

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 7 – Número 21 – Abril 2022

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Javier E. Rosa

PROSECRETARIO DE REDACCIÓN

Luciano Lo Giúdice

EDITORES DE ÁREA

Gabriel Aguilar
Paula Alba
Estrella Asayag
Cristina Battagliotti
Verónica Bellomio
Carlos M. Boccia
Jorge Correale
Entique Díaz Canton
Gabriel Magariños
Alejandro Nitsche
Carlos Perandones
Daniel Piñeiro
Ariel Schlaen

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

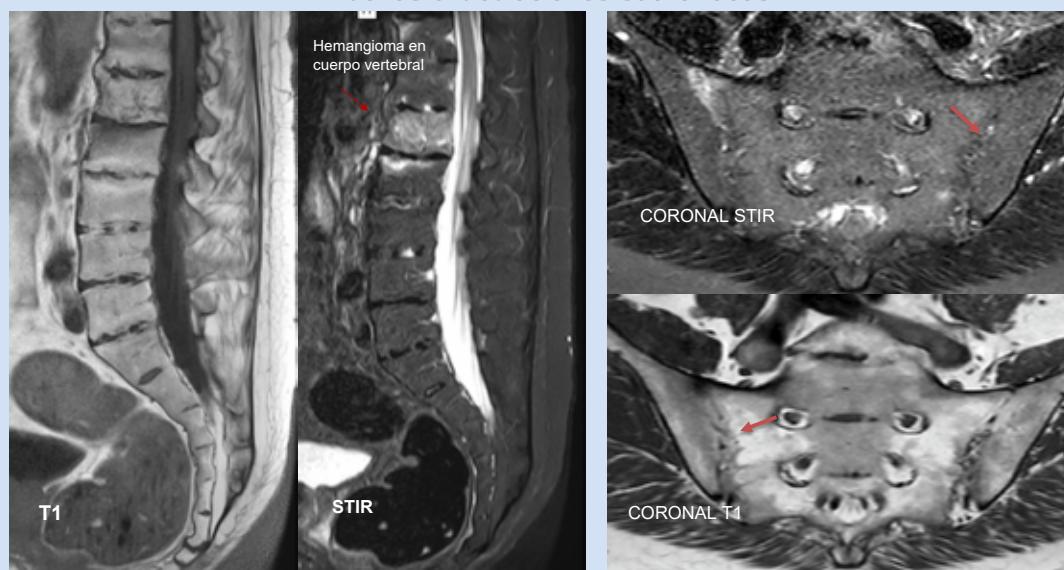
Alberto Allievi
Antonio Catalán Pellet
Gustavo Citera
Horacio di Fonzo
Kumiko Eiguchi
Ricardo Galimberti
José A. Maldonado Cocco
Pablo Mannucci Walter
Marcelo Melero
Carlos Mosca
Gustavo Nasswetter
Domingo Palmero
Juan E. Perea
Eduardo A. Rodríguez
Enrique R. Soriano

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado



Modificaciones estructurales crónicas de EspA en columna lumbar y anquilosis de las articulaciones sacroilíacas



Sindesmofitos, puentes óseos entre los cuerpos vertebrales, metaplasia grasa, modificaciones inflamatorias con anquilosis de las articulaciones interapofisarias y osificación de ligamentos paravertebrales y paraespinales

Anquilosis de las articulaciones sacroilíacas (flechas rojas)

- Avances en la detección de anticuerpos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos
- Nefropatía lúpica. Algunos aspectos para analizar
- Lumbalgia crónica: ¿enfermedad degenerativa o inflamatoria? Hallazgos en resonancia magnética
- Inmunodeficiencia común variable: criterios diagnósticos, presentación clínica y tratamiento



<https://autoinmunidad.wixsite.com/website>

AUTOINMUNIDAD

Índice

ISSN: 2545-6032 - Buenos Aires – Volumen 7 – Número 21 – Abril 2022

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

1. Avances en la detección de anticuerpos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos
Advances in antibodies detection to nuclear and cytoplasmic antigens
Liliana E. D'Agostino.

NEFROPATÍA LÚPICA

8. Nefropatía lúpica. Algunos aspectos para analizar
Lupus nephropathy. Some aspects to analyze
Mercedes García, Ricardo Skare, Lucila García.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA VS. DEGENERATIVA DE LA COLUMNA LUMBAR

14. Lumbalgia crónica: ¿enfermedad degenerativa o inflamatoria?
Hallazgos en resonancia magnética
Chronic low back pain: degenerative or inflammatory disease?
Magnetic resonance imaging findings
Marina Montero, Nual Maria Hatamleh, Gabriel Aguilar.

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

22. Inmunodeficiencia común variable: criterios diagnósticos, presentación clínica y tratamiento
Common variable immunodeficiency: diagnostic criteria, clinical presentation and treatment
Diana I. Liberatore.

Comité de Redacción

Directores

Alfredo S. Arturi

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

Juan J. Scali

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

Secretario de Redacción

Javier E. Rosa

Médico de Planta y Jefe de la Sección Reumatología,
Servicio de Clínica Médica. Médico Sección Diagnós-
tico por Imágenes, Ecografía Músculo-esquelética
en Enfermedades Reumáticas.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad
Argentina de Reumatología (SAR) y del
Comité Científico.

Prosecretario de Redacción

Luciano Lo Giúdice

Médico Asociado del Servicio de Clínica Médica,
Sección Reumatología.
Hospital Italiano de Buenos Aires

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Secretario de Edición

Tiago G. Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Editores de Área y Secretarías de Redacción

ALERGIA E INMUNOPATOLOGÍA

Estrella Asayag

Especialista en Alergia e Inmunología.
Jefa a Cargo Servicio de Alergia.
Hospital Churrucua Visca.
Ex Presidente de la Sociedad Argentina
de Alergia e Inmunopatología.
Directora Curso de Especialistas Alergia
e Inmunopatología S.A.A. e I.

Secretaría de Redacción

Ilse Behrends

Especialista en Pediatría, Alergia e
Inmunología. Médica de Planta Servicio
de Alergia Hospital Churrucua-Visca.
Secretaría del Curso Superior de Alergia
e Inmunopatología S.A.A. e I.

Lilian Psathakis

Especialista en Clínica Médica y Alergia
e Inmunología. Médica de Planta
Servicio de Alergia.
Hospital Churrucua Visca.
Ex Presidente de la
Sociedad Argentina de
Alergia e Inmunopatología.

CARDIOLOGÍA

Daniel Piñeiro – 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
Buenos Aires

DERMATOLOGÍA

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.

Geraldina Rodríguez Rivello

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

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Gabriel Aguilar – Editor

Médico Especialista
en Diagnóstico por Imágenes
Jefe del Área de Imágenes Musculo-
esqueléticas. Centro Rossi. Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Fernanda Caillava

Médica Especialista en Diagnóstico
por Imágenes.
Subespecialista en Imágenes
Musculo-esqueléticas.
Médica Staff del Área de
Imágenes Musculo-esqueléticas.
Centro Rossi. Buenos Aires. Argentina

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Paula Alba – Editora

Médica especialista en Medicina Inter-
na y Reumatología. Jefa de Servicio de
Reumatología. Hospital Córdoba. Prof.
Asociada de Reumatología. Cátedra de
Semiología, FCM, UNC. Córdoba

Secretaría de Redacción

Carla Maldini

Médica especialista en Reumatología.
Hospital Córdoba. Instituto Modelo de
Cardiología, Córdoba.

Cristina Battagliotti – Editora

Médica Reumatóloga. J
Jefa de Reumatología
Hospital de Niños "Dr. Orlando Alassia"
Santa Fe.

Secretaría de Redacción

Rosana Quintana

Centro Regional de Enfermedades
Autoinmunes y Reumáticas. Grupo
Oroño(GO-CREAR). Rosario

Ana Laura Tolín

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

Verónica I. Bellomio – Editora

Jefa del Servicio de Reumatología
Directora de Residencia de
Reumatología. Presidente del Comité
Científico de la SAR
Hospital Agel C. Padilla
San Miguel de Tucumán. Tucumán.

Secretaría de Redacción

Ana Lucía Barbaglia

Médica Reumatóloga de Planta.
Servicio de Reumatología.
Instructora de la Residencia
de Reumatología
Hospital Agel C. Padilla
Docente de la Facultad de Medicina
de la UNT. San Miguel de Tucumán.

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.

Maria Josefina Molina

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

Carlos E. Perandones – Editor

Doctor en Medicina. Universidad de
Buenos Aires. Fellow del American
College of Physician (FACP).
Jefe de Reumatología FLENI
Jefe de Reumatología. Fundación Favaloro

Secretaría de Redacción

Sabrina Valeria Porta

Médica Especialista en
Clínica Médica y Reumatología
Servicio de Reumatología
y Colagenopatías.
H.G.A. Dr. José M. Ramos Mejía
Consultorio Reumatología-Obstetricia
Hospital Materno Infantil Ramón Sarda

NEUROINMUNOLOGÍA

Jorge Correale – Editor

Médico Neurólogo.
Jefe de Neuroinmunología y
Enfermedades Desmielinizantes. Fleni.
Fellow Instituto Karolinska Estocolmo.
Fellow Universidad del Sur de Califor-
nia, Los Angeles, USA. Vicepresidente
del Comité Médico y Científico Federa-
ción Mundial de Esclerosis Múltiple.
Miembro del Comité Internacional de
Ensayos Clínicos en
Esclerosis Múltiple.

NEUMONOLOGÍA

Carlos M. Boccia – Editor

Especialista Universitario
en Neumonología.
Ex-subdirector de la Carrera de Médi-
cos 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 Tisiopneumología 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 Especialis-
ta en Alergia e Inmunología. AAIBA
Ministerio de Salud de la Nación.
Secretario General de Asociación de
Buenos Aires (AAIBA).

OFTALMOLOGÍA

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.

ONCOLOGÍA

Enrique Díaz Canton – Editor

Especialista en Oncología.
Profesor Titular de
Inteligencia Artificial
y Ciencia de Datos en Medicina.
Profesor Asociado de Medicina
y Oncología.
Instituto Universitario CEMIC.
Oncología Clínica FUNDALEU.

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. Coordinador Área Inmunología Hospital Alemán. Médico de Planta Clínica Médica H.G.A. Juan A. Fernández. Director Médico Centro Médico Aprillus. Presidente Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología. Co-Director Curso Especialistas 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

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

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

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

Emilio Buschiazzo. *Médico de Planta Reumatología. Hospital Señor 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. Hospital Municipal Rubén Miravalles. Lincoln.*

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

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

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

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

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

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

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

Paula Girard Bosch. *Médica Reumatóloga. Instituto Médico Platense.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité Asesor Científico Internacional

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Propietario: Guillermo Prado. Bahía Blanca 1456 - "2". 1407 CABA. República Argentina. Tel: +54 9 11 3172-2500. autoinmunidad@arkhetypo.com.ar.

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 Comité de Redacción ni del Propietario. Ni el Comité de Redacción 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:

Recibido 21/02/2022

Aceptado 25/03/2022

Avances en la detección de anticuerpos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos

Advances in antibodies detection to nuclear and cytoplasmic antigens

Liliana E. D'Agostino

Bioquímica especialista en Inmunología.
Magister en Biología Molecular.
Laboratorio D'Agostino-Bruno,
Departamento de Inmunología
Av. 13 N° 215. 1900 La Plata.
Prov. de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas tienen como distintivo la presencia de autoanticuerpos, muchos de ellos han demostrado ser marcadores útiles en el diagnóstico, diagnóstico diferencial, asociación con manifestaciones clínicas, pronóstico y evaluación de tratamiento de las mismas. En esta revisión se presentan las pruebas de segundo nivel que se aplican a continuación de la prueba de inmunofluorescencia para anticuerpos antinucleares y citoplasmáticos y la detección de anticuerpos específicos dirigidos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos, conocidos como anti-antígenos nucleares extraíbles.

Palabras claves: anticuerpos antinucleares, autoanticuerpos, antígenos nucleares extraíbles, Inmunofluorescencia indirecta.

Abstract

The Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases have as distinctive the presence of autoantibodies, many of them have been shown to be useful markers in the diagnosis, differential diagnosis, association with clinical manifestations, prognosis and evaluation of their treatment. This review presents the second level tests that are applied following the immunofluorescence test for antinuclear and cytoplasmic antibodies and the detection of specific antibodies directed against nuclear and cytoplasmic antigens, known as anti-extractable nuclear antigen.

Keywords: Antinuclear antibodies, autoantibodies, extractable nuclear antigens, Indirect immunofluorescence.

Conflicto de intereses :
La autora no posee conflicto
de intereses

CORRESPONDENCIA:

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



INTRODUCCION

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) tienen como distintivo la presencia de autoanticuerpos, muchos de ellos han demostrado ser marcadores útiles en el diagnóstico, diagnóstico diferencial, asociación con manifestaciones clínicas, pronóstico y evaluación de tratamiento de las mismas.

La detección de anticuerpos antinucleares (ANA por su abreviatura en inglés) en células Hep-2 es la prueba más ampliamente utilizada como screening para el diagnóstico de ERAS y es uno de los criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico (LES) recomendado por American College of Rheumatology (ACR) (1), posteriormente confirmado por la comisión de European Autoimmunity Standardization Initiative (EASI) y de la International Union of Immunological Societies/World Health Organization/Arthritis Foundation/Center for Disease Control and Prevention (2). La inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células Hep-2 es considerada como el procedimiento de referencia, ya que los métodos en fase sólida no logran reemplazar los ANA-IFI al no contener todos los autoantígenos presentes en las células Hep-2. Sin embargo, la prueba ANA-IFI tiene baja especificidad y pueden pasar por alto la presencia de ciertos autoanticuerpos que constituyen marcadores diagnósticos y distintivos de algunas ERAS. En la práctica clínica, la búsqueda de anticuerpos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos (ANA) es seguida por la detección de anticuerpos específicos dirigidos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos, conocidos como anti-ENA (extractable nuclear antigen) (3).

Si bien la presente revisión abarca especialmente los anticuerpos involucrados en enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, la detección de anticuerpos antinucleares (ANA) constituye un marcador útil para un amplio espectro de enfermedades autoinmunes como por ejemplo en la clasificación y diagnóstico diferencial en la hepatitis autoinmunes.

UTILIDAD Y CONVENIENCIA DEL USO APROPIADO DE LA PRUEBA DE AUTOANTICUERPOS EN LAS ENFERMEDADES REUMATICAS AUTOINMUNES SISTEMICAS

En los últimos 25 años el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes atraviesa una evolución constante tanto en el conocimiento clínico como en las bases patofisiológicas, este avance es acompañado por nuevos desarrollos en tecnología diagnóstica y terapéutica. La creciente demanda de la prueba de ANA permitió el avance en métodos inmunológicos en fase sólida, conocidos como ensayos en fase sólida (SPA por sus siglas en inglés).

Se utilizan métodos de tamizaje como el de enfermedades del tejido conectivo (CDT *screen* por sus siglas en inglés), que incluyen una mezcla de 15-16 antígenos nativos o recombinantes entre los más frecuentemente autoanticuerpos hallados en las ERAS, que detectan un mayor número de anticuerpos que los clásicos anti-ENA que pueden realizarse mediante quimioluminiscencia (CLIA) o ensayos fluoroenzimoinmunoenzimáticos (FEIA).

Los métodos utilizados para la identificación específica del anticuerpo involucrado varían entre el enzimoimmunoanálisis (EIA), inmunoensayo con perlas láser direccionables (ALBIA por sus siglas en inglés), inmunoblot lineal, inmunoensayo Dot-blot, tecnología multianálisis basada en partículas (PMAT por sus siglas en inglés) los que se utilizan secuencialmente como prueba refleja cuando la prueba de ANA-IFI es positiva, o cuando la prueba ANA-IFI es negativa pero la sospecha clínica es elevada para el diagnóstico de LES, síndrome de Sjögren (SjS), o miositis inflamatoria autoinmune(4,5,6,7,8).

Si bien el método IFI es muy sensible, carece de sensibilidad para la detección de ciertos anticuerpos (anti-Ro52, anti-Ro60, anti-Ribosomal P, anti-Jo-1) que juegan un rol importante en el diagnóstico y clasificación de algunas ERAS (SjS, LES, miositis inflamatoria autoinmune). En un estudio multicéntrico realizado por Nicola Bizarro y cols. demostraron que la asociación de una prueba de *screening* (CDT *screen*) con ANA-IFI aumenta la sensibilidad clínica del 89 % al 95 % y la especificidad clínica del 65 % al 98 % y encontraron una reducción del costo global en el diagnóstico inmunoserológico de ERAS de alrededor del 22 % (9). La incorporación de estas metodologías en el laboratorio de autoinmunidad demuestra ser cada día más relevante; si se considera analizar resultados de pacientes con ERAS, el ANA-IFI es un método de alta sensibilidad para LES, esclerosis sistémica (ES) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), sin embargo los métodos basados en fase sólida, como los mencionados anteriormente, resultan más precisos para pacientes con SjS y miositis inflamatoria autoinmune, debido a las dificultades conocidas para detectar por ANA-IFI los anticuerpos anti- Ro (Ro52 y Ro60), anti-Jo-1 y anti -PM/Scl que son el sello distintivo de SjS, polimiositis, y síndrome de solapamiento polimiositis/dermatomiositis respectivamente.

Es muy interesante considerar los anticuerpos anti-SSA/Ro, los que se encuentran más comúnmente hallados entre los antiantígenos nucleares extraíbles (anti-ENA). Históricamente las proteínas Ro52 y Ro60 designadas como SS-A se creía que formaban parte del mismo complejo molecular. Sin embargo, hace pocos años se ha descubierto que ambas proteínas son codificadas por diferentes genes, tienen distinta localización celular y distinta función, los dirigidos contra Ro52 y Ro60 tienen diferentes asociaciones clínicas. No se recomienda continuar usando el término SSA, se debe referir como Ro52/TRIM 21 (pertenece a la familia de las proteínas conocidas como "*tripartite motif*") y Ro 60 cuyos

autoanticuerpos deben detectarse separadamente en dos ensayos diferentes. Ambos, anti-Ro60 y anti-Ro52/TRIM21 están relacionados en LES y SjS, sin embargo en miositis y en ES los anticuerpos anti-Ro52 aislados pueden ser un indicador de la enfermedad, que si bien no es un marcador específico, es útil como ayuda en el diagnóstico de estas dos condiciones. En pacientes con miositis se observó una estrecha correlación con la presencia de anticuerpos anti-Jo-1 y anti-Ro52/TRIM21 (10).

En ES la detección aislada de anti-Ro52/TRIM21 es un factor de riesgo para enfermedad intersticial pulmonar (EIP), como lo indican numerosos estudios; estos pacientes presentan una tasa menor de sobrevida (11).

Muchos estudios describen la importancia de la detección en forma separada de estos autoanticuerpos, encontrándose en el estudio de Aurora Menéndez y cols la asociación de la presencia de ambos anticuerpos anti-Ro52 y anti-Ro60 en forma conjunta y aislada con parámetros inmunológicos de LES, la asociación positiva de anti-Ro60 con la presencia de anticuerpos anti-ADN nativo e hipocomplementemia, mientras que las citopenias están asociada a la presencia de anti-Ro52/TRIM21(12).

Otro estudio de R. Menor Almagro y cols. analizó la presencia de anticuerpos anti-Ro52, anti-Ro60, con los anticuerpos anti-SSB/La. El mismo halló una correlación entre las manifestaciones clínicas y de laboratorio con diferentes combinaciones de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21, anti-Ro60 y anti-La que podría ser clínicamente útil por su implicancia pronóstica y terapéutica; por ejemplo se encontró una marcada asociación entre la presencia de anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 con la ES y el síndrome de CREST (13).

Una iniciativa muy interesante es la presentada por el estudio piloto de M. Infantino y cols. en la que de acuerdo al patrón de fluorescencia encontrado en la prueba de ANA-IFI dirige a la investigación de pruebas de segundo nivel; en el mencionado estudio utilizan el ensayo de inmunoblot lineal como prueba reflejo. Un total de 710 muestras de sueros que resultaron ANA-IFI positivas con título $\geq 1/320$, fueron divididas según el patrón de acuerdo a la nomenclatura del Consenso Internacional sobre patrones de anticuerpos antinucleares [(ANA) (ICAP por sus siglas en inglés)] y ensayadas por inmunoblot preparados especialmente con antígenos seleccionados. La constitución de los tres paneles y su correlación con el patrón de fluorescencia encontrado se observa en la Figura 1.

Con este enfoque se detectó un mayor número de anticuerpos que con la prueba convencional de anti-ENA (Ro52, Ro60, La, Sm, RNP, Jo-1, Scl-70), sin embargo debe considerarse que la prueba de anti-ENA es la más frecuentemente usada como ensayo de segundo nivel y que

la implementación de los paneles resulta más costosa y tiene menor relación con antígenos relacionados con los patrones citoplasmáticos y nucleolares. No obstante abre una perspectiva a identificar el anticuerpo específico con un diagnóstico definido o frente a una fuerte sospecha de estar en presencia de una ERAS (14).

En el último taller de patrones de ANA (The 6th ICAP Workshop, September 6, 2021 durante el 15th Dresden Symposium on Autoantibodies), hubo un reordenamiento de la clasificación de los patrones de fluorescencia con una clara división entre patrones citoplasmáticos y nucleares, un ejemplo constituye la ubicación del AC-18 (citoplasmático puntos discretos) separado de los patrones citoplasmáticos granulares íntimamente relacionados (AC-19 y AC-20), y asociados estos últimos a las miositis inflamatorias idiopáticas (MII).

Están disponibles actualmente paneles dirigidos contra diferentes ERAS con el fin de detectar la especificidad de los anticuerpos, lo que constituye un verdadero desafío para el médico evaluar la multipositividad de autoanticuerpos, que podría otorgar un valor adicional a la prueba de ANA-IFI. Otro aspecto a referirse es el nivel de anticuerpos, como se mencionó en el estudio de Infantino y cols., se ensayaron sueros con títulos superiores o iguales a 1/320. Es aceptado internacionalmente utilizar como valor de corte la dilución 1/80, sin embargo la probabilidad de presentar una ERAS es mayor cuánto mayor es el nivel de positividad. Según un estudio de Abeles y cols. ninguna enfermedad reumática asociada con anticuerpos antinucleares fue identificada con títulos de ANA $< 1/160$ (15).

En este sentido M. Simon Prado y cols. observaron que si bien la prueba de ANA-IFI es marcador para diagnóstico en LES, no se utiliza tradicionalmente como parámetro para monitorear la actividad de enfermedad. Sin embargo, se observó que altos títulos en rango de 1/640 a 1/2560 y aún


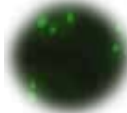

Patrones de fluorescencia	Panel de autoantígenos
 I) patron granular nuclear: AC-2,4,5	I) Ro52, Ro60, La, Mi-2, Ku, U1RNP, Sm y/o Sm/RNP, RNA polimerasa III, DFS70, TIF1- γ
 II) patrón nucleolar: AC-8, 9, 10,29)	II) Scl-70, PM/Scl-75, PM/Scl-100, Th/To, fibrillarín, NOR90, RNA Pol III, Ro52, Ro60 y La
 III) patrón citoplasmático: AC: 18, 19,20 y SRP.	III) Ro52, Ro60, La, Rib-P, Jo1, PL7, PL12, EJ, OJ

Figura 1. Correlación entre patrones de fluorescencia y panel de autoantígenos.

mayor proveen información útil para la evaluación de la actividad de la enfermedad (16).

Diferentes compañías han diseñado perfiles de paneles con un menú de antígenos característico de ciertas ERAS, para identificar los anticuerpos específicos como se observa en las tablas 1, 2 y 3.

Esta estrategia de utilizar ensayos en fase sólida se aplica también en las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA por sus siglas en inglés), recientemente un consenso internacional estableció que los inmunoensayos para antígenos específicos son de preferencia como método de screening para diagnóstico y evaluación de los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (17).

Las nuevas tecnologías ofrecen la posibilidad de investigar mayor número de autoanticuerpos. Para ES han sido descritos muchos autoanticuerpos, sólo tres son incluidos en los criterios de clasificación: anti-Scl70, anticentrómero, y anti-RNA polimerasa III. Se han reportado otros autoanticuerpos dirigidos con diversos autoantígenos como: el complejo PM/Scl (exosoma), U3RNP/fibrilarina, U11/12 RNP, Th/To. Tres autoanticuerpos relativamente nuevos han sido descritos: antibicaudal D2(BICD2), anti-Th/To y anti-U11/U12 RNP (RNP-3), los que de acuerdo a la revisión realizada por M. Mahler y cols., permitirían estratificar a los pacientes en subgrupos más homogéneos.

El recientemente descrito anticuerpo anti-BICD2 está presente en esclerodermia cutánea sistémica (ECS) ligado a los anticuerpos anticentrómero, cuyos principales epitopes están compartidos en CENP-A y no en CENP-B. La presencia de estos autoanticuerpos en forma aislada está asociado a mayor predisposición por parte de los pacientes con esclerodermia en manifestar MII y EIP(18).

El autoantígeno Th/To es parte de un complejo macromolecular proteína-ARN; algunos de los componentes de esta RNAsa para el procesamiento de ARN mitocondrial (RNase MRP por sus siglas en inglés) y sus complejos relacionados han sido relacionados con autoanticuerpos presentes en ERAS asociadas a ANA, los principales autoantígenos se consideran Rpp25, Rpp38 y hPop, que constituyen la base para los inmunoensayos para detectar los anticuerpos anti-Th/To. Si bien los tres antígenos poseen epitopes inmunoreactivos, el Rpp38 demostró ser el de poseer mayor reactividad en un estudio realizado por Koenig y cols. (19)

Los anticuerpos anti-U11/U12 RNP (RNP-3) fueron uno de los primeros reportados en ES como ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP por sus siglas en inglés). Su presencia fue asociada en ES con EIP, y dismotilidad gastrointestinal moderada a severa (20), como así también a mayor riesgo de padecer cáncer, como la reportada para los autoanticuerpos anti-RNA Pol III (21). En otros estudios en una cohorte no seleccionada de pacientes con ES no se encontró una asociación significativa con cáncer (22).

Tabla 1. Panel para la detección de anticuerpos para esclerodermia mediante ensayo de inmunoblot lineal

	Anticuerpo	Sinónimo
Anticuerpos IgG asociados a esclerodermia	Anti-SCL-70	Anti-Topoisomerasa I
	Anti- CENP A	Anticentrómero-ADN asociado a la proteína A
	Anti-CENP B	Anticentrómero-ADN asociado a la proteína B
	Anti- RP11 RNA POL III	Anti- RNA polimerasa
	Anti- RP155 RNA POL III	Anti- RNA polimerasa
	Anti- Fibrilarina	Anti-U3-RNP
	Anti- NOR 90	Anti-hUBF
	Anti-Th/To	Anti-Wa
	Anti -PM SCL100	Anti- PM-1, PM/ Scl-100
	Anti -PM SCL 75	PM/Scl 75
	Anti -Ku	Anti-p70/p80
	Anti -PDGFR	Anti- Receptor del factor de crecimiento de plaquetas
	Anti -Ro-52	Anti-TRIM21

Tabla 2. Panel para la detección de anticuerpos para miopatías inflamatorias mediante ensayo de inmunoblot lineal

	Anticuerpo	Sinónimo
Panel de anticuerpos IgG para miopatías inflamatorias	Anti Jo-1	Anti-Histidil-ARNt sintetasa
	Anti PL-7	Anti-Treonil-ARNt sintetasa
	Anti PL-12	Anti-Alanil-ARNt sintetasa
	Anti-SRP	Anti-SRP54(partículas de reconocimiento de señal citoplasmáticas)
	Anti-Mi-2 beta	-
	Anti Ku	Anti-p70/p80
	Anti-PM-Scl 100	Anti- PM-1, PM/ Scl-100
	Anti-PM-Scl 75	PM/Scl 75
	Anti-EJ	Anti-Glicil-ARNt sintetasa
	Anti-OJ	Anti- Isoleucil-ARNt sintetasa
	Anti-Ro-52	Anti-TRIM21

Tabla 3: Panel básico para la detección de anticuerpos específicos en ERAS

	Anticuerpo	Sinónimo
Panel de ANA anticuerpos antinucleares	Anti-nRNP/Sm	-
	Anti-Sm	-
	Anti-Ro60	Anti-SSA/Ro60
	Anti-Ro52	Anti-TRIM21
	Anti-La	Anti-SS-B/La, Anti-Ha
	Anti-Scl-70	Anti-Topoisomerasa I
	Anti-Jo1	Anti-Histidil-ARNt sintetasa
	Anti- CENP B	Anticentrómero-ADN asociado a la proteína B
	Anti-ds ADN	Anti- ADN nativo
	Anti-Nucleosomas	Anticromatina, anti-DNP
	Anti-Histonas	-
	Anti-Ribosomal-P	-

En la ES, por ser una enfermedad crónica e incapacitante y asociada a una alta morbi-mortalidad, la utilidad de estos nuevos marcadores sería potencialmente útil para estratificar a los pacientes e investigar las drogas actualmente en desarrollo para obtener mejores resultados con estas nuevas terapias (23). Como conclusión de lo mencionado sobre los anticuerpos anticentrómero previamente mencionado, el método de IFI no puede detectar todos los anticuerpos anticentrómero que podrían estar presentes lo que destaca la importancia de utilizar las pruebas reflejas como estudio de segundo nivel.

En las miopatías inflamatorias se puede señalar que basado en datos clínicos, patológicos y serológicos los pacientes con miositis pueden dividirse en categorías:

1. Dermatomiositis.
2. Miositis con cuerpos de inclusión.
3. Miopatías necrotizante inmunomediada.
4. Síndrome antisintetasa.

Cada grupo está asociado con anticuerpos específicos de la miositis. Los anticuerpos anticitosol 5' nucleotidasa 1ª (cN1A) están asociados a la miositis con cuerpos de inclusión, si bien su rol patogénico no ha sido apropiadamente establecido (24).

Los anticuerpos antipartícula de reconocimiento de señal (anti-SRP por sus siglas en inglés) y anti 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (anti-HMGCR) están asociados con la miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM). Los anti-HMGCR representan un marcador serológico de las MNIM en pacientes expuestos y no expuestos a las estatinas (25), anti-Mi-2, anti-MDA-5, anti-TIF-1 γ , anti-NXP-2 y anti-SAE con dermatomiositis y los anticuerpos anti-aminoacyl tRNA sintetasa (anti-Jo-1, PL-7, PL12...) con el síndrome antisintetasa. Los anticuerpos específicos de miositis constituyen una herramienta útil para definir la pertenencia a uno de los cuatro grupos señalados. Además, la presencia de estos anticuerpos específicos perfila subgrupos. Por ejemplo dentro de la dermatomiositis, el anticuerpo anti-MDA-5 se asocia con afectación pulmonar grave, y el anti-TIF-1 γ es altamente predictivo de una asociación con cáncer, mientras que el anti-Mi2 se asocia con una dermatomiositis clásica. Los anticuerpos anti-HMGCR en MNIM se asocian con riesgo moderado de cáncer, mientras que los pacientes con anticuerpos anti-SRP positivos no tienen mayor riesgo de malignidad, sin embargo tienen mayor riesgo de afectación cardíaca. En el síndrome antisintetasa, los pacientes con anticuerpos anti-PL7 o anti-PL12 presentan una enfermedad intersticial pulmonar más grave que aquellos con anticuerpos anti-Jo1 (26).

Respecto del panel básico para la detección de anticuerpos específicos en ERAS (Tabla 3), es interesante mencionar la importancia de la presencia del anticuerpo anti-Sm como uno de los criterios inmunológicos independiente según el 2012 (Systemic Lupus International

Collaborating Clinics) que puede estudiarse en forma aislada por enzimo-inmunoanálisis y quimioluminiscencia, o formando parte de un panel por ensayos lineales o diferentes multiplex (27,28).

Los anticuerpos dirigidos contra el ADN nativo (ADN de doble cadena), es uno de los criterios de LES desde 1982 de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología; numerosos estudios reportan la alta correlación entre la presencia de estos anticuerpos y la nefritis lúpica (NL). Debido a ello se utiliza como indicador para monitorear la actividad del LES. Sin embargo, existen diferencias en cuanto a sensibilidad y especificidad de los métodos disponibles. El radioinmunoensayo de Farr (método de *screening* referencia) se ha dejado de utilizar en el laboratorio clínico para evitar el uso de materiales radiactivos. El método de IFI en *Crithidia luciliae* es muy específico pero de menor sensibilidad que otros como CLIA o ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA por sus siglas en inglés), por lo tanto como método de *screening* no resulta de utilidad, además no es cuantitativo y la interpretación requiere personal adecuadamente entrenado; el resultado es semicuantitativo por lo que no resulta el más apropiado para monitorear la actividad de la enfermedad (29).

El ácido desoxirribonucleico (ADN) es parte del nucleosoma que es la unidad básica de la cromatina. El ADN está envuelto en octámeros de histona (2A, 2B, 3 y 4) constituyendo el nucleosoma una organización flexible que varía y tiene la capacidad de estimular la formación de diferentes anticuerpos, ya sea con la estructura completa (antinucleosoma), o sus partes (anti-ADN de doble cadena y antihistonas). La presencia de todos o algunos de estos autoanticuerpos está asociada a NL (30).

La presencia de anticuerpos antinucleosoma y anti-ADN nativo correlacionan con el patrón de fluorescencia homogéneo (AC-1) que presente en altos títulos se asocia con actividad de la enfermedad y se correlaciona con el índice de actividad del lupus eritematoso sistémico 2000, designado como índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico (score SLEDAI2K por sus siglas en inglés).

Los anticuerpos anti-Ribosomal P no están presentes en la lista de criterios para el diagnóstico de LES, sin embargo es detectado específicamente en pacientes con LES (particularmente neuropsiquiátrico) y no en otras enfermedades autoinmunes (31,32). Ha sido sugerido como marcador adicional de LES en pacientes que cumplen los criterios de ACR con anticuerpos anti-ADN nativo y/o anti-Sm negativos. La prevalencia de anticuerpos anti-Ribosomal P es de alrededor de 15-40 % en pacientes con LES, varía según la etnia, la actividad de la enfermedad y el método de detección. Los pacientes con este anticuerpo muestran un patrón de fluorescencia característico: citoplasmático granular fino denso (AC-19), sin embargo puede ser indetectable por este método (IFI), si se desea investigar específicamente este an-

ticuerpo los métodos inmunológicos en fase sólida son de elección. Está asociado a eritema facial, artritis, linfopenia, síntomas neuropsiquiátricos, nefritis lúpica, compromiso hepático y LES juvenil (33,34).

Por último en algún panel básico para la detección de anticuerpos específicos en ERAS puede estar incluido el antígeno DFS70 para identificar el anticuerpos anti- DFS70 que corresponde al patrón de fluorescencia nuclear granular fino denso (AC-2) que hallado aisladamente, aun en títulos altos no sugiere la presencia de ERAS (35).

DISCUSIÓN

Históricamente, los resultados de las pruebas de autoanticuerpos se consideraban en su gran mayoría en forma individual y asociado a las manifestaciones clínicas. Recientemente, varios estudios reportaron una mayor utilidad de la asociación en diferentes ensayos, esto se conoce como efecto sinérgico, a lo que se añade la importancia de

considerar el título o nivel de los anticuerpos presentes como marcador de mayor probabilidad de presentar una enfermedad autoinmune. Los títulos de anticuerpos y la positividad múltiple de los mismos pueden proporcionar un valor adicional para las pruebas anti-ENA.

La presente revisión intenta proponer la combinación entre los ensayos en fase sólida y la prueba de ANA-IFI para incrementar la precisión en el diagnóstico de los pacientes con ERAS.

Los avances logrados en los conocimientos clínicos y los métodos complementarios que incluyen datos de laboratorio e imagenológicos han permitido diagnósticos precoces de ERAS, tratamientos oportunos y mejor evolución clínica.

Reconocimientos

Al Profesor Dr. Alfredo Silvio Arturi por la revisión crítica del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Rheumatology. Current practice issues: ACR tracking concerns about ANA testing results. Atlanta, GA: American College of Rheumatology; 2009.
2. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, 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.
3. Nicola Bizzaro, Ignazio Brusca, Giulia Previtali, Maria Grazia Alessio, Massimo Daves, et al. The association of solid-phase assays to immunofluorescence increases the diagnostic accuracy for ANA screening in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 17 (2018) 541–547.
4. Tozzoli et al. Current state of diagnostic Technologies in the autoimmunology laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2013; 52(1):129-138.
5. 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.
6. Tonutti E, Bizzaro N, Morozzi G, Radice A, Cinquanta L, Villalta D, et al. The ANA-reflex Prueba as a model for improving clinical appropriateness in autoimmune diagnostics. *Autoimmun Highlights* 2016; 7(1):9. <https://doi.org/10.1007/s13317-016-0080-3>.
7. Michael Mahler, Zoe Betteridge, Chelsea Bentow, Michaelin 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
8. Nicola Bizzaro, Ignazio Brusca, Giulia Previtali, Maria Grazia Alessio, Massimo Daves, et al. The association of solid-phase assays to immunofluorescence increases the diagnostic accuracy for ANA screening in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 17 (2018) 541–547.
9. Nicola Bizzaro, Ignazio Brusca, Giulia Previtali, Maria Grazia Alessio, Massimo Daves, et al. The association of solid-phase assays to immunofluorescence increases the diagnostic accuracy for ANA screening in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 17 (2018) 541–547.
10. J. Schulte-Pelkum, M.Fritzler, M. Mahler. Laprueba update on Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmunity Reviews* 8 (2009)632-637.
11. Wodkowski et al Monospecific anti-Ro52/TRIM21 antibodies in a tri-nation cohort of 1574 systemic sclerosis subjects: evidence of an association with interstitial lung disease and worse survival. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Jul-Aug; 33(4 Supp 91):S131-5.
12. A. Menéndez et al. Common and Specific Associations of Anti-SSA/Ro60 and Anti-Ro52/TRIM21 Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *The Scientific World Journal*. Volume 2013, Article ID 832789, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/832789>.
13. R. Menor Almagro et al. Association of anti-Ro52, anti-Ro60 and anti-La antibodies with diagnostic, clinical and laboratory features in a referral hospital in Jerez, Spain *Rheumatol Clin*.2016; 12(5):256-262.
14. Maria Infantino, Teresa Carboneb, Mariangela Manfredia, Valentina Grossia, Antonio Anticoc, Maria Piera Panozzoc, Ignazio Bruscad, et al. A new diagnostic algorithm for pattern-oriented autoantibody prueba-

- ing according to the ICAP nomenclature: A pilot study. *Autoimmunity Reviews* 2020.
15. Abeles A, Abeles M. The Clinical Utility of a Positive Antinuclear Antibody Prueba Result. *The American Journal of Medicine* 2013; 126: 342-348.
 16. Mônica Simon Prado, Alessandra Dellavance , Silvia Helena Rodrigues , Valdecir Marvulle , Luis Eduardo Coelho Andrade. Changes in the result of antinuclear antibody immunofluorescence assay on HEp-2 cells reflect disease activity status in systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jul 28; 58(8):1271-1281.[http:// doi.org/10.1515/cclm-2019-0638](http://doi.org/10.1515/cclm-2019-0638).
 17. Xavier Bossuyt, Jan-Willem Cohen Tervaert, Yoshihiro Arimura, Daniel Blockmans, Luis Felipe Flores-Suárez et al. Revised 2017 international consensus on pruebaing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature Reviews, Rheumatology*; 13:683 -92.
 18. Marvin Fritzler, Marie Hudson, Michael Mahler, Mianbo Wang, Chelsea Bentow, et al. Bicaudal D2 is a novel autoantibody target in systemic sclerosis that shares a key epitope with CENP-A but has a distinct clinical phenotype. *Autoimmunity Reviews*; 17 (3): 267-275.
 19. Koenig M, Bentow C, Satoh M, Fritzler MJ, Senecal JL, Mahler M. Autoantibodies to a novel Rpp38 (Th/to) derived B-cell epitope are specific for systemic sclerosis and associate with a distinct clinical phenotype. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(10):1784-93.
 20. McMahan ZH, Domsic RT, Zhu L, Medsger TA, Casciola-Rosen L, Shah AA. Anti-RNPC3 (U11/U12) antibodies in systemic sclerosis are associated with moderate to severe gastroinpruebainal dysmotility. *Arthritis Care Res.* 2019; 71(9):1164-70.
 21. Shah AA, Xu G, Rosen A, Hummers LK, Wigley FM, Elledge SJ, et al. Brief report: anti-RNPC-3 antibodies as a marker of Cancer-associated Scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2017; 69(6):1306-12.
 22. Mahler MBC, Milo J, Hudson M, Baron M, Choi M, Fritzler MJ. Identification of an Immunodominant epitope on Rnpc-3 as a target of autoantibodies in patients with systemic sclerosis [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2018;70.
 23. Michael Mahler, Marie Hudson, Chelsea Bentow, Fabrece Roup, Lorenzo Beretta, et al. Autoantibodies to stratify systemic sclerosis patients into clinically actionable subsets. *Autoimmunity Reviews* 19 (2020) 102583.
 24. Pritikanta Paul , Teerin Liewluck , Floranne C Ernste , Jay Mandrekar , Margherita Milone. Anti-cN1A antibodies do not correlate with specific clinical, electromyographic, or pathological findings in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve.* 2021 Apr; 63(4):490-496.
 25. O Shovman , B Gilburd , C Chayat , A Dortort Lazar , H Amital , et al. Anti-HMGCR antibodies demonstrate high diagnostic value in the diagnosis of immune-mediated necrotizing myopathy following statin exposure. *Immunol Res.* 2017 Feb; 65(1):276-281.
 26. Mahler M, Vulsteke JB, Bossuyt X, De Langhe E, Satoh M. Standardisation of myositis-specific antibodies: where are we today? *Ann Rheum Dis* 2019.
 27. Ng KP, Manson JJ, Rahman A, Isenberg DA. Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 55:900-4.
 28. Li T, Prokopec SD, Morrison S, Lou W, Reich H, Gladman D, et al. Antinucleosome antibodies outperform traditional biomarkers as longitudinal indicators of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 449-57.
 29. Huang-Chen Chang , Yen-Ching Wu , Jun-Peng Chen , Yi-Da Wu , Wen-Nan Huang et al. Comparisons of Anti-dsDNA Antibody Detection Methods by Chemiluminescent Immunoassay and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Systemic Lupus Erythematosus. *Diagnostics* 2021, 11, 1940. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111940>.
 30. Gian Marco Ghiggeri, Matteo D'Alessandro , Domenico Bartolomeo , Maria Ludovica Degl'Innocenti , Alberto Magnasco , et al. An Update on Antibodies to Nucleosome Components as Biomarkers of Systemic Lupus Erythematosus and of Lupus Flares. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20 (22), 5799; <https://doi.org/10.3390/ijms20225799>.
 31. Ghirardello A, Doria A, Zampieri S, Gambari PF, Todesco S. Autoantibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J.* 2001; 3(11):854-7.
 32. Carmona-Fernandes D, Santos MJ, Canhao H, Fonseca JE. Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile. *BMC Med.* 2013;11:98.
 33. Shi ZR, Cao CX, Tan GZ, Wang L. The association of serum anti-ribosomal P antibody with clinical and serological disorders in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2015; 24(6):588-96.
 34. Valoes CC, Molinari BC, Pitta AC, Gormezano NW, Farhat SC, Koza K, et al. Anti-ribosomal P antibody: a multicenter study in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2017;26(5)484-9.
 35. Bizzaro N, Tonutti E, Tampoia M et al. Specific chemoluminescence and immunoasorption pruebas for anti-DFS70 antibodies avoid false positive results by indirect immunofluorescence. *Clin Chim Acta* 2015; 451:271-277.

Naturaleza: Revisión

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas

Enfermedad autoinmune: Nefropatía lúpica

Recibido 21/02/2022

Aceptado 25/03/2022

Nefropatía lúpica. Algunos aspectos para analizar

Lupus nephropathy. Some aspects to analyze

Mercedes García¹, Ricardo Skare², Lucila García³

Resumen

La nefritis lúpica se presenta en el 50 % de pacientes evolutivamente, asociándose a daño y mortalidad. La proteinuria es un marcador sensible y específico de compromiso renal mientras que la biopsia renal es indispensable en la toma de decisiones. En la actualidad se plantea el beneficio de la terapia multitarget de entrada, no habiéndose definido aún a que subgrupo de pacientes estaría dirigida esta propuesta. Las probabilidades de evolucionar a insuficiencia renal crónica o terminal se asocian a enfermos de ascendencia africana o mestizos, retraso en el diagnóstico y comienzo del tratamiento, así como a proteinuria temprana. Por lo tanto, estos pacientes debieran evaluarse como acreedores de un tratamiento más intensivo, siempre contemplando la opinión del paciente. Finalmente, nuevas moléculas aprobadas para nefritis lúpica y las que se encuentran en fases avanzadas de investigación ofrecen un escenario auspicioso para enfrentar esta patología de alta complejidad.

Palabras claves: nefropatía lúpica, tratamiento del lupus, lupus eritematoso sistémico.

Abstract

Lupus nephritis occurs in 50% of patients during evolution, being associated with damage and mortality. Proteinuria is a sensitive and specific marker of renal compromise, while renal biopsy is essential for decision-making. At present, the benefit of multi-target therapy is proposed, although it has not yet been defined to which subgroup of patients this proposal would be directed. The chances of progressing to chronic or end-stage renal failure are associated with patients of African descent and mestizos, delay in diagnosis and start of treatment as well as early proteinuria. Therefore, these patients should be evaluated as deserving of a more intensive treatment, always considering the patient's opinion. Finally, new molecules approved for LN and those that are in advanced phases of research offer an auspicious scene to face this highly complex pathology.

Keywords: lupus nephropathy, systemic lupus erythematosus treatment, systemic lupus erythematosus.

¹ Servicio de Reumatología.
mercedesgarcia16@gmail.com
² Área de Patología del
Servicio de Trasplante Renal.
ricardoskare@gmail.com
³ Servicio de Reumatología
y Hospital de Día.
Lucilagv96@gmail.com
Hospital Interzonal General de Agudos.
General José de San Martín.
La Plata. Prov. de Buenos Aires. Argentina.

Conflicto de intereses :
Los autores declaran no tener ningún
conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Mercedes García.
Calle 16 N° 1319. 1900 La Plata.
Prov. de Buenos Aires. Argentina.
Correo: mercedesgarcia16@gmail.com



INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la heterogeneidad en los mecanismos de producción de la enfermedad, las formas de manifestación, evolución y requerimientos terapéuticos. Un claro ejemplo de esta diversidad es el compromiso renal.

La nefropatía lúpica (NL) tiene una injerencia tan marcada en la evolución de la enfermedad que en los nuevos criterios de clasificación por sí sola, si el paciente tiene anticuerpos antinucleares (ANA por sus siglas en inglés) y presenta clase histológica III o IV, es suficiente para clasificar la enfermedad como LES (1).

Es importante destacar que la prevalencia del LES y de la NL varía ampliamente según las regiones analizadas lo que remarca la influencia de factores étnicos y ambientales para la generación de la enfermedad. Es así que en el estudio Euro Lupus el 30 % de los pacientes incluidos cursaron NL (2) mientras que en el estudio del Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL) la prevalencia fue del 55.85 % a los 5 años de evolución. Sin embargo, en este último registro, como forma de comienzo solo se registró en el 6.15 % de los casos. Esta frecuencia tanto al inicio de la enfermedad como evolutivamente fue ligeramente más frecuente en varones (3).

También se destaca el impacto de la etnia ya que ser de ascendencia africana seguido por los hispanos ha sido destacado como marcador de mal pronóstico y en Latinoamérica los mestizos se asocian a menor tiempo de evolución desde el inicio del lupus hasta el desarrollo de la NL (4).

Un dato interesante es el que nos muestra que los pacientes que presentan manifestaciones clínicas de la enfermedad antes de los 18 años (lupus temprano) evolutivamente presentan mayor compromiso renal que quienes debutan con LES después de los 18 años (62 % vs. 47 %, OR 1.84, p 0.01, IC 1.12-3.07) y también cursan con mayor prevalencia de NL clase IV (41 % vs. 21 %, OR 2.61, p 0.0001, IC 1.56-4.34), caracterizándolos como un fenotipo de pasible de mayor severidad (5).

VALOR PRONÓSTICO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA E IMPLICANCIA DEL RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO

La NL es un factor de riesgo conocido para mayor morbilidad y mortalidad en el LES ya que alrededor del 10 %-20 % de los pacientes desarrollarán insuficiencia renal terminal (IRT). Por otra parte, estas probabilidades aumentan en los pacientes con clase histológica IV de NL en quienes el riesgo a los 15 años puede llegar al 44 % (6). Es necesario remarcar que han sido definidos como predictores de progresión a enfermedad renal crónica (acortamiento de vida

útil renal) y terminal la creatinina sérica basal, el número de brotes y la actividad persistente residual (7).

Por otra parte, una publicación reciente de Michelle Petri describe que en su cohorte de 2528 pacientes de Hopkins Lupus Cohort, a los 20 años de seguimiento el 8,4 % evolucionó a fallo renal definido por diálisis o nefro trasplante, sin embargo, el riesgo fue del 20 % si tuvieron proteinuria dentro del año de diagnóstico. En el análisis de variables múltiples destaca que además de la proteinuria temprana, fueron predictores de mal pronóstico el ser de descendencia africana, tener hipertensión arterial, hipocomplementemia y anticoagulante lúpico positivo (8).

Se ha demostrado también una tasa de mortalidad estandarizada más alta (6-6,8 vs. 2,4) con probabilidades de morir antes que los pacientes con LES sin NL, mientras que en quienes desarrollan insuficiencia renal terminal (IRT) el riesgo de muerte es 26 veces mayor, que es más del doble del riesgo asociado con malignidad o enfermedad cardiovascular en estos pacientes (9).

Es indispensable jerarquizar la implicancia negativa del retraso en el inicio del tratamiento. De hecho, en un estudio mejicano entre los predictores de falta de respuesta el retraso en el inicio del tratamiento mayor de 3 meses fue un factor independiente de mala respuesta terapéutica a los 2 años OR: 5.36 (1.36-21.14), P=0.02 (10).

DIAGNÓSTICO TEMPRANO.

Este se basa en la búsqueda sistemática de marcadores de laboratorio de compromiso renal. Desde el punto de vista de los análisis clínicos la proteinuria sigue siendo el principal llamado de atención, por ello en el control periódico se recomienda solicitar el índice proteína/creatinina en orina al azar, además del sedimento urinario y la creatinina sérica. Cuando el primero muestra la presencia de proteínas por encima del valor normal se cuantificará con orina de 24 horas y este resultado será el que dictará la conducta terapéutica tanto para resolver la necesidad de realizar una punción biopsia renal como de un cambio en la modalidad terapéutica.

Por otra parte, el biomarcador más sensible de pronóstico hasta la actualidad es la proteinuria. En el estudio del Euro-Lupus Nephritis Trial, llegar a disminuir la proteinuria al año de tratamiento a un valor entre 740 y 870 mg en 24 h fue el mejor predictor de evolucionar con buena función renal a largo plazo con una sensibilidad y especificidad mayor del 75 % y del 74 % respectivamente. Este objetivo mostro un valor predictivo positivo alto pero el valor predictivo negativo fue insuficiente, lo que destaca la necesidad de contar con predictores de falta de respuesta a largo plazo (11).

En el laboratorio Inmunológico clásico son marcadores de mayor riesgo de actividad renal la presencia de anticuerpo

acDNA, el anticuerpo acC1q, así como el descenso de las fracciones del complemento C3 y C4. No menos importante es incorporar entre las herramientas de laboratorio los anticuerpos antifosfolípidicos ya que su presencia se asocia tanto a componentes histológicos del síndrome antifosfolípido (SAF) como a peor pronóstico renal (12).

No contamos aun con biomarcadores específicos de nefropatía lúpica, sin embargo, estudios recientes son promisorios y probablemente en poco tiempo podamos contar con pruebas de laboratorio que nos muestren en forma sensible y específica la probabilidad de cursar NL, así como un brote de la enfermedad y poder direccionar el tratamiento en forma temprana. Un ejemplo de estos estudios es el de Wang y colaboradores (13) quienes demuestran en una cohorte longitudinal que un aumento de la metaloproteína-7 de matriz urinaria (uMMP7) precedió al aumento de la proteinuria. La uMMP7 fue significativamente mayor que en aquellos con LES extrarrenal activo, enfermedades glomerulares no LES o controles sanos. Asimismo, los niveles de uMMP7 correlacionaron mejor con la actividad histológica que las serologías de lupus convencionales y la proteinuria.

Por otra parte, el estudio de Gómez Puerta mostró que los anticuerpos anti-C1q en suero y la ceruloplasmina (PC) urinaria se asociaron con actividad en la biopsia renal y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1 por sus siglas en inglés) con daño crónico (14).

El estudio multicéntrico latinoamericano de GLADEL, en marcha en la actualidad, promete ofrecer resultados de relevancia dado el número de pacientes y controles sanos estudiados en la búsqueda de diversos marcadores (15).

En el paciente que cursa con un laboratorio renal alterado es importante descartar la presencia de “simuladores” tales como el hipotiroidismo, la nefrotoxicidad medicamentosa u otras patologías que pueden simular lupus o asociarse al mismo como son las oncohematológicas o las infecciosas.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

En las últimas cuatro décadas la clasificación de la nefritis lúpica ha evolucionado, desde el año 1982 formulada por la OMS y modificada en 1995, hasta que en el año 2004 un grupo de expertos (incluyendo patólogos, reumatólogos y nefrólogos) auspiciados por la International Society of Nephrology (ISN) y la Renal Pathology Society (RPS), formuló una clasificación revisada basada en el conocimiento clínico y epidemiológico. Además de destacar con claridad las lesiones indicadoras de actividad y severidad de lesiones crónicas (Tabla I).

En el año 2018, expertos patólogos reunidos en Leiden (16), propusieron una modificación predefiniendo algunos parámetros histológicos como: hiper celularidad endocapilar

Tabla I. Clasificación de NL según consenso ISN y RPS 2003. (Adaptación de Mittal 2005).

Clase I	NL mínima mesangial (glomérulos normales en MO, pero con depósitos en IF)
Clase II	NL proliferativa mesangial: hiper celularidad y expansión mesangial leve en MO, depósitos mesangiales en IF. Depósitos subepiteliales o subendoteliales en IF o en ME.
Clase III	NL focal: lesiones en < 50 % de los glomérulos, lesiones endocapilar o extracapilar, depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C). Se subdividen en: <ul style="list-style-type: none"> ↪ Clase III (A): lesiones activas (NL proliferativa focal), ↪ Clase III (A/C): lesiones activas y crónica (NL proliferativa focal y esclerosante) ↪ Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (NL esclerosante focal)
Clase IV	NL difusa: lesiones en > 50% de los glomérulos con depósitos difusos sub endoteliales con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Pueden ser segmentarias (> del 50 % de glomérulos afectados tienen < de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (> del 50 % de glomérulos afectados tienen > del 50 % del ovillo con lesiones). Se incluyen los depósitos “en asas de alambre”. Se subdividen en: <ul style="list-style-type: none"> ↪ Clase IV- S (A): lesiones segmentarias activas (NL proliferativa segmentaria difusa) ↪ Clase IV- G (A): lesiones globales activas (NL proliferativa global difusa) ↪ Clase IV-S (A/C) : lesiones globales activas y crónicas (GN NL esclerosante y proliferativa segmentaria difusa) ↪ Clase IV-G (A-C): lesiones glomerulares activas y crónicas (NL esclerosante y proliferativa global difusa) lesiones segmentarias crónicas (NL esclerosante segmentaria difusa) ↪ Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (NL esclerosante segmentaria difusa) ↪ Clase IV-G: lesiones globales crónicas (NL esclerosante global difusa)
Clase V	NL membranosa: Engrosamiento de membrana basal glomerular con depósitos inmunes global o segmentaria, subepitelial
Clase VI	NL esclerosada. > del 90 % de glomérulos, sin actividad residual

MO: microscopia óptica. ME: microscopio electrónico. IF: inmunofluorescencia. A: activas. C: crónica

(4 o más núcleos por área de matriz mesangial) y el término de semiluna (crescente) se entiende como un lesión proliferativa extracapilar que compromete el 10 % de la circunferencia capsular (anteriormente era del 25 % de la circunferencia). Se propuso eliminar las subdivisiones segmentarias y globales.

Por último, cabe destacar que la revisión de la clasificación de la ISN/RPS y la modificación de los índices de actividad y cronicidad (NIH), tienen por objetivo no solo mejorar las definiciones de la actual clasificación (ISN/RPS) y reducir la variabilidad inter observador sino brindar ejemplos útiles y aclarar detalles (Tabla II).

El próximo paso (Nivel II) estará dirigido a mostrar evidencia basada en estudios multicéntricos y relación de éstos con la evolución clínica de los pacientes.

Tabla II: Propuesta de modificación de los índices de actividad y cronicidad 16

Índices de actividad modificados de 0-24	Puntaje de 0 a 3	Se multiplica por 2
Hiper celularidad endocapilar	<25% (1), 25-50 (2), > 50 (3) % de compromiso del total de glomérulos	
Neutrófilos y/o cariorexis	<25% (1), 25-50 (2), > 50 (3) % de compromiso del total de glomérulos	
Necrosis fibrinoide	<25% (1), 25-50 (2), > 50 (3) % de compromiso del total de glomérulos	Se multiplica por 2
Asas de alambre (depósitos subendoteliales) y/o trombos hialinos	<25% (1), 25-50 (2), > 50 (3) % de compromiso del total de glomérulos	
Semilunas celulares y/o fibrocelulares	<25% (1), 25-50 (2), > 50 (3) % de compromiso del total de glomérulos	Se multiplica por 2
Infiltrado leucocitario intersticial	<25% (1), 25-50 (2), > 50 (3) % del tejido cortical	
Índices de cronicidad modificados de 0-24		
Glomeruloesclerosis global o segmentaria	<25% (1), 25-50 (2), > 50 % (3) % de compromiso del total de glomérulos	
Semilunas fibrosas	<25% (1), 25-50 (2), > 50 (3) % de compromiso del total de glomérulos	
Atrofia tubular	<25% (1), 25-50 (2), > 50 (3) % de compromiso del total de glomérulos	
Fibrosis intersticial	<25% (1), 25-50 (2), > 50 (3) % de compromiso del total de glomérulos	

Si bien el cuadro clínico no siempre es representativo de la histología, en general se encuentra que cuando el compromiso es mesangial se expresara en el laboratorio por hematuria microscópica, proteinuria leve y no cursa con hipertensión arterial (HTA), el compromiso del endotelio cursa con hematuria macroscópica, proteinuria y HTA mientras que el compromiso podocitario se ve reflejado en hematuria leve y síndrome nefrótico.

TRATAMIENTOS

El objetivo general del tratamiento de NL es prevenir la insuficiencia renal crónica y le insuficiencia renal terminal. Como los resultados renales adversos ocurren con mayor frecuencia en la NL proliferativa, los diversos protocolos de tratamientos y ensayos están centrados en el tratamiento de las clases III y IV con o sin asociación de clase V. Las estrategias de tratamiento a corto plazo se focalizan en la reversión total o parcial de los signos clínicos de compromiso renal.

En el momento en que la NL es clínicamente evidente, el riñón ya está leve o gravemente inflamado debido a la acumulación de complejos inmunes. Por lo tanto, los pacientes son tratados con corticoesteroides para atenuar inmediatamente la inflamación intrarrenal junto con un potente agente inmunosupresor para interrumpir las vías autoinmunes que podrían reactivar la formación de complejos inmunes renales y comenzar nuevamente el ciclo de lesión inflamatoria (exacerbación renal).

Esta fase de inducción del tratamiento suele durar de tres a seis meses y va seguida de una fase de mantenimiento prolongada, pero menos intensa, que se sugiere se extienda 6 años.

En realidad, no está claro cuándo se puede retirar la terapia de mantenimiento. Por esta razón, una biopsia renal repetida que muestre remisión histológica durante el mantenimiento en pacientes que han logrado una remisión clínica completa, o que tienen proteinuria estable pero persistente, puede ayudar a tomar la decisión de suspender el tratamiento. Actualmente está en marcha el estudio liderado por Houssiau que evalúa el beneficio de hacer una biopsia por protocolo (independientemente de la respuesta de laboratorio) al año de iniciado el tratamiento (17) (Tabla III).

TERAPIA DE INDUCCIÓN O TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Los regímenes de tratamiento actuales incorporan corticosteroides en dosis altas para el control rápido de la inflamación en pulsos de metilprednisolona intra venosa (MTP IV) de 250-500 mg por tres dosis seguido de predniso-

Tabla III. Tratamientos

Terapia de inducción	Dosis	Terapia de mantenimiento
Corticoides		
MPN IV	250-500 mg IV por día por tres días	
Prednisona VO	20-30 mg VO por 30 días y descenso rápido hasta ≤ 5 mg día.	
MFM o MFS altas dosis	MFM 2-3 gr día- MFS 1440mg-2160 mg	MFM 1.5-2GR- MFS 720-1080 mg
CFM IV bajas dosis	500 mg IV cada 15 días hasta completar 3 gr	MFM o AZA 1.5-2 mg/Kg
CFM IV altas dosis	1 gr IV por mes hasta 6 gr	MFM o AZA
TAC más MFM bajas dosis		MFM
TAC	0.1 mg/Kg	MFM o AZA
Rituximab	1gr IV día 0- 1gr día 15	
BEL IV	10 mg/Kg IV día 0, 15, 30 y luego cada 30	BEL IV
BEL SC	200 mg SC dos dosis semana día 0, 7, 21, 28 y luego 200 por semana	BEL SC
Voclosporina	Voclosporina VO 23,7 mg dos comprimidos día más MFM 2gr	MFM
*Obinutuzumab20	1gr IV día 0, semana 2, 24 y 26 más MFM	MFM
*Anifrolumab 21	300 mg IV /mes	MFM

MPD: metilprednisolona. IV: vía intravenosa. VO: vía oral. MFM: mofetil micofenolato. MFS: micofenolato sódico. TAC: tacrolimus. BEL: belimumab. SC: subcutáneo.

* obinutuzumab y anifrolumab: moléculas en investigación para NL.

na por vía oral no mayor a 20 o 30 mg día con un esquema de descenso rápido (12-18).

Para la elección de la terapia inmunosupresora las guías EULAR ERA/EDTA sugieren en primer lugar el mofetil micofenolato (MFM) en dosis de 2 a 3 gr día y en segundo lugar la ciclofosfamida intravenosa (CFM IV). Esta última en el esquema de dosis bajas siguiendo el protocolo de Euro Lupus de 500 mg cada 15 días hasta completar 3 gr o altas dosis con una dosis promedio de 1 gr IV mensual hasta completar 6 gramos.

Con el objetivo de control de la enfermedad con la menor toxicidad posible es que se recomienda en primer lugar el mofetil micofenolato o micofenolato sódico (MFS) para quienes cursen intolerancia digestiva al primero.

Es también una opción válida el tratamiento de primera línea con inhibidores de las calcineurinas, en particular en los casos de NL clase V y en aquellos que cursan con altos valores de proteinuria. Esto es debido al doble mecanismo de acción que poseen como inmunosupresores y como estabilizadores de la membrana podocitaria.

Por otra parte, todos los pacientes, a menos que lo tengan contraindicado, deben ser tratados con un antipalúdico dada la evidencia de que la falta de los mismos puede estar asociada con un aumento en los fracasos del tratamiento de NL.

No menos importante es el esquema de terapia adyuvante que indica inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o del receptor de angiotensina, dieta hiposódica, control de dislipemia, osteo protección, suspensión del tabaquismo, uso de vitamina D3 e, idealmente desde antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor, la implementación de un plan de protección para eventos infecciosos como el tamizaje para tuberculosis y otros microorganismos junto a un plan amplio de inmunización con vacunas.

Ninguno de estos esquemas, prevención de comorbilidades y de eventos infecciosos, debiera retrasar el comienzo del tratamiento inmunosupresor.

En relación al uso de IECA, que se indican desde el inicio del tratamiento debido a su conocido efecto anti proteinurico, destacamos la investigación del Grupo de Estudio de Lupus de la Sociedad Argentina de Reumatología (GESAR LES), que mostró el efecto protector de los mismos para la evolución renal desfavorable, definida como requerimiento de diálisis, trasplante renal o muerte relacionada a la NL (28 % vs. 7 % de los que recibieron IECA, p 0,031) (19).

TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Si el esquema elegido demostró eficacia, el paciente entra en la etapa de mantenimiento, preferentemente con MFM o azatioprina (AZA), por no menos de 6 años debido a que la

suspensión temprana del inmunosupresor se asocia a mayor riesgo de recaída renal.

Se define como falla de respuesta o NL refractaria, según las guías EULAR/ERA- EDTA, a la falta de respuesta clínica completa descrita como descenso de proteinuria por debajo de 0,5-0,7 mg/24 h dentro de los 12 meses de iniciado el tratamiento o a la falta de respuesta parcial: ausencia de mejoría de la proteinuria a los 3 meses, reducción de al menos 50 % de la proteinuria a los 6 meses con normalización o estabilización de la tasa de filtrado glomerular. En los casos de Síndrome nefrótico en los cuales el descenso de la proteinuria suele ser más lento se recomienda esperar 6 a 12 meses para considerar falla de respuesta (12).

Ante la falta de respuesta, después de controlar si presenta buena adherencia a las indicaciones recibidas, la propuesta es cambiar el plan de tratamiento por la opción opuesta (recorrir a CFM por ejemplo si la primera opción fue MFM), siempre precedida de pulsos de MPN para evitar las altas dosis orales. También es válido recurrir a inhibidores de calcineurina, especialmente tacrolimus (TAC), como monoterapia o asociado a MFM. Finalmente, como terapia de rescate en los pacientes no respondedores la asociación de Rituximab ha mostrado favorables resultados.

Sin embargo, con el advenimiento de las nuevas terapias aprobadas, y algunas aun en estudio, se plantea un cambio de paradigma que incluye la terapia multi target de entrada y el mantenimiento a largo plazo con las mismas drogas indicadas en primer lugar (20-21).

Los ensayos clínicos que llevaron a la aprobación de belimumab y de voclosporina para NL asociaron desde el comienzo del tratamiento el inmunosupresor clásico a la nueva molécula en estudio.

En el caso de belimumab (22) se asoció a MFM con mantenimiento posterior con MFM mientras que los que realizaron la inducción con CFM IV recibieron mantenimiento con AZA. El objetivo primario de respuesta fue un parámetro compuesto, respuesta primaria de respuesta renal, que a la semana 104 fue logrado por el 43 % de los pacientes que recibían belimumab.

En el caso de voclosporina (23) se asoció a MFM logrando una respuesta renal completa a la semana 52 del 40.8 %. En ambos casos la diferencia fue significativa con respecto a los pacientes en la rama de inmunosupresor más placebo. El estudio de voclosporina demostró además que es factible un descenso rápido de la corticoterapia.

Como se destacó antes, no contamos aun con un biomarcador que nos indique cual es el paciente que no responderá a la terapia de inducción standard y que por consiguiente podría, tal vez, beneficiarse de la terapia multi target de entrada. Sin embargo, contamos con datos demográficos y clínicos que nos permiten obtener un perfil del paciente

que podría beneficiarse de una terapia personalizada, más intensa y combinada de entrada con mayores probabilidades de éxito a corto y a largo plazo (24).

Sabemos que los individuos de ascendencia africana tienen menos probabilidad de respuesta al igual que los mestizos en latinoamérica, los pacientes que debutan su enfermedad en forma temprana (antes de los 18 años de edad), quienes dentro de sus manifestaciones de inicio del LES cursan con proteinuria así como quienes han tenido un diagnóstico tardío. No menos importante es destacar que en varios ensayos se demostró que los pacientes con lupus más severo tuvieron mayor respuesta, tal fue el caso del estudio de abatacept, el de

belimumab y más recientemente el de anifrolumab. Podemos, por lo tanto, con herramientas clínicas prever a que pacientes los beneficiara el tratamiento más intenso de entrada y enfrentar su tratamiento en base al nuevo paradigma en lupus y en nefropatía lúpica en particular (25). Finalmente destacamos que más de la mitad de nuestros pacientes con LES puede cursar NL y que, conociendo su asociación a mayor morbilidad y mortalidad, el desafío es diagnosticar tempranamente la enfermedad, realizar periódicamente la búsqueda de compromiso renal y cuando este se presente, adecuar el tratamiento según el fenotipo y el resultado de la histopatología, respetando siempre la decisión del paciente que debe ser informado sobre sus opciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Arthritis Rheumatol. 2019 Sep;71(9):1400-1412.
- Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". Autoimmun Rev. 2006 Mar;5(3):180-6.
- García MA, Marcos JC, Marcos AI, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients Lupus (2005) 14,938-946.
- Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Burgos PI et al. Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance: data from a Latin American cohort. Lupus. 2013 Aug;22(9):899-907.
- Águila Maldonado R, Pereira D, Pendon G et al. Differences between Early and Adult-Onset Systemic Lupus Erythematosus in Cohort of Argentinian Patients [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (suppl 10).
- Tektonidou M, Dasgupta A, Ward M. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1970-2015: A systematic review and Bayesian meta-analysis. Arthritis Rheumatol 68: 1432-1441, 2016.
- Anders HJ, Saxena R, Zhao M-H et al. Lupus nephritis. Nat Rev Dis Primers. 2020 Jan 23;6(1):7.
- Petri M, Barr E and Magder L.S. Risk of Renal Failure Within 10 or 20 Years of Systemic Lupus Erythematosus Diagnosis. J Rheumatol. 2021 Feb;48(2):222-227.
- Yap DYH, Tang CSO, Ma MKM, Lam MF, Chan TM: Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 27: 3248-3254, 2012.
- Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Angeles U, Jara LJ, Saavedra MA. Prognostic factors for treatment response in patients with lupus nephritis. Reumatol Clin.2014;10(3):164-169.
- Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. Arthritis Rheumatol. 2015 May;67(5):1305-13.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheemaet K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2020; 79:713-723.
- Wang G, Wu L, Su H, Feng X, Shi M, Jin L, et al. Association of urinary matrix metalloproteinase 7 with incident flare in lupus nephritis. Arthritis Rheumatol 2021 Feb;73(2):265-275
- Urrego-Callejas T, Álvarez SS, Arias LF, et al. Urinary levels of ceruloplasmin and monocyte chemoattractant protein-1 correlate with extra-capillary proliferation and chronic damage in patients with lupus nephritis Clin Rheumatol. 2021 May;40(5):1853-1859.
- Gómez-Puerta JA, Pons-Estel GJ, Quintana R, et al. A longitudinal multiethnic study of biomarkers in systemic lupus erythematosus: Launching the GLADEL 2.0 Study Group. Lupus. Lupus 2021 Jan 28;96120332098858.
- Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. Practice Guideline Kidney Int. 2018 Apr;93(4):789-796.
- Ioannis Parodis, Farah Tamirou, Frédéric A Houssiau. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. Lupus Science & Medicine 2020;7:e000389.
- Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Rheumatology (Oxford). 2020 Dec 5;59(Suppl5):v69-v81.
- Cosatti M, García L, García MA et al. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tienen efecto protector sobre el desenlace renal en pacientes con Lupus Eritematoso Sistemico y Nefropatía. 53 Congreso Argentino de Reumatología 2020. Poster 0032.
- Furie R, Aroca G, Cascino MD et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2022 Jan;81(1):100-107.
- Deeks ED. Anifrolumab: First Approval Drugs. 2021 Oct;81(15):1795-1802.
- Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. N Engl J Med. 2020 Sep 17;383(12):1117-1128
- Voclosporin: First Approval. 2021 Apr;81(5):605-610.
- Parodis I, Houssiau FA. From sequential to combination and personalised therapy in lupus nephritis: moving towards a paradigm shift? Ann Rheum Dis. 2022 Jan;81(1):15-19.
- Lei Y, Loutan J, Anders H-J. B-cell depletion or belimumab or voclosporin for lupus nephritis? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2021 Mar 1;30(2):237-244.

Naturaleza: Artículo de revisión.

Área: Diagnóstico por imágenes.

Enfermedad autoinmune: Enfermedad inflamatoria vs. degenerativa
de la columna lumbar

Recibido 16/03/2022

Aceptado 31/03/2022

Lumbalgia crónica: ¿enfermedad degenerativa o inflamatoria? Hallazgos en resonancia magnética

Chronic low back pain: degenerative or inflammatory disease? Magnetic resonance imaging findings

Marina Montero, Naul Maria Hatamleh, Gabriel Aguilar

Centro Rossi.
Área de Imágenes
Musculoesqueléticas y Neuroimágenes.
Arenales 2777.
C1425BEE Ciudad de Buenos Aires.
Argentina.

Resumen

Se define como lumbalgia a la sensación dolorosa localizada en la columna lumbar, esta podría presentarse de forma aguda, subaguda o crónica, ésta última si la duración es mayor de 90 días. Es importante en los pacientes con lumbalgia la realización de estudios de imágenes para la adecuada evaluación del raquis. La mayoría de los pacientes presentan en los estudios de imágenes hallazgos degenerativos, otra minoría presenta hallazgos de características inflamatorias, neoplásicas, metabólicas e infecciosas. En nuestro trabajo abordaremos el origen degenerativo e inflamatorio centrándonos en los hallazgos en la resonancia magnética la cual ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica logrando identificar fenómenos inflamatorios en estadios tempranos, en comparación con la radiografía convencional no alcanza a detectar estas alteraciones, lo que ha permitido establecer un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. También nos referiremos a la radiografía convencional, tomografía computada y gammagrafía ósea, como exámenes complementarios para la evaluación del raquis en pacientes con lumbalgia.

Palabras claves: inflamatorio, columna vertebral, espondiloartritis, degenerativo, resonancia magnética.

Abstract

Low back pain is defined as a painful sensation located in the lumbar spine. It can be classified as acute, subacute or chronic, the latter if the duration is longer than 90 days. It is important in patients with low back pain to perform imaging studies for an adequate evaluation of the spine. The majority of patients present with degenerative findings on imaging studies, and another minority present findings of inflammatory, neoplastic, metabolic and infectious features. In this article we will address the degenerative and inflammatory origin focusing on the findings of magnetic resonance imaging, which has demonstrated a high diagnostic sensitivity and specificity, being able to identify inflammatory phenomena in early stages, compared to conventional radiography which is unable to detect these alterations, allowing early diagnosis and timely treatment. We will also refer to conventional radiography, computed tomography and bone scintigraphy as complementary tests for the evaluation of the spine in patients with low back pain.

Keywords: inflammatory, spine, spondyloarthritis, degenerative, magnetic resonance.

Conflicto de intereses :
Los autores no poseen conflicto
de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Naul Hatamieh,
Arenales 2777.
C1425BEE Ciudad de Buenos Aires.
Argentina.
Tel.: +54 11 4011 8800
Correo:
nhatamleh@cdrossi.com



PATOLOGÍA INFLAMATORIA VS. DEGENERATIVA

La enfermedad degenerativa en la columna parece ser una consecuencia inevitable del envejecimiento, los cambios pueden comenzar a observarse a partir de la tercera década y progresar a lo largo de la vida, siendo uno de los principales factores para la incapacidad funcional generando un deterioro significativo en la calidad de vida.

La patología degenerativa involucra con mayor frecuencia a la columna lumbar, seguida en afectación la columna cervical y por último la columna dorsal. Los segmentos más comúnmente afectados son los segmentos L4 a S1 y segmentos cervicales C4 a C7.

Los mecanismos fisiopatológicos principales implicados son: cambios en la irrigación sanguínea de los discos intervertebrales, conforme avanza el proceso degenerativo aparecen las múltiples microlesiones en discos intervertebrales asociado al desgaste del cartílago articular, osteofitos marginales en cuerpos vertebrales y articulaciones, hernias discales, osteopenia y osteoporosis. Asimismo, se acompaña de afectación biomecánica de la columna vertebral, originando cambios secundarios, como estenosis de canal raquídeo, inestabilidad segmentaria y/o anomalías de la alineación vertebral.

Los procesos inflamatorios de la columna vertebral por su parte son una causa frecuente de dolor crónico, pudiendo corresponder a la espondiloartropatías (SpA), artritis reumatoidea (AR) u otras enfermedades inflamatorias menos frecuentes. A menudo, el diagnóstico de espondiloartropatía inflamatoria suele retrasarse por no ser sospechada al momento del informe. Por esta razón creemos que el médico informante debe contar con los conocimientos necesarios para realizar una interpretación correcta de las imágenes.

La AR afecta principalmente la columna cervical, lo que conlleva a veces a que los pacientes desarrollen una subluxación atlanto axoidea anterior. Las anomalías en la columna torácica y lumbar son relativamente raras. Los hallazgos por imagen incluyen sinovitis erosiva, subluxación de ligamentos y osteopenia, además se puede observar osteítis inflamatoria cuando hay presencia de edema óseo medular detectado en estudio de resonancia magnética (RM). Las erosiones óseas se detectan mejor con tomografía computada (TC) que con RM o radiografía (RX).

Las espondiloartritis son enfermedades autoinmunes mediadas por reacción antígeno/anticuerpo que suelen tener predilección por las uniones de los ligamentos (entesitis). Este proceso inflamatorio genera citoquinas que ocasionan edema óseo con consecuente aparición de erosiones, desorganización de la estructura ósea y ligamentosa que promueven la artritis reactiva y la eventual osificación de los ligamentos en las interfases de las entesis.

Las espondiloartritis incluyen la espondilitis anquilosante (EA), la artritis psoriásica, artritis reactiva, espondilitis enteropática y SpA indiferenciada.

Las espondiloartropatías seronegativas se pueden categorizar mejor teniendo en cuenta los hallazgos de la imagen correlacionados con la presentación clínicas y los resultados de laboratorio.

La EA es la enfermedad inflamatoria seronegativa más frecuente en adultos, con una prevalencia estimada del 0,1-0,2 % en la población general. El gen HLA-B27 (antígeno leucocitario humano B27) está presente en el 95 % de los pacientes, pero sólo un pequeño porcentaje de los individuos positivos para HLA-B27 desarrollan el trastorno (1). Generalmente comienza afectando las articulaciones sacroilíacas y luego involucra la columna dorsal y lumbar. A medida que avanza la columna vertebral se vuelve completamente rígida con pérdida de sus curvaturas y movimientos normales. Si no se trata la enfermedad progresará a la anquilosis ósea de las articulaciones.

En las etapas tardías la cuadratura de los cuerpos vertebrales es un rasgo característico y es causa de la combinación de las erosiones en las esquinas vertebrales y la formación de hueso perióstico nuevo a lo largo de la cara anterior del cuerpo vertebral.

La inflamación adicional origina formación de sindesmotifos, que hacen referencia a la presencia de osificación en las fibras externas del anillo fibroso, lo que conlleva a formación de puentes óseos entre las esquinas inflamadas de las vértebras adyacentes. La osificación también ocurre dentro de las fibras del tejido conjuntivo paravertebral adyacente y de los ligamentos interespinosos posteriores.

Por otra parte, se debe considerar también la artritis inflamatoria asociada con la psoriasis. Entre los pacientes con psoriasis, la prevalencia de artritis inflamatoria varía del 6 % al 42 % (1).

El manejo moderno de las patologías inflamatorias depende del diagnóstico temprano y el tratamiento con medicamentos antiinflamatorios o agentes biológicos modificadores del curso de la enfermedad, así como la fisioterapia, los cuales se deben iniciar lo antes posible.

EL ROL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA PATOLOGÍA INFLAMATORIA VS. DEGENERATIVA EN LA LUMBALGIA CRÓNICA

La RM es el examen de elección en pacientes con lumbalgia crónica que no han respondido al tratamiento médico conservador, permitiendo una mejor evaluación y diagnóstico en la patología lumbar.

La indicación de la RM queda supeditada para aquellos pacientes con dolor de espalda que no responden a los tratamientos conservadores, pacientes que presentan progresión de la clínica a pesar del tratamiento instaurado, pacientes con clínica sugestiva de enfermedad inflamatoria del raquis, así como enfermedades de origen infeccioso, tumoral o fracturas por insuficiencia. A continuación algunas de las indicaciones de RM más importantes:

- Dolor de 6 semanas de evolución a pesar del tratamiento conservador.
- Dolor con radiculopatía asociada y/o déficit neurológico.
- Síntomas relacionados con la estenosis de canal espinal o sospecha de lesión medular.
- Síndrome de cola de caballo.
- Pacientes sometidos a cirugía previa con aumento o aparición de sintomatología.
- Candidatos a tratamiento quirúrgico.
- Sospecha de patología inflamatoria, infecciosa o neoplásica.
- Pacientes inmunodeprimidos.
- Falta de certeza diagnóstica (2).

En el estudio de la lumbalgia, se emplean secuencias que permiten visualizar cambios inflamatorios y estructurales óseos. Para ello contamos con la secuencia Short Time Inversión Recovery (STIR) o secuencias potenciadas en T2 con técnicas de supresión grasa. El estudio debe contar con imágenes en planos axial y sagital.

Las imágenes presentan señal incrementada (hiperintensidad) en las secuencias ponderadas en T2, correspondiendo al edema de la médula ósea que guarda relación con los cambios inflamatorios y estructurales. También puede observarse la presencia de reemplazo graso como cambios crónicos, identificando incremento de la señal en las secuencias ponderadas en T1. Este hallazgo es frecuente en las esquinas vertebrales anteriores o en las articulaciones sacroilíacas.

La resonancia presenta como una de sus ventajas principales la detección temprana de los signos inflamatorios de la médula ósea en pacientes con RX normal. Los estudios de TC, y RX han demostrado relevancia en la evaluación de los cambios estructurales óseos, pero no permiten visualizar cambios

inflamatorios (edema óseo) en la etapa inicial, por lo que deberá ser utilizada como alternativa cuando la RM está contraindicada o no disponible (2). Por lo tanto, se ha considerado que la RX y la TC son herramientas diagnósticas que complementan a la RM en la patología inflamatoria aguda, presentando mayor utilidad en la búsqueda de lesiones crónicas.

El uso del contraste paramagnético y las secuencias de RM potenciadas por difusión pueden ser útiles en los casos en que las imágenes STIR son equívocas, pero generalmente son innecesarias cuando las secuencias STIR o la saturación de grasa ponderada en T2 están bien realizadas.

HALLAZGOS EN RESONANCIA MAGNÉTICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

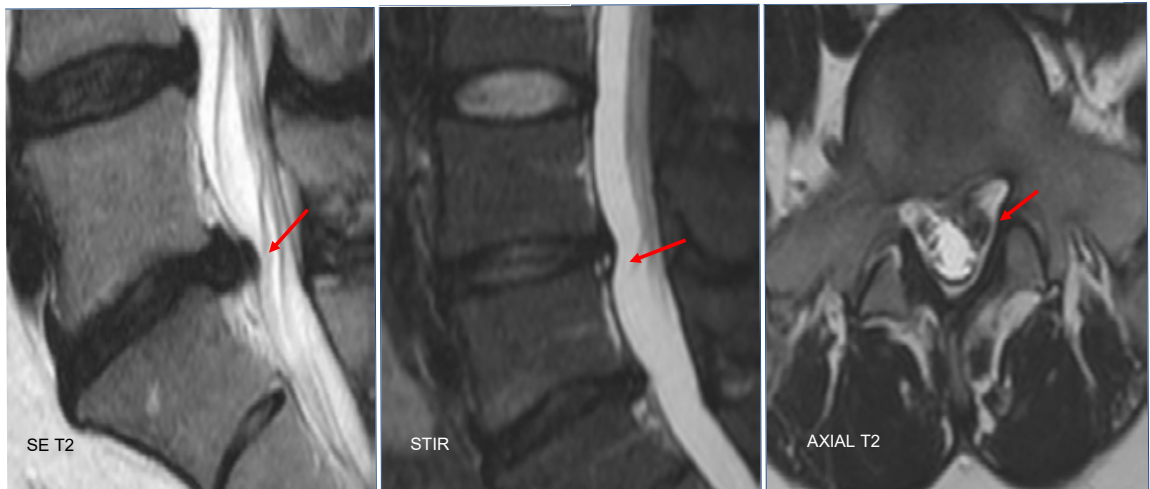
La enfermedad degenerativa de la columna puede afectar a cualquier componente de la unidad disco-vertebral o a una combinación de varios. Los cambios degenerativos discales suelen ser los primeros en aparecer e incluyen las siguientes subcategorías: degeneración, fisura del anillo fibroso, abombamiento discal y hernia.

En la RM la degeneración discal se manifiesta como pérdida de la hiperintensidad de señal T2 del núcleo pulposo y el anillo fibroso, además pérdida de altura del disco intervertebral y abombamientos discales. Asimismo, la pérdida de la presión intradiscal hace que el anillo fibroso sea sometido a más carga, lo que da lugar a la aparición de fisuras (Caso 1).

Otros signos de degeneración discal son la fibrosis, la calcificación discal, fenómenos de vacío o gas intradiscal y/o acumulación del líquido en el interior del disco.

Caso 1

Discopatía L5-S1 (flecha)



Discopatía posterolateral izquierda que contacta con la raíz nerviosa

Las hernias discales pueden identificarse tanto en planos sagital como axial.

Las hernias posteriores se visualizan como un abultamiento focal en el contorno del disco, normalmente hipointenso en T1 y T2, que produce compresión de la grasa epidural (hiperintensa T1) y efecto de masa sobre el saco tecal adyacente.

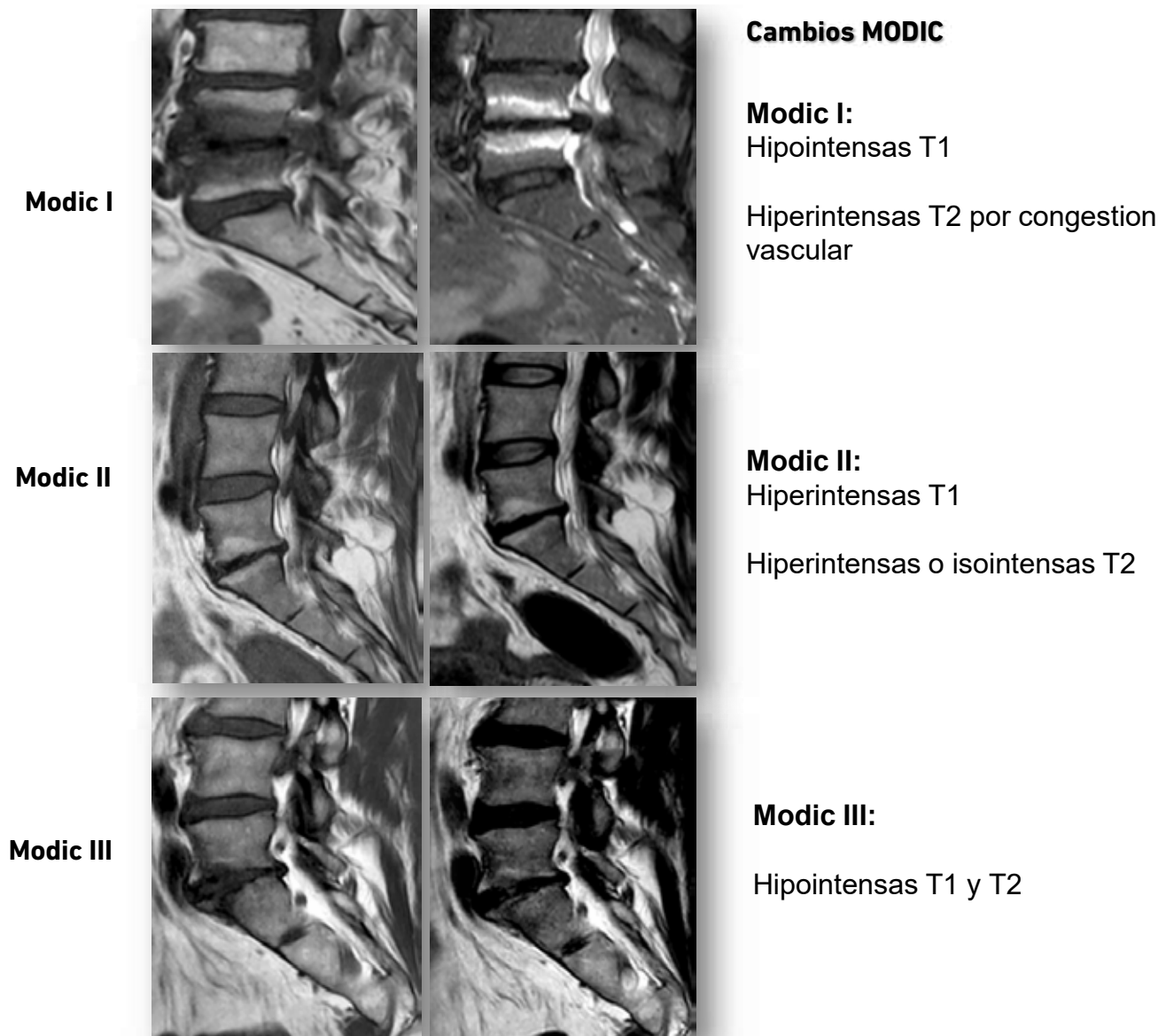
Las hernias intraesponjosas consisten en el desplazamiento del núcleo pulposo en dirección craneal o caudal hacia el hueso subcondral de la placa terminal de la vértebra. La mayoría se produce en el tercio medio y posterior de los cuerpos vertebrales, fundamentalmente en el segmento comprendido entre D7 y L2. Se visualizan mejor en los planos sagitales, con una intensidad de señal similar al disco y en continuidad con él. Pueden asociar esclerosis ósea adyacente. Las hernias agudas pueden presentar edema

óseo y realce periférico tras la administración de contraste intravenoso.

La degeneración y rotura de la placa terminal conduce a una pérdida de presión del núcleo pulposo y a la migración del disco hacia el cuerpo vertebral. Esto provoca una respuesta inflamatoria y edema en el hueso subcondral, que se manifiesta en la RM como cambios de tipo MODIC. Existen tres tipos y pueden encontrarse aislados o en combinación (Figura 1 "Clasificación MODIC") (3).

Por otra parte, la formación de osteofitos es debida a los cambios hipertróficos en los bordes de los cuerpos vertebrales producidos por el estrés mecánico en dicha localización y por la tracción crónica en lugares de fijación de las fibras de Sharpey. Estos muestran por lo general una orientación horizontal, lo que ayuda a distinguirlos de los sindesmofiti-

Figura 1. Clasificación MODIC



tos de las artropatías seronegativas, que están orientados verticalmente. (Caso 2).

Otro cambios frecuentemente identificados en la patología degenerativa es la artrosis de las articulaciones facetarias, las cuales se cree que son secundarios a estrés repetido causado por la subluxación de la articulación durante el movimiento. Es más frecuente en los segmentos bajos cervicales y lumbares.

Los signos de artrosis facetaria incluyen la formación de osteofitos, aumento de tamaño de las facetas, estrechamiento del espacio articular, líquido articular, hipertrofia sinovial, esclerosis subcondral, erosiones, formación de quistes y edema óseo en los elementos posteriores, así como en los tejidos blandos adyacentes.

Los cambios degenerativos interespinosos están dados por la reducción del espacio y contacto de las apófisis espinosas entre sí, lo que conlleva a la formación de esclerosis y cambios óseos reactivos, con edema de partes blandas, así como formación de quistes y líquido en la bursa interespinosa, conocido como "fenómeno de Baastrup". Otras modificaciones similares degenerativas se visualizan a nivel uncovertebral, en las vértebras cervicales.

También hay modificaciones degenerativas ligamentarias que se caracterizan por cambios de señal con signos de hipertrofia del ligamento longitudinal posterior, pudiendo ser identificados como una masa isointensa o ligeramente hiperintensa en T1 con respecto a la musculatura paravertebral. Puede ser unilateral o bilateral y ocurre con frecuencia en la región lumbar baja, donde puede alcanzar un espesor de más de 4 mm.

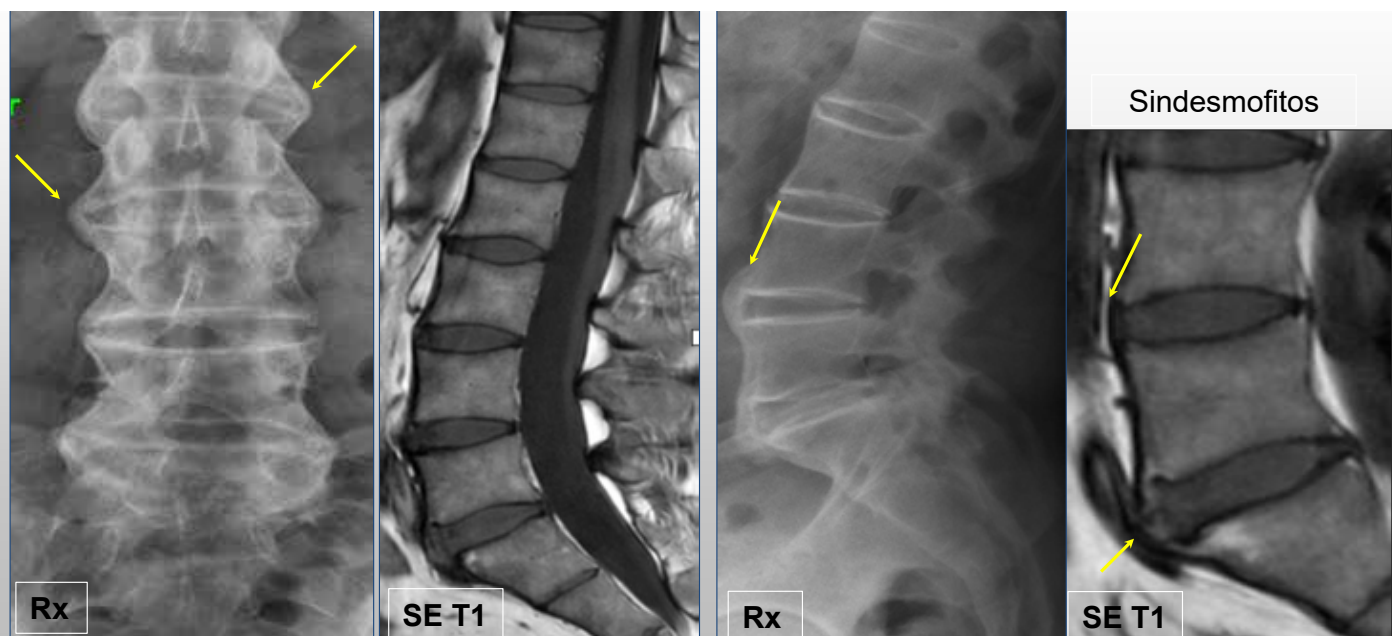
Todos los cambios degenerativos de las estructuras de la unidad disco vertebral descritos previamente contribuyen, de forma aislada o en conjunto, a la estenosis de canal espinal, en especial el abombamiento discal o las hernias discales, siendo imprescindible su descripción y clasificación detallada en los informes radiológicos, dada la implicancia de un tratamiento adecuado (Caso 3).

Como lo mencionamos anteriormente, la RM es la herramienta diagnóstica más sensible para la identificación de la enfermedad inflamatoria discovertebral. Los hallazgos de edema óseo del cuerpo vertebral se conocen como espondilitis, los cuales están dados por las entesitis que hacen referencia a las alteraciones inflamatorias que ocurren en los sitios de inserción del anillo fibroso discal a la plataforma vertebral ósea, en la unión del ligamento y hueso, estas predominan en la unión anterior y son frecuentes en las espondiloartritis. (2)

La presencia de erosiones de las plataformas vertebrales con los cambios de esclerosis reactiva, podrían ser demostradas también por medio de estudios convencionales de RX. Sin embargo, la RM ha permitido identificar estos signos con alta especificidad y sensibilidad diagnóstica, la cual se incrementa en ausencia de nódulos de Schmorl, osteofitos y en aquellos pacientes menores de 40 años.

Las erosiones en las esquinas vertebrales se denominan "lesiones de Romanus", las cuales guardan relación con la agudización del cuadro clínico y se presentan como un área de erosión ósea que involucra tanto el borde anterior, como el posterior de las plataformas vertebrales. Estas son visibles en la etapa activa de la enfermedad y se verán cómo focos de baja señal en secuencias T1, con aumento de señal

Caso 2. Osteofitos/Sindesmofitos (Rx + SE T1)

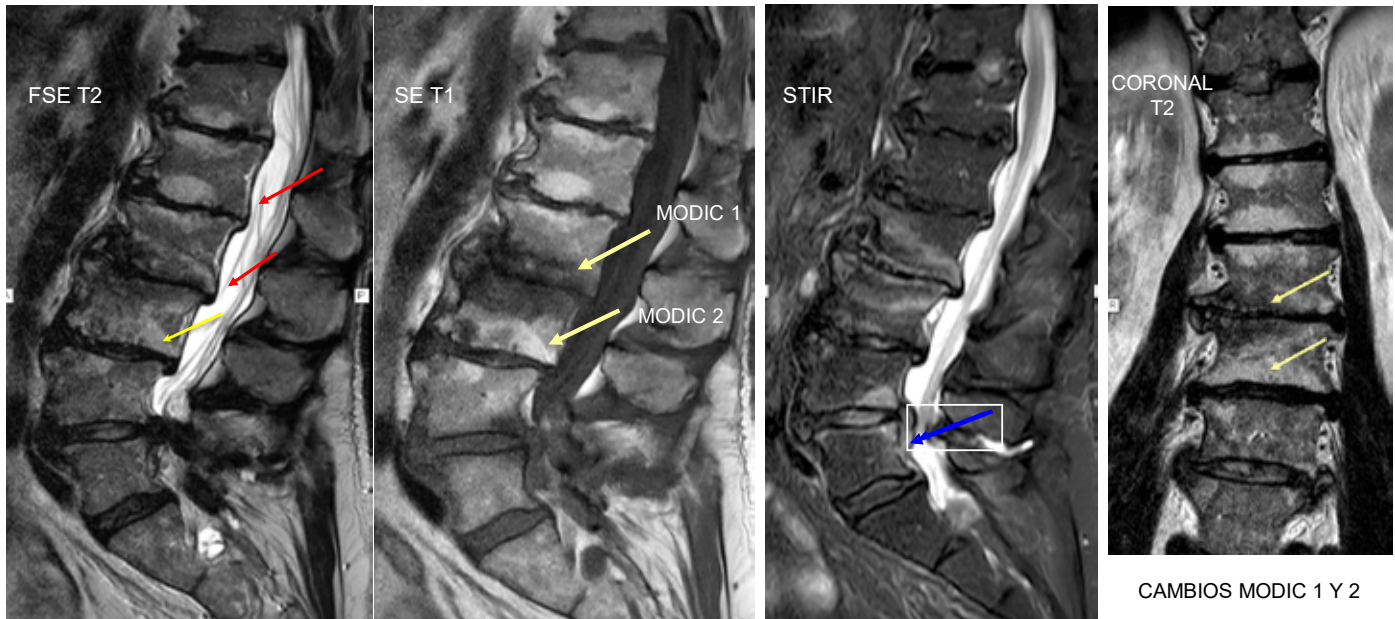


Caso 3

Retrolistesis (flechas rojas)

Cambios Modic (flechas amarillas)

Migración discal L4-L5 (flecha azul)



en secuencias STIR y realce medio tras la administración del contraste endovenoso. Son fácilmente identificables en el plano sagital y se caracterizan por presentar un patrón geográfico triangular. Cuando la erosión se asocia a esclerosis reactiva se denominan *shiny corners*, es decir, esquinas brillantes, estas guardan relación con áreas de reemplazo o degeneración grasa, que se identifican en la RM con aumento de la señal en secuencias T1 y baja señal en secuencias STIR y secuencias *fat-sat* ponderadas en T2 (Caso 4).

Las lesiones de Romanus progresan con formación de sindesmofitos (osificación de las fibras externas del anillo fibroso). Cuando éstas involucran múltiples segmentos, pueden producir la característica espina dorsal en "caña de bambú", debido a que dicho proceso inflamatorio da como resultado la osificación de los ligamentos longitudinales

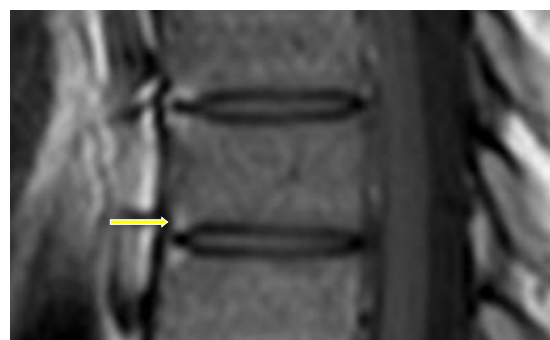
que se insertan en los cuerpos vertebrales produciendo la cuadratura del cuerpo vertebral a medida que avanza la fusión (5). El disco intervertebral en casos de fusión podría presentar cambios de señal en secuencias T1 debido a la presencia de osificación o calcificaciones.

Por otra parte, la sacroileítis es el hallazgo distintivo de las espondiloartritis, siendo bilateral y simétrica en las EA y EspA enteropática. Mientras que en EspA psoriásica y AR puede ser bilateral o unilateral. En los estadios avanzados de la patología inflamatoria, la articulación sacroilíaca puede presentar osificaciones de las superficies articulares que conlleva a la anquilosis (Caso 5). Es esta la razón principal por la que los estudios de RM han logrado revolucionar el diagnóstico precoz, dado a la fácil detección de los cambios de edema óseo medular (Tabla 1).

Caso 4. Parte I

Edema óseo en ángulos vertebrales hiperintensa en Stir (flechas rojas)

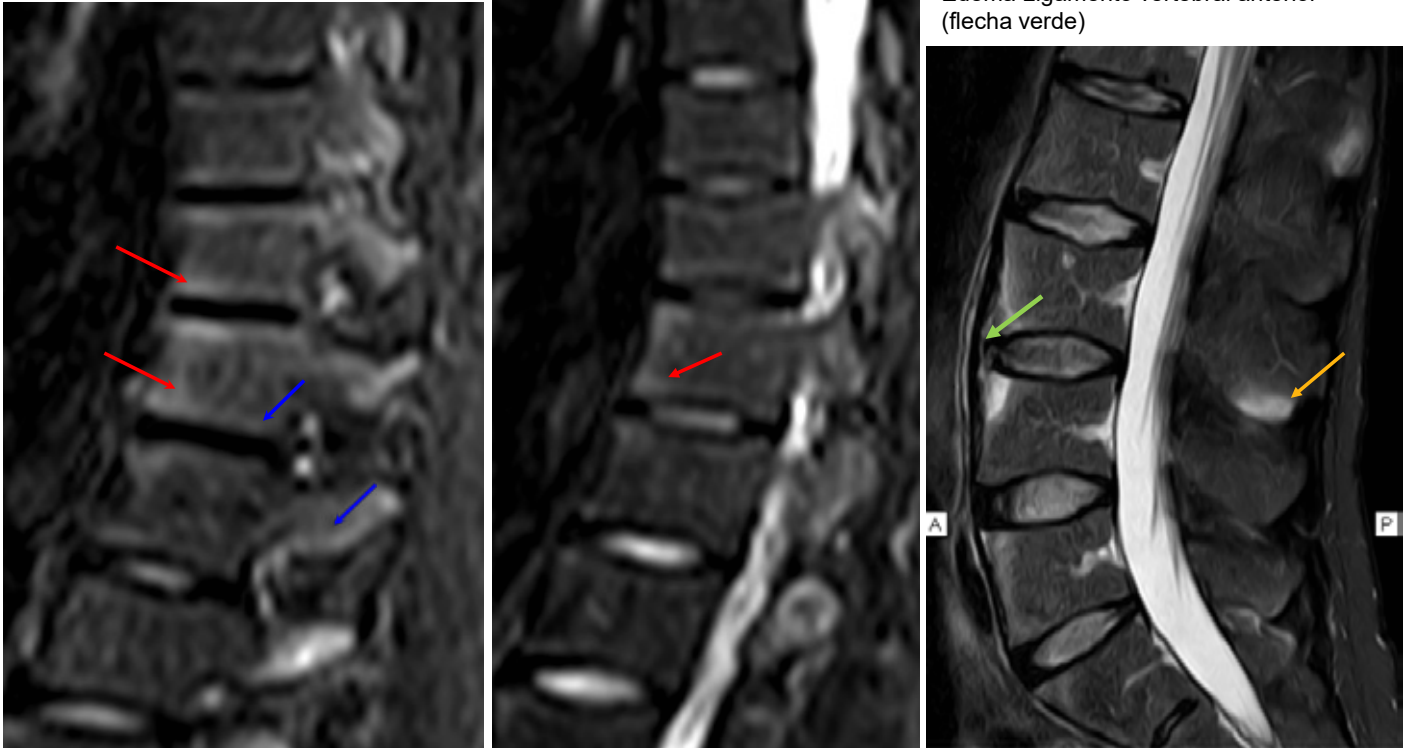
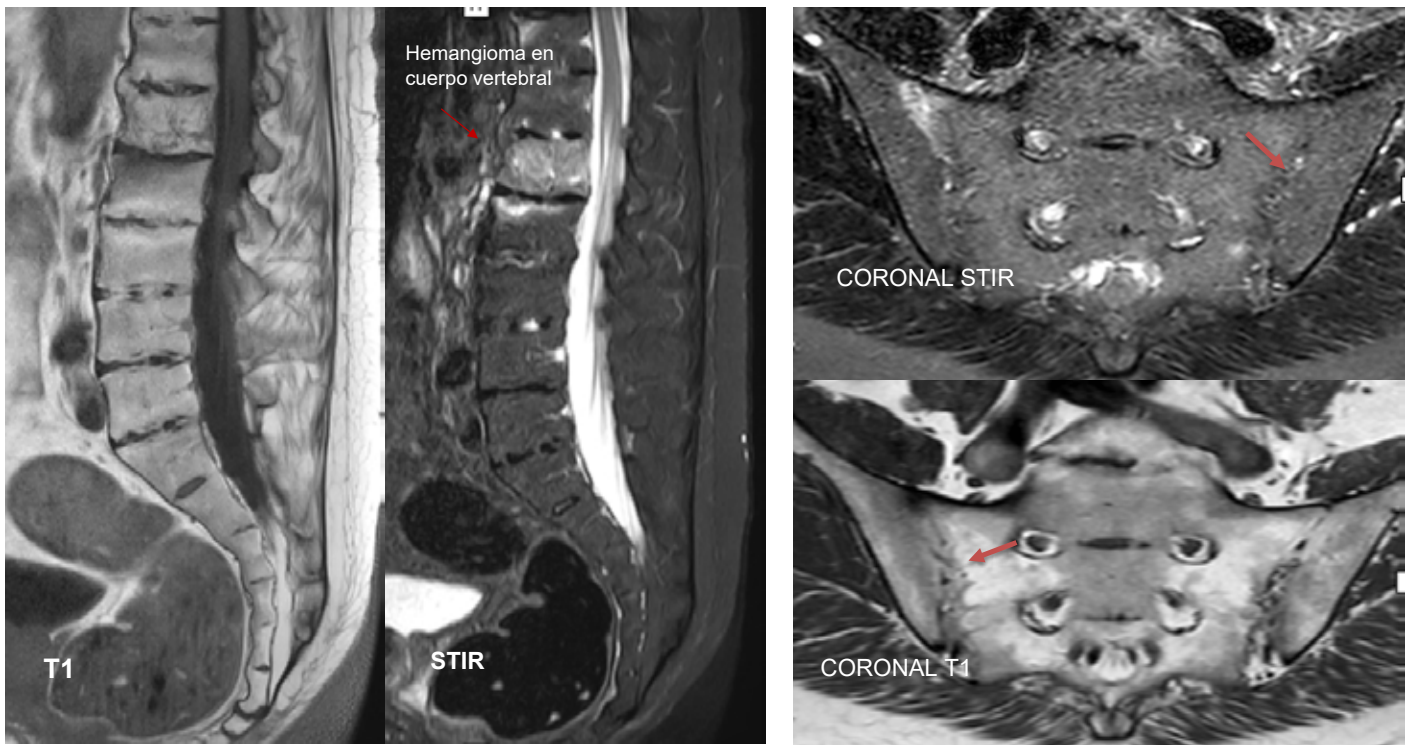
Infiltración grasa en ángulos vertebrales hiperintensa en T1 (flechas amarillas)



Caso 4. Parte II

Edema óseo (flecha azul)
Shiny corners (flechas rojas)

Edema costo vertebral (flecha amarilla)
Edema Ligamento vertebral anterior
(flecha verde)

**Caso 5. Modificaciones estructurales crónicas de EspA en columna lumbar y anquilosis de las articulaciones sacroilíacas**

Sindesmofitos, puentes óseos entre los cuerpos vertebrales, metaplasia grasa, modificaciones inflamatorias con anquilosis de las articulaciones interapofisarias y osificación de ligamentos paravertebrales y paraespinales

Anquilosis de las articulaciones sacroiliacas (flechas rojas)

Tabla 1. Puntos clave para el diagnóstico diferencial detectadas por resonancia magnética

Degenerativos

- Modificaciones en la señal disco intervertebral por la presencia de desgarros del anillo fibroso, calcificaciones
- Abombamiento discal difuso o asimétrico
- Hernia discal con signos de secuestro o no
 - ☞ Protrusión: el diámetro de la base de la hernia es mayor que cualquiera de los diámetros entre sus bordes
 - ☞ Extrusión: la distancia entre los bordes del material del disco es mayor que el diámetro de la base, en cualquiera de los planos. Pueden existir signos de migración
 - ☞ Extrusión con secuestro: no hay comunicación del material extraído con el disco intervertebral
- Hernia intraesponjosa o hernia de Schmorl
- Cambios degenerativos de la placa terminal
- Cambios degenerativos en la médula ósea (tipo MODIC)
 - ☞ *Claw Sig* Presencia de regiones hiperintensas en los márgenes entre la médula ósea normal y la médula edematosa
- Osteofitos con orientación horizontal.
- Erosiones óseas con cambios de esclerosis.
- Signos de artrosis facetaria
- Cambios degenerativos interespinosos - fenómeno de Bastrup
- Hipertrofia del ligamento amarillo
- Estenosis del canal raquídeo
- Otras: escoliosis, cifosis y lordosis degenerativa. Inestabilidad segmentaria y espondilolistesis degenerativa. Fracturas por estrés de la *pars* articulares, en ocasiones causadas por los esfuerzos mecánicos repetitivos

Inflamatorios

- Sinovitis erosiva, subluxación de ligamentos y osteopenia (AR)
- Osteítis inflamatoria (edema óseo)
- Erosiones especialmente de la apófisis odontoides (AR)
- Subluxaciones que se clasifican según el segmento columna cervical afectado:
 - ☞ Atlantoaxoideas y subaxiales
- Entesitisopatías y entesitis (EspA)
- Sacroileítis (EA afectación articular predominante)
 - ☞ Esclerosis subcondral y edema óseo a predominio del hueso ilíaco
- Anquilosis de las articulaciones y cuadratura de los cuerpos vertebrales (EA etapas tardías)
- Espina vertebral en caña de bambú (etapas tardías)
 - ☞ Fusión de los cuerpos vertebrales por la formación de sindesmositos y osificación ligamentaria
- Fracturas en palo de tiza (EA)
 - ☞ fx transversales del cuerpo vertebral
- Espondilitis. Lesión de Anderson (afectación inflamatoria del disco intervertebral)
- Lesión Romanus
 - ☞ Erosiones óseas que pueden involucrar el borde anterior como posterior de los cuerpos vertebrales
- Esquinas brillantes
 - ☞ Esclerosis reactiva asociada
- Inflamación y edema óseo en las uniones costovertebrales
- Osificaciones o calcificaciones con cambios de señal del disco intervertebral en t1

CONCLUSIÓN

La patología degenerativa e inflamatoria de la columna presentan superposición de signos y síntomas clínicos. El médico informante debe estar capacitado para diferenciar a través de los estudios de imágenes entre los estudios con hallazgos degenerativos vs. inflamatorios, basándose en el conocimiento integral de estas enfermedades, teniendo en cuenta la presentación clínica y estudios complementarios.

La indicación principal para la realización de una RM debe estar justificada ante la sospecha de una enfermedad sistémica o enfermedad que requiera un manejo quirúrgico o bien en pacientes que no presentan una adecuada respuesta al tratamiento conservador. Los hallazgos por imágenes son claves a la hora de evaluar las etapas agudas del tratamiento, la estabilidad de la columna y la respuesta al tratamiento. Los hallazgos en imágenes en el raquis lumbar deben considerar su localización, distribución, comportamiento en las diferentes secuencias realizadas y los cambios poscontraste.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson D, Abreu M. Spine Degeneration and Inflammation. Juerg Hodler, Dr. Rahel A. Kubik-Huch, and Prof. Dr. Gustav K. von Schulthess, editors. Musculoskeletal Diseases 2021-2024: Diagnostic Imaging. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570148/>. April 13, 2021. Chapter 14.
2. García J, Martínez A, Pozo J. Patología degenerativa de la columna vertebral. F. Ruiz Santiago, J. García Espinosa, M. Castellano García, A. Martínez Martínez, J. Pozo Sánchez, L. Guzmán Álvarez, editores. Columna vertebral. http://aula.campuspanamericana.com/_Cursos/Curso01417/Temario/Experto_Resonancia_Magnetica_Musculosq/M2T3texto.pdf. Editorial Panamericana. 2019. Modulo 2. Pagina 3.
3. Modic M, Steinberg P, Ross J, Masaryk T, Carter J. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology* 1988 Jan; 166(1 Pt 1):193-9. Doi: 10.1148/radiology.166.1.3336678. PMID: 3336678
4. Narváez J, Hernández J, Iserna J, Sánchez J. Enfermedades reumatólogicas en la columna vertebral: diagnóstico radiológico. *Seram Radiología* Volume 58, Supplement1. April 2016, Pages 35-49. Doi: [org/10.1016/j.rx.2016.01.002](https://doi.org/10.1016/j.rx.2016.01.002)
5. Sanhueza A, Prieto J, Weisz J. Espondiloartritis anquilosante: revisión de hallazgos imagenológicos en la columna. *Revista chilena de radiología*. Vol. 22. Núm. 4. páginas 171-183 (Octubre - Diciembre 2016). Doi: 10.1016/j.rchira.2016.11.004
6. Aoki J, Yamamoto I, Kitamura N, End plate of the discovertebral joint: degenerative change in the elderly adult. *Radiology*. 1987 Aug;164(2):411-4. Doi: 10.1148/radiology.164.2.3602378. PMID: 3602378
7. Kovacs F, Arana E. Patología degenerativa en la columna lumbar. *Seram. Radiología* Volume 58, Supplement 1, April 2016, Pages 26-34. Doi: [org/10.1016/j.rx.2015.12.004](https://doi.org/10.1016/j.rx.2015.12.004).
8. Kos N, Gradisnik L, Velnar T. A Brief Review of the Degenerative Intervertebral Disc Disease. *Med Arch*. 2019 Dec;73(6):421-424. Doi:10.5455/medarh.2019.73.421-424. PMID: 32082013
9. Paholpak P, Dedeogullari E, Lee C. Do modic changes, disc degeneration, translation and angular motion affect facet osteoarthritis of the lumbar spine. *European Journal of Radiology* 2018; 193-199. Doi:10.1016/j.ejrad.2017.11.023

Naturaleza: Revisión

Área: Inmunología

Enfermedad autoinmune: Inmunodeficiencia común variable

Recibido 20/03/2022

Aceptado 04/04/2022

Inmunodeficiencia común variable: criterios diagnósticos, presentación clínica y tratamiento

Common variable immunodeficiency: diagnostic criteria, clinical presentation and treatment

Diana I. Liberatore

Médica pediatra. Especialista en
inmunología pediátrica.
Jefa de la Sección Inmunología.
Servicio de Clínica Pediátrica.
Departamento de Pediatría.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Médica Asociada.
Sección Reumatología de Adultos.
Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resumen

La inmunodeficiencia común variable es la más común de las inmunodeficiencias humorales sintomáticas. La hipogammaglobulinemia es una de sus principales características, lo que condiciona la susceptibilidad aumentada a las infecciones. La disregulación del sistema inmune es frecuente y se manifiesta con fenómenos autoinmunes y enfermedades autoinflamatorias.

Palabras claves: inmunodeficiencia común variable, hipogammaglobulinemia, tratamiento con gammaglobulina.

Abstract

Common variable immunodeficiency is the most common symptomatic humoral immunodeficiencies. Hypogammaglobulinemia is one of its main characteristics, which determines the increased susceptibility to infections. Dysregulation of the immune system is common with autoimmune phenomena and autoinflammatory diseases.

Keywords: common variable immunodeficiency, hypogammaglobulinemia, gammaglobulin treatment.

Conflicto de intereses:
La autora declara no tener ningún
conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Diana Inés Liberatore.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Departamento de Pediatría.
Perón 4190. Buenos Aires. Argentina.
Correo: diana.liberatore@hiba.org.ar

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS. ERRORES INNATOS DEL SISTEMA INMUNE

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) surgen por defectos genéticos del sistema inmune que, en la mayoría de los casos producen un déficit de la función, con el consiguiente aumento de la susceptibilidad para contraer infecciones por gérmenes habituales y en otros casos por gérmenes exclusivos de acuerdo a la vía que esté comprometida. En algunas ocasiones, el defecto genético produce una disregulación del sistema inmune llevándolo a funcionar ineficientemente, lo que se expresa como fenómenos autoinmunes y/o autoinflamatorios.

Sea por déficit o por exceso, el sistema inmune falla con la consecuente alteración en su

función, es por esto que el nombre de inmunodeficiencias se reemplazó recientemente por el de errores innatos del sistema inmune.

Hay descritas más de 400 IDP con sus mutaciones genéticas (1), siendo un error frecuente pensar que las inmunodeficiencias hacen su debut sólo en la infancia.

Por lo tanto, es muy importante que los médicos que atienden personas en edad adulta estén alertas frente a signos que puedan sugerir su presencia.



INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE. DESÓRDENES DE INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

Definición

Es la más común de las IDP en adultos. Tiene una prevalencia de 1:25.000-50.000.

El término inmunodeficiencia común variable (IDCV) fue acuñado en 1971 por un comité de la Organización Mundial de la Salud para excluir otras deficiencias de anticuerpos con herencia conocida como la agammaglobulinemia ligada al X, entre otras.

En 2009 la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS) conservó el acrónimo en inglés de CVID por *common variable immunodeficiency*, aunque le dio otro significado a la letra D, enfatizando la naturaleza heterogénea de esta entidad: desórdenes de inmunodeficiencia común variable (CVID: *common variable immunodeficiency disorders*).

La IDCV es, desde el punto de vista etiológico, un grupo heterogéneo de inmunodeficiencias primarias. En los últimos años se han descrito algunas variantes genéticas que permiten reclasificar a un grupo de aproximadamente 20-25% de pacientes que cumplen con los criterios diagnósticos de IDCV. Si bien, no es necesario solicitar estudios moleculares para confirmar el diagnóstico, puede tener una indicación precisa solicitarlos en pacientes que reúnan características particulares. Las causas monogénicas de un fenotipo de IDCV pueden implicar otros planteos terapéuticos.

En 1999, de acuerdo con la propuesta de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (European Society for Immunodeficiencies, ESID) y el Grupo de Inmunodeficiencia Panamericano se establecieron los siguientes criterios para establecer el diagnóstico probable de IDCV (2):

Diagnóstico probable: paciente varón o mujer con marcada disminución de inmunoglobulina G (IgG) (al menos 2 SD por debajo de la media de edad) y una marcada disminución en al menos uno de los isotipos inmunoglobulina M (IgM) o inmunoglobulina A (IgA), y que cumple con todos los siguientes criterios:

- ✍ Inicio de la inmunodeficiencia luego de los 2 años de edad.
- ✍ Ausencia de isohemaglutininas y/o falla de respuesta a vacunas.
- ✍ Descartadas otras causas de hipogammaglobulinemia.

Otras causas de hipogammaglobulinemia:

- ✍ Por pérdida excesiva de inmunoglobulinas (nefrosis, quemaduras graves, linfangiectasia, enteropatía).

- ✍ Por drogas (anticuerpo monoclonal anti-CD20, carbamazepina, glucocorticoides, sulfasalazina).
- ✍ Anomalías cromosómicas (trisomía 8, trisomía 21).
- ✍ Enfermedades infecciosas (infecciones por VIH, infecciones congénitas con el virus de la rubéola, por citomegalovirus).
- ✍ Enfermedades oncológicas leucemias, linfomas.
- ✍ Gammapatía monoclonal

En 2014, ESID revisó los anteriores y estableció nuevos criterios (3). Para establecer el diagnóstico se debe cumplir con un criterio clínico, un criterio cuantitativo de inmunoglobulinas y un criterio de funcionalidad humoral.

Criterio clínico: Uno de los siguientes criterios debe estar presente: mayor susceptibilidad a las infecciones, manifestaciones autoinmunes, enfermedad granulomatosa, linfoproliferación policlonal inexplicable u algún otro miembro de la familia afectado con deficiencia de anticuerpos.

Criterio cuantitativo de inmunoglobulinas: marcada disminución de IgG y marcada disminución de IgA con o sin niveles bajos de IgM (medidos al menos dos veces; <2 DE de los niveles normales para su edad).

Criterio de funcionalidad humoral: uno de los dos siguientes: mala respuesta de anticuerpos a las vacunas y/o ausencia isohemaglutininas; células B de memoria post-switch bajas (<70% del valor normal relacionado con la edad).

Además se debe descartar que no se trate de una hipogammaglobulinemia secundaria, el diagnóstico se puede establecer a partir de los 4 años de edad y no debe haber compromiso de inmunidad celular.

Con respecto al criterio cuantitativo de inmunoglobulinas, aclararemos cuál es el valor de IgG que se debe considerar para definir hipogammaglobulinemia en un paciente con IDCV.

En los adultos, se acepta, en general, como hipogammaglobulinemia, una concentración de IgG de 450 mg/dl o menor. Sin embargo, se observa que algunos pacientes con IDCV tienen niveles de IgG relativamente altos, hasta 600 mg/dl en el momento del diagnóstico. Siempre se debe repetir el dosaje en 2 muestras separadas.

Además del valor cuantitativo es fundamental evaluar la funcionalidad de las respuestas humorales. Si los niveles de IgG son extremadamente bajos, 200 mg/dl no se considera necesario testear la funcionalidad humoral.

Los pacientes con IDCV tienen una deficiencia en la formación de anticuerpos. La ausencia de respuesta humoral es un criterio absoluto para el diagnóstico de IDCV. Ésta se evalúa con serología de tipo IgG para antígenos proteicos como hepatitis A, hepatitis B, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, tétanos, etc. No es necesario evaluar la respuesta en todos los antígenos posibles y se considera alteración de la

funcionalidad humoral cuando la respuesta está ausente, en por lo menos, dos antígenos proteicos T dependientes (4).

También se debe investigar la respuesta a antígenos polisacáridos T independientes como el neumococo. Para evaluar la respuesta antineumocócica se deben dosar los anticuerpos antineumocócicos antes y después de vacunar con la vacuna no conjugada antineumocócica. La respuesta global al antígeno polisacárido del neumococo se realiza en varios laboratorios, no así la respuesta frente a los diferentes serotipos contenidos en la vacuna.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

La IDCV se presenta con un amplio espectro clínico. Las manifestaciones clínicas más comunes son: infecciones recurrentes, enfermedades autoinmunes, enteropatía, enfermedades granulomatosas y neoplasia linfoide (4).

Las infecciones pueden aparecer en la infancia, como así también, recién, en la segunda o tercera década de la vida. Dentro de las infecciones del tracto respiratorio, las neumonías, bronquitis crónica y sinusitis son las más frecuentes. El compromiso respiratorio es sumamente frecuente, ocurriendo en el 90 % de los pacientes (4). Frecuentemente se observan bronquiectasias. Más raramente pueden presentar meningitis u osteomielitis. Los gérmenes más frecuentes son *streptococcus pneumoniae* y *H. influenzae*.

Una mención especial merece la enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa y linfocítica: GLILD (*granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease*) que ocurre en el 8 al 20 % de los pacientes con IDCV (5). En esta entidad se observa el desarrollo de granulomas e hiperplasia linfoide que en el pulmón se asemeja al patrón de neumonía intersticial linfoide y también se observa bronquiolitis folicular. Esta entidad no debe confundirse con otras enfermedades pulmonares granulomatosas como la sarcoidosis. Los pacientes con sarcoidosis presentan hipergammaglobulinemia y características radiológicas diferentes.

GLILD es el componente pulmonar de la enfermedad linfoproliferativa benigna en IDCV, que incluye adenopatías, esplenomegalia e inflamación granulomatosa en otros órganos (hígado, piel). Se describe una mayor prevalencia de esplenomegalia citopenia autoinmune y bronquiectasias en estos pacientes (6).

El tratamiento combinado inmunosupresor dirigido tanto a las células B (rituximab) como a las células T (azatioprina, micofenolato y otros) se ha utilizado con éxito en el tratamiento de GLILD (6,7).

La interconsulta con el neumonólogo debe realizarse periódicamente con estudios funcionales respiratorios y estudios

por imágenes. Una tomografía computada de alta resolución es de buena práctica al inicio del diagnóstico de la inmunodeficiencia para establecer la indemnidad y/o secuelas previas al inicio del tratamiento.

El compromiso gastrointestinal es frecuente (20 %-60 %), los pacientes presentan distensión abdominal, dolor y diarrea (8). En primer lugar, siempre se deben descartar causas infecciosas y como agentes etiológicos más comunes se pueden detectar: *Giardia*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Cryptosporidium*, CMV y *Norovirus*. En segundo término, considerar la presencia de enteropatías autoinmunes y/o colitis inflamatorias inespecíficas que histológicamente pueden parecerse a la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o la enfermedad celíaca. También pueden presentar gastritis atróficas, gastritis crónicas y adenocarcinoma gástrico (9).

Histológicamente puede hallarse gastritis atrófica, atrofia vellositaria, ausencia de células plasmáticas, hiperplasia nodular linfoide. Se debe siempre recordar que estos pacientes tienen más riesgo de malignización.

Las dietas libres de gluten no son el tratamiento indicado ya que conducen a una mayor pérdida de peso. Sin embargo, algunos pacientes refieren mejoría al eliminar el gluten de la dieta pero el mecanismo subyacente es en general muy diferente al de la enfermedad celíaca. Ante la persistencia de síntomas gastrointestinales, siempre se debe consultar con el gastroenterólogo. Se debe prestar atención a esta sintomatología porque los pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades inflamatorias y cáncer. Raramente los síntomas se deben a patología de origen funcional.

Otras manifestaciones autoinmunes frecuentes son las citopenias: púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica autoinmune y/o neutropenia autoinmune. Menos frecuentes son la artritis idiopática juvenil, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades reumáticas.

Los pacientes con IDP pueden recibir tratamiento inmunosupresor, deben recibir el tratamiento habitual para estas entidades. El sistema inmune se encuentra disregulado, y por lo tanto, se debe inmunosuprimir.

TRATAMIENTO DE LA INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

El uso adecuado de antibióticos y la suplementación con gammaglobulina han cambiado notablemente la supervivencia y la calidad de vida del paciente.

Una vez establecido el diagnóstico se debe indicar el tratamiento rápidamente. El inicio del tratamiento con gammaglobulina supletoria disminuye la posibilidad de aparición de las secuelas a nivel pulmonar, como por ejemplo, las bronquiectasias.

La gammaglobulina se puede recibir por vía endovenosa (GGEV), vía subcutánea (GGSC) y recientemente se introdujo una nueva forma de administración facilitada con hialuronidasa.

La GGEV se puede iniciar con una dosis de IgG de 500-800 mg/kg de peso cada 4 semanas. El monitoreo de la GGEV se realiza con el control del dosaje de la IgG previo a la infusión tratando de lograr un valor mínimo de 700 mg/dl. Si el paciente presenta bronquiectasias, se recomienda un valor de valle superior a 800 mg/dl. Con el monitoreo adecuado del tratamiento, disminuyen los episodios infecciosos significativamente y por lo tanto mejora el pronóstico (10). Se puede aumentar la dosis si hay infecciones recurrentes respiratorias. Algunos pacientes requieren dosis más altas y/o más frecuentes, con infusiones cada 21 días.

Los efectos adversos son comunes: escalofríos, fiebre, cefalea, a veces, hipotensión. Para minimizar estos efectos, se pueden premedicar con difenhidramina (25–50 mg) y/o paracetamol (500–1000 mg).

Si persisten los efectos adversos otra opción de tratamiento es la gammaglobulina subcutánea (GGSC). La dosis inicial de la GGSC es aproximadamente de 100-200 mg/kg de peso por semana, seguido con una dosis de 160 mg / kg cada semana. Este modo de infusión logra niveles más estables, se

realiza en el domicilio y minimiza los efectos adversos. En adultos, el volumen por sitio de infusión es generalmente de 15-20 ml (3). Otra de las ventajas de la gammaglobulina subcutánea es la indicación en pacientes con dificultad en los accesos venosos.

Otro punto fundamental que debe ser incluido en el tratamiento es la quimioprofilaxis antibiótica. Sobre todo en pacientes con bronquiectasias y/o infecciones frecuentes (generalmente más de tres por año).

Además se deben realizar de acuerdo al caso, estudios microbiológicos de esputo y sensibilidad a antibióticos. Se puede indicar trimetoprima - sulfametoxazol o macrólidos. Los regímenes para la profilaxis consisten en azitromicina 250 mg tres veces por semana, cotrimoxazol 960 mg tres veces/semana, amoxicilina 500 mg dos veces/día y ciprofloxacina 250 mg dos veces/día. Un estudio reciente utilizando azitromicina vs placebo demostró una reducción de episodios de exacerbación por paciente-año, con una reducción consecuente en cursos adicionales de antibióticos y hospitalizaciones (11).

La sospecha de inmunodeficiencia se debe plantear en todo paciente con infecciones recurrentes y /o autoinmunidad.

El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno mejoran considerablemente el pronóstico de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tangye S, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020; <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
2. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. *Clinical Immunology* 1999; 3(93):190–197.
3. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C et al (2014). Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol* 5:415
4. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood*. 2010;116(1):7-15.
5. Hurst J, Verma N, Lowe D, Baxendale H, S Jolles et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders 2017. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;4(5):938-945.
6. Cinetto F, Scarpa R, Carrabba M, Firinu D et al. Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) in Common Variable Immunodeficiency (CVID): A Multicenter Retrospective Study of Patients From Italian PID Referral Centers. *Front. Immunol* 2021;12:627423. doi: 10.3389/fimmu.2021.627423
7. van de Ven A, Alfaro T, Robinson A, Baumann U et al. Managing Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders: e-GUILDnet International Clinicians Survey. *Front. Immunol*, 2020; 11:606333. doi: 10.3389/fimmu.2020.606333
8. Agarwal, Mayer. Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Patients With Primary Immunodeficiency. *Clin Gast Hepat* 2013;11:1050–1063.
9. Pikkariainen S, Martelius T, Ristimäki A, Siitonen S et al. A High Prevalence of Gastrointestinal Manifestations in Common Variable Immunodeficiency. *Am J Gastroenterol* 2019;114:648–655.
10. Abolhassani, Torabi Sagvand, Shokuhfar, Mirminachi, Rezaei et Aghamohammadi. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol*, 2013, 9(6):561-575, DOI: 10.1586/eci.13.30.
11. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, Lougaris V, Soresina A et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis inpatients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:584-93.

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 "Resul-

tados". 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 que utilicen inserción de superíndices. El 50 % de las mismas deben corresponderse con los últimos 5 años.

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=en>

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 deben realizarse como texto editable, no como imágenes y sin celdas sombreadas. Se acompañan en hoja separada, numeradas consecutivamente por el orden de aparición de las menciones en el cuerpo del texto, con un título corto cada una. Encabece cada columna con un texto breve y verifique que los datos no dupliquen resultados ya contenidos en el texto. Ubique todo el material explicativo en notas al pie y no en su encabezado. Explique en las notas al pie todas las abreviaturas que se empleen. No se utilizan líneas horizontales ni verticales internas. Si alguno de los datos proviene de otra fuente, debe acompañarse el permiso obtenido y su 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 las distintas variables pueden diferenciarse mediante colores o 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