la publicación. Los aspectos relevantes del procedimiento de arbitraje se ajustan a los estándares internacionales en la materia. En el formulario con el que se acompaña el manuscrito para su revisión, se detallan las principales recomendaciones elaboradas por el ICMJE contenidas en el acápite II.E.2.

AUTORES Y EDITORES

Del análisis efectuado por los evaluadores dependerá la aceptación del trabajo, previas modificaciones o no. Los autores recibirán las sugerencias de los revisores para su incorporación al texto original antes de la revisión de las pruebas de galera. El Comité de Redacción se reserva el derecho de efectuar las correcciones de estilo que estime oportunas. El material aceptado y publicado no podrá ser reproducido bajo ninguna forma sin la expresa autorización del Editor Responsable.

INFORMACIÓN REDUNDANTE O DUPLICADA

El manuscrito estará acompañado por una carta de presentación en la que el autor hará una declaración informando que se trata de un trabajo original no publicado previamente.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Se deben indicar todos los posibles conflictos de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancia. Cuando esta situación no existe debe estar expresamente señalada.

PERMISOS PARA REPRODUCIR MATERIAL PREVIAMENTE PUBLICADO

Los autores deben adjuntar a su presentación, copia escrita del permiso para reproducir material publicado en otro sitio (por ejemplo, ilustraciones) debidamente firmada por el titular de los derechos de autor.

TRABAJOS CONSIDERADOS PARA SU PUBLICACIÓN

El límite de palabras para cada manuscrito se refiere al cuerpo del texto y no incluye los resúmenes en español e inglés (*Abstract*) ni las palabras clave en ambos idiomas, referencias o leyenda de las figuras:

Informes de investigación original

No podrán exceder las 4.000 palabras, con un máximo de 50 referencias y 5 figuras o tablas (total). Resumen estructurado y palabras clave en español e inglés.

Artículos especiales

Son informes científicos que comprenden aspectos filosóficos, éticos o sociales referidos a las profesiones relacionadas con la salud o a las ciencias biomédicas (política económica, bioética, derecho, etc.), no podrán exceder las 2.500 palabras, con un máximo de 40 referencias. Resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

Informes de casos

Contendrán título (en español e inglés, en los que no se indicará el diagnóstico final), autores, resúmenes no estructurados en español e inglés, palabras clave en ambas lenguas. Estarán compuestos por presentación del caso, discusión clínica, justificando la presentación del mismo por infrecuencia, valor etiológico, pronóstico, diagnóstico terapéutico, por la importancia del diagnóstico diferencial. No podrán superar las 2.000 palabras, hasta dos tablas o figuras y no más de 15 referencias.

Artículos de revisión

Deben estar basados en la evidencia de temas relevantes para la práctica médica, con la estructura expositiva que indica la Guía, sin exceder las 3.000 palabras, con un máximo de 40 referencias y 3 figuras o tablas (total). Resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

Carta al editor

Pueden referirse a aclaraciones sobre artículos previamente publicados o notas breves con interés científico, un máximo de 700 palabras y 10 referencias

Comunicaciones concisas

Podrán destacarse resultados preliminares que ameriten su difusión, no superarán las 2.000 palabras, hasta 25 citas bibliográficas y 3 figuras o tablas. Incluirán resumen no estructurado en español e inglés, incluyendo las palabras clave en ambas lenguas.

ESTRUCTURA Y CONTENIDO DE LA PRESENTACIÓN

Todos los manuscritos deben ser remitidos por correo electrónico a la siguiente dirección: autoinmunidad@arkhetypo.com.ar llevando como título el apellido del autor para la correspondencia.

Todas las páginas, desde la presentación, deben estar numeradas en el margen superior derecho, escritas en una tipografía Arial, cuerpo 11, con un interlineado de 1,5 líneas y el texto alineado a la izquierda. Los trabajos que no se encuentre acorde a las especificaciones de estructura y contenido, no serán derivados a la Secretaría de Redacción y serán devueltos para su readecuación:

1. **Carta de presentación:**
 - 1.1 Declaración informando que se trata de un trabajo original no publicado previamente.
 - 1.2 Notificación clara por parte de cada autor acerca de la existencia o no de algún tipo de conflicto de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancia. Cuando esta situación no existe debe indicarse expresamente.
 - 1.3 Declaración informando que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, que ceden los derechos y autorizan su publicación en *Autoinmunidad* y que se han cumplimentado los requerimientos para la autoría acorde a las pautas éticas establecidas en el apartado II.A.1 de los Requisitos de ICMJE: contribución en el estudio, análisis e interpretación de

datos, redacción o revisión crítica del trabajo y aprobación de la versión final a publicarse. Más información sobre la autoría de trabajos y las contribuciones a los mismos se puede encontrar en <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

2. Página titular

- 2.1 Título del artículo, en español e inglés que deberá ser conciso pero informativo (no más de 150 caracteres con espacios).
- 2.2 Título corto con no más de 40 caracteres.
- 2.3 Título del trabajo en inglés.
- 2.4 El tipo o naturaleza del trabajo, área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
- 2.5 Cantidad de palabras que contiene el manuscrito.
- 2.6 Cantidad de figuras y tablas que se acompañan.
- 2.7 El nombre y apellido de cada autor (en ese orden) indicando el primer nombre en forma completa, separando mediante comas a cada uno de los firmantes. Filiación institucional claramente detallada, dirección postal y de correo electrónico de cada autor.
- 2.8 Si fuese el caso, el nombre del o los departamento(s) o institución(es) a los cuales se debe acreditar el trabajo.
- 2.9 Descargo de responsabilidades si los hubiera.
- 2.10 Nombre y apellido del autor responsable de la correspondencia, dirección postal y de correo electrónico.
- 2.11 Fuente(s) de apoyo en forma de financiamiento, equipamiento, medicamentos o todos ellos.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Luego se deben incluir resumen y palabras clave en español e inglés. El texto no será mayor a 250 palabras en el caso de los resúmenes estructurados y los no estructurados no deberán contener más de 150 palabras. Serán redactados en español e inglés (con el título *Abstract*), no debe incluir citas bibliográficas y deben identificarse como tales, entre 5 y 10 palabras clave que puedan ayudar a los referencistas en la indexación cruzada del artículo, tanto en español como en inglés (*key words*). Serán empleados los términos de la lista de los Encabezamientos de Temas Médicos (Medical Subject Headings, MeSH) que puede ser consultada en el sitio <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Si no hay aún términos MeSH disponibles para las expresiones de reciente introducción, se pueden emplear palabras actuales. Mayor información puede encontrarse en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.

Los resúmenes estructurados estarán compuestos por los siguientes elementos:

Introducción: brevemente, antecedentes que llevaron a efectuar el trabajo, tratando de situar al mismo dentro del contexto actual del tema e indicando el propósito fundamental.

Material y Métodos: explicación de los procedimientos utilizados, el diseño del estudio, los criterios de valoración de las pruebas diagnósticas y la dirección temporal (retrospectivo o prospectivo).

Resultados: relato de cifras sin interpretación y su valoración estadística. Los resultados deben tener conexión con los objetivos.

Discusión: se mencionarán las principales conclusiones que se sustentan directamente en los datos junto con su aplicabilidad clínica. Habrá que otorgar el mismo énfasis a los hallazgos positivos y a los negativos. No repita datos u otro material presentado en la "Introducción" o en "Resultados".

ARTÍCULOS ORIGINALES: SECCIONES QUE DEBE CONTENER EL MANUSCRITO

Introducción: detallando el problema o pregunta que genera la investigación, el estado del arte sobre el tema y los objetivos al fin del ítem.

Material y métodos: ampliar lo vertido en el resumen. Incorporar definiciones y operación con variables. Debe dar una idea de clara de cómo se llevó adelante el estudio. Indicar si se solicitó consentimiento informado y si se sometió a la aprobación del comité de ética.

Resultados: se presentarán en una secuencia lógica, en formato de texto pudiéndose incorporar tablas y figuras. Limitar el número de tablas y figuras a las estrictamente necesarias para ilustrar el tema del artículo. No deben repetirse en el cuerpo del texto los datos incluidos en las tablas o las figuras o viceversa.

Discusión: destaque los aspectos nuevos o importantes del estudio y las conclusiones que se derivan de él. No repita datos u otro material presentado en la "Introducción" o en "Resultados".

Indicar las implicancias de los hallazgos y sus limitaciones, incluidas las consecuencias para futuras investigaciones. Relacione las observaciones con otros estudios relevantes.

Reconocimientos: especificar con uno o más enunciados aquellas contribuciones que requieran un reconocimiento, pero que no justifiquen la autoría; b) el reconocimiento por las asistencias técnicas; c) los reconocimientos por el apoyo material y financiero, que deben especificar la naturaleza del apoyo, y d) las relaciones que puedan plantear un conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se deben numerar consecutivamente en el mismo orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto, identificándolas mediante llamadas con números arábigos entre paréntesis. No serán aceptadas aquellas indicaciones mediante la forma de notas al pie o al final utilizando inserción de superíndices.

Utilice el estilo editorial de los ejemplos que siguen más abajo, basados en los formatos establecidos por el ICMJE. Los nombres de las revistas se deben abreviar de acuerdo con el estilo editorial utilizado en Index Medicus - abbreviations of journal titles: <http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>

Ejemplo 1 (revista): Relacione como máximo los 5 primeros autores seguidos por *et al.* Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof of concept study. *Lancet Neurol* 2012;11:150-156.

Ejemplo 2 (libro):

Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p.3145-3161.

Ejemplo 4 (abstract):

Mosier D, Picchio G, Sabbe R, Lederman M, Offord R. Host and Viral Factors Influence CCR5 Receptor Blockade. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. San Francisco. January 30-February 2, 2000 [abstract 497].

Ejemplo 5 (cita de internet):

Schur PH, Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. [Monografía en Internet]. UpToDate. Oct 2012; última actualización 7 mayo 2012. Disponible en <http://www.uptodate.com>

Mayor información sobre muestras de referencias puede consultarse en español en el Apéndice de la traducción efectuada por la UAB, mencionada al comienzo de esta Guía.

TABLAS O CUADROS

Las tablas se acompañan en hoja separada, numeradas consecutivamente por el orden de aparición de las menciones en el cuerpo del texto y con un breve título a cada una. Encabece cada columna con un texto breve o abreviado. Ubique todo el material explicativo en notas al pie y no en su encabezado. Explique en las notas al pie todas las abreviaturas no estandarizadas que se empleen en cada uno. Utilice los símbolos siguientes, y en este mismo orden, como llamadas para las notas al pie del cuadro: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, etc. No se utilizan líneas horizontales ni verticales internas. Si alguno de los datos proviene de otra fuente, debe indicarse el permiso obtenido y el origen claramente mencionado.

ILUSTRACIONES (FIGURAS)

Deben ser presentadas como archivo adjunto y no insertadas o colocadas en el cuerpo de texto (en cuyo caso no serán aceptadas), en el orden en que aparecen en el texto, por ejemplo (Figura 1). El archivo deberá tener formato profesional *.tif, *.eps o *.jpg en alta resolución. No utilice fondos oscuros que perjudican la calidad de lectura de la información (no serán aceptadas). Los titulares y las explicaciones detalladas forman parte de las leyendas de las figuras y no de las ilustraciones mismas. Indique las leyendas a dos espacios y en página aparte, con los números arábigos correspondientes al número de cada ilustración. Cuando se empleen símbolos, para identificar partes dentro de la ilustración, explique cada uno con claridad en la leyenda. Si alguna de las ilustraciones proviene de otra fuente, debe acompañarse el permiso obtenido y el origen claramente mencionado. En el caso que se incluyan gráficos no diferencie las distintas variables mediante colores (no serán aceptados) sino en escala de grises.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Utilice sólo abreviaturas estándar. No las indique en los títulos ni en el Resumen. El término completo representado por la abreviatura debe precederla cuando la misma se utiliza por primera vez en el cuerpo del texto, a menos de que se trate de una unidad estándar de medida.

PARTICIPACIÓN DE PACIENTES EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Los Requisitos de la ICMJE mencionados al comienzo de estas Guías, en su Capítulo II *Consideraciones éticas en la realización y en la comunicación de una investigación*, punto II.E.1. y II.F. establece las pautas que rigen la participación de pacientes en estudios clínicos. Por su parte la Asociación Médica Mundial (AMM) determina los parámetros a tomar en consideración según los *Principios éticos para las investigaciones éticas en seres humanos* (<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>) conocida también como Declaración de Helsinki de 1964 cuya última actualización fue realizada en 2015. A su vez, cuando se informa de experimentos en animales, los autores deben indicar si se siguieron las guías institucionales y nacionales para el cuidado y uso de los animales de laboratorio.

ESTILO DE REDACCIÓN

Se debe tomar en consideración la necesidad de respetar las normas ortográficas y ortotipográficas de la nueva Ortografía de la lengua española (2010). Se puede consultar dichos aspectos aplicados a publicaciones biomédicas en <http://www.tremedica.org/panacea/IndiceGeneral/n37-tribuna-MJAguilarRuiz.pdf>. En particular se indica que el estilo de la publicación en las expresiones numéricas, es separar la parte entera de la parte decimal con una coma (0,001) y con un punto los miles (12.345,67) excepto el año calendario (2017).

LISTADO DE CONTROL

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

1. Carta de Presentación.
2. Página titular compuesta por los siguientes elementos:
 - 2.1. Título del artículo que no deberá exceder los 150 caracteres con espacios. No incluir abreviaturas. Título corto con no más de 40 caracteres.
 - 2.2. Título del manuscrito en inglés.
 - 2.3. Tipo o naturaleza del trabajo: informe original, comunicación concisa, artículo especial, revisión crítica, compilación estadística, informe de casos, correspondencia, editorial.
 - 2.4. Área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
 - 2.5. Cantidad de palabras que contiene.
 - 2.6. Cantidad de figuras y tablas que se acompañan. Verifique que todas estén citadas en el texto.
 - 2.7. El nombre y apellido de cada autor (en ese orden) indicando el primer nombre en forma completa.
 - 2.8. Identificación clara de la filiación institucional de cada autor, correo electrónico y dirección postal.
 - 2.9. Datos del autor responsable de la correspondencia (nombre, dirección, teléfono y correo electrónico).
3. Resumen del artículo que refleje fielmente el contenido del manuscrito. Su extensión no deberá superar las 250 palabras (estructurados) o 150 palabras (no estructurados), encabezado por entre 5 y 10 palabras clave. No cite referencias, tablas o figuras.
4. Resumen (*Abstract*) y palabras clave en inglés (*Key words*).
5. Autorización de los titulares de los derechos para reproducir material previamente publicado, como por ejemplo ilustraciones.
6. No utilice mayúsculas en los títulos y subtítulos, en las denominaciones de los fármacos y las enfermedades (excepto que se trate de nombre propio).
7. Agradecimientos.
8. Referencias en el estilo descripto en las presente Guía controlando que las mismas estén incluidas en el texto en el orden adecuado.
9. Tablas indicadas en orden numérico, empleando caracteres arábigos. Se acompañan en hojas separadas con sus respectivas leyendas.
10. Las figuras adjuntas al manuscrito, deben suministrarse en formato *.pdf, *.tif, *.ai, *.eps, *.psd. o *.jpg en alta resolución, de acuerdo a las instrucciones. De igual forma los epígrafes indicados en números arábigos según su orden de aparición en el texto, también en hoja separada. Ni el número ni las leyendas forman parte de la figura.

AUTOINMUNIDAD