

# AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

## DIRECTORES

Alfredo Arturi  
Juan José Scali

## SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Damián Duarte Noes  
Carlos Perandones

## EDITORES DE ÁREA

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

## COMITÉ ASESOR EDITORIAL

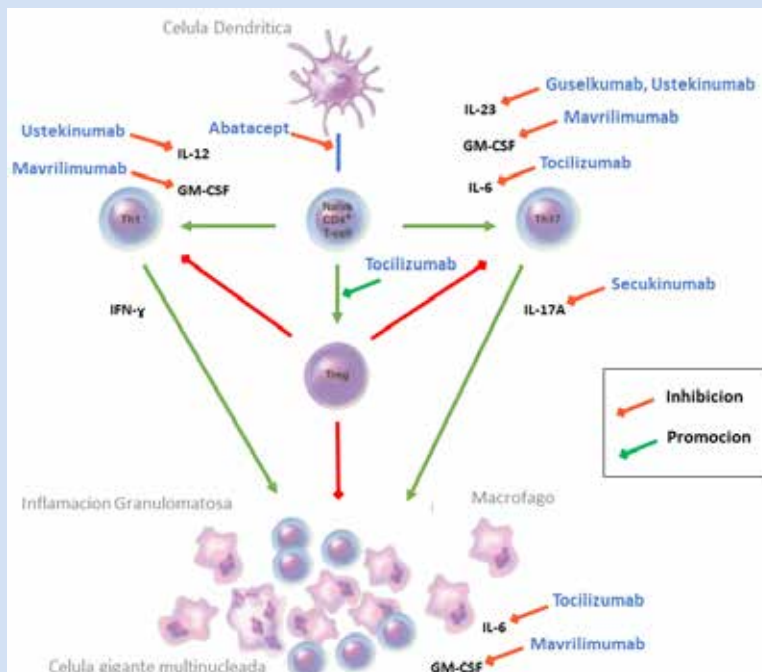
Alberto Allievi  
Antonio Catalán Pellet  
Gustavo Citera  
Horacio di Fonzo  
Kumiko Eiguchi  
Ricardo Galimberti  
José A. Maldonado Cocco  
Pablo Mannucci Walter  
Marcelo Melero  
Carlos Mosca  
Domingo Palmero  
Juan E. Perea  
Eduardo A. Rodríguez  
Enrique R. Soriano

## DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado



Buenos Aires – Volumen 7 – Número 22 – Julio 2022



SIMPLIFICACIÓN DE LA PATOGENESIS DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POSIBLES DIANAS DE TRATAMIENTO

- Manifestaciones musculares asociadas al uso de estatinas
- Avances en el tratamiento de la arteritis de células gigantes
- Aporte del laboratorio al diagnóstico y manejo de pacientes con síndrome antifosfolípido



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

# AUTOINMUNIDAD

## Índice

ISSN: 2545-6032 - Buenos Aires – Volumen 7 – Número 22 – Julio 2022

### MIOPATÍA INFLAMATORIA IDIOPÁTICA

- 25.** Manifestaciones musculares asociadas al uso de estatinas

*Advances in antibodies detection to nuclear and cytoplasmic antigens*

José Naval-Álvarez, José C. Milisenda.

### ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

- 31.** Avances en el tratamiento de la arteritis de células gigantes

*Battling the Giant: Update from the GCA front*

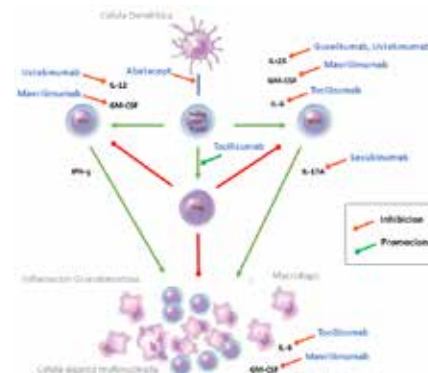
Ernestina Angarola, Ana L. Lopez, Virginia Paolini, Sebastian Unizony.

### SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

- 39.** Aporte del laboratorio al diagnóstico y manejo de pacientes con síndrome antifosfolípido

*Laboratory role in the diagnosis and management of patients with antiphospholipid syndrome*

Alicia N. Blanco.



Los inhibidores de JAK (upadacitinib) inhiben varias vías de señalización celular que involucran citocinas (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) responsables de la activación linfocitaria. IL, interleucina; IFN, interferon; GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos). (Pág. 34).

# AUTOINMUNIDAD

## Consejo Editorial

ISSN: 2545-6032

Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Volumen 7 – Número 22 – Julio 2022

### 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.

### Secretarios de Redacción

#### Damián Duarte Noes

Jefe de Servicio de Reumatología. Hospital Británico de Buenos Aires.

#### Carlos E. Perandones

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

### Edición

Director de Edición

#### Guillermo Prado

Arkhetypo, Arte en Comunicación.

Secretario de Edición

#### Tiago G. Prado

Arkhetypo, Arte en Comunicación.

### 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.l.

#### Secretaría de Redacción

#### Ilse Behrends

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

#### 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 Musculoesqueléticas. Centro Rossi. Buenos Aires.

#### Secretaría de Redacción

#### Fernanda Caillava

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

### ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

#### Paula Alba - Editora

Médica especialista en Medicina Interna 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. 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.

#### María Josefina Molina

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

### NEUROINMUNOLOGÍA

#### Jorge Correale - Editor

Médico Neurólogo. Jefe de Neuroinmunología y Enfermedades Desmielinizantes. Fleni. Fellow Instituto Karolinska Estocolmo. Fellow Universidad del Sur de California, Los Angeles, USA. Vicepresidente del Comité Médico y Científico Federación 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 Médicos Especialistas en Neumonología. Facultad de Medicina. UBA. Presidente de la Sociedad Argentina de Neumonología - AMA.

#### Secretaría de Redacción

#### Liliana Castro Zorrilla

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

#### Rubén Darío Paz

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

### OF TALMOLOGÍA

#### 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. 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.



# AUTOINMUNIDAD

## Consejo Editorial

ISSN: 2545-6032

Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Volumen 7 – Número 22 – Julio 2022

### 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 Aprilus. Presidente Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología. Co-Director Curso Especialistas Alergia e Inmunología.*

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

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

**Domingo Palermo.** *Jefe División Neumotisiología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Titular Neumonología UBA y USAL*

**Juan E. Perea.** *Doctor de la UBA. Profesor Consulta 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 Buschiazzi.** *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.*

**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. 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).*

**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 Romitti.** *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. París. 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

Área: Patología muscular

Enfermedad autoinmune: Miopatía inflamatoria idiopática

Recibido 24/03/2022

Aceptado/2022

# Manifestaciones musculares asociadas al uso de estatinas

## *Muscular involvement associated with statins*

José Naval-Álvarez, José C. Milisenda

Unidad de Enfermedades Musculares.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Clínic de Barcelona (HCB),  
Universitat de Barcelona y  
Centro de Investigación Biomédica en  
Red de Enfermedades Raras (CIBERER),  
Barcelona, España.

### Resumen

Las estatinas son uno de los fármacos más utilizados a nivel mundial para el control del riesgo cardiovascular en pacientes con dislipemia. Su eficacia hace que sea de crucial interés mantener estos tratamientos activos. Entre los efectos adversos de las mismas que limitan su actividad terapéutica se encuentran los efectos adversos musculares. Estos se producen por diferentes mecanismos induciendo disfunción mitocondrial, depleción de isoprenoides, susceptibilidad genética o la activación anómala de la autoinmunidad. Los fenotipos clínicos diferenciales que se pueden observar en la miopatía por estatinas incluyen las mialgias, la miopatía tóxica directa, la rabdomiólisis y la miositis inflamatoria necrosante inmunomediada. El tratamiento depende básicamente de la forma de presentación, y van desde la disminución o cambio del tipo de estatina, a la retirada del fármaco hasta la administración de tratamiento inmunosupresor.

**Palabras clave:** miositis, estatinas, necrosis, rabdomiólisis, inmunomediada.

### Abstract

*Statins are one of the most widely used drugs in the world for controlling cardiovascular risk in patients with dyslipidemia. Their efficacy makes it crucial to keep these treatments active. Muscle involvement is among the side effects that limit their use. It is produced by different mechanisms, inducing mitochondrial dysfunction, depletion of isoprenoids, genetic susceptibility, and autoimmunity. The different clinical phenotypes that can be observed in statin-induced myopathy include myalgias, direct toxic myopathy, rhabdomyolysis, and immune-mediated necrotizing myositis. Treatment depends basically on the form of presentation and ranges from decreasing or changing the statin type, to withdrawing the drug to immunosuppressive treatment.*

**Keywords:** Myositis, statins, necrosis, rhabdomyolysis, immune-mediated

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

### CORRESPONDENCIA:

**José C. Milisenda, MD, PhD.**  
Unidad de Enfermedades Musculares,  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Clínic de Barcelona.  
Villarroel 170, escalera 11, piso 1.  
08036 Barcelona, España. .  
Correo: jcmilise@clinic.cat



## INTRODUCCIÓN

Las estatinas son el principal tratamiento de las dislipemias consistentes en la elevación de lipoproteínas de baja densidad. Su acción inhibiendo la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa interviene en la síntesis de colesterol mediante la reducción en la síntesis del intermediario mevalonato. Sus efectos hipolipemiantes y de estabilización de la placa de ateroma los convierten en fármacos eficaces para la prevención de eventos cardiovasculares tanto en profilaxis primaria como secundaria (1,2). Habitualmente las estatinas son bien toleradas, pero entre los efectos secundarios se encuentra la afectación del músculo estriado de diversa índole (3). Dado el incremento de población susceptible de recibir una estatina es importante conocer este tipo de reacciones adversas e identificarlas de forma precoz. La aparición de estas reacciones no solamente reviste gravedad en los casos con mayor afectación muscular, sino que es una causa común de mala adherencia al tratamiento. El objetivo de esta revisión es profundizar en la patogenia de la afectación muscular por estatinas, así como los cuadros clínicos de afectación muscular asociada a estos fármacos.

## MECANISMOS PATOGENÉTICOS

El mecanismo patogénico causal de la miopatía por estatinas aún no ha sido totalmente dilucidado aun así se han descrito múltiples mecanismos patogénicos de la misma.

Uno de los mecanismos propuestos más estudiado es la depleción de ubiquinona o coenzima Q10. La ubiquinona participa en la producción de energía a nivel mitocondrial. Esta es producida a partir de farnesil pirofosfato, un derivado del mevalonato cuya síntesis se inhibe por las estatinas. Los diferentes estudios realizados en animales y humanos conllevan resultados contradictorios entre los efectos de la depleción de coenzima Q10 en el miocito por lo que no se ha podido mostrar una asociación clara

entre los niveles disminuidos de coenzima Q10 intramuscular y la aparición de afectación mitocondrial. También se han observado resultados contradictorios en la depleción de coenzima Q10 según el tipo de estatina utilizado en el tratamiento (4,5).

Otro de los mecanismos propuestos es la deficiencia de isoprenoides secundaria a la inhibición de la HMG-CoA reductasa. Estos isoprenoides intervienen en la prenilación de proteínas importantes para la actividad de las células musculares. Concretamente la falta de prenilación de lamininas y GTPasas causa vacuolización de las fibras musculares, degeneración, apoptosis e incrementa la susceptibilidad de estas células al estrés mecánico (6). También la adición de isoprenoides al músculo tratado con estatinas ha demostrado *in vitro* la preservación de la energía celular e interferir con la apoptosis mediada por simvastatina (7).

La predisposición genética parece ser un potente mecanismo modulador de la probabilidad de presentar miopatía por estatinas. Polimorfismos en el gen SLOC1B1 que condicionan la producción de un transportador hepático de sustancias tóxicas y fármacos, incluidas las estatinas, se han asociado con una susceptibilidad mayor a padecer miopatía secundaria a estatinas (8). También se han relacionado genes asociados al citocromo p450 como CYP2D6, CYP3A4, y CYP3A5 o genes codificantes para proteínas transportadoras de estatinas como los transportadores dependientes de ATP, ABCB1 y ABCG2 (9). La presencia de mutaciones para los genes de la miofosforilasa, enfermedad de McArdle, o causantes del déficit de carnitina palmitoiltransferasa tipo 2 también se han asociado con un incremento del riesgo de padecer miopatía por estatinas (10).

Por último, la producción de anticuerpos dirigidos contra la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa es estimulada por el uso de estatinas creando un mecanismo inmunológico de destrucción muscular inflamatoria denominada miositis necrosante inmunomediada (11). En la tabla 1

**Tabla 1. Tipos clínicos de toxicidad muscular asociada a estatinas. CK: creatina quinasa, anti-HMG-CoA: anti-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa.**

	Mialgias	Toxicidad muscular directa	Miositis necrosante inmunomediada	Rabdomiólisis
Clínica	Dolor muscular	Debilidad muscular proximal con dolor muscular	Debilidad muscular proximal grave. Disfagia Fracaso respiratorio	Debilidad y dolor muscular. Insuficiencia renal Mioglobinuria
Alteraciones analíticas	CK <1000 U/L anti-HMG-CoA negativos	CK <20000 U/L anti-HMG-CoA negativos	CK <20000 U/L anti-HMG-CoA positivos	CK >20000 U/L anti-HMG-CoA negativos
Biopsia muscular	No es necesaria	Necrosis muscular sin alteraciones inmunológicas	Necrosis muscular con depósito de complemento y sobreexpresión de moléculas MHC de clase I	Necrosis masiva de células musculares.
Manejo	Seguimiento y valorar disminución de dosis de estatina	Retirar estatina	Retirar estatina e iniciar tratamiento inmunosupresor	Retirar estatina y tratamiento de soporte.
Pronóstico	Resultados impredecibles, pero generalmente tienen buen pronóstico	Remisión del cuadro con la retirada	Puede persistir e incluso progresar tras la retirada de la estatina	Recuperación

se resumen las características principales de los diferentes fenotipos y formas de presentación de la afectación muscular en contexto de las estatinas.

## **TOXICIDAD MUSCULAR MEDIADA POR ESTATINAS**

Se han realizado diferentes clasificaciones respecto a las distintas formas de miotoxicidad secundaria al uso de estatinas diferenciando entre los parámetros clínicos y biológicos (3,12,13). Desde el punto de vista clínico se distinguen pacientes con mialgias, hiperCKemia o rabdomiólisis, miopatía tóxica directa y miositis.

Dentro de los principales factores de riesgo para desarrollar miopatía por estatinas se incluyen la edad avanzada, el sexo femenino, los pacientes con bajo índice de masa corporal y el uso concomitante de otros fármacos como fibratos (14). Otros factores de riesgo son la polimedicación, el abuso de tóxicos como el alcohol o la cocaína, los antecedentes personales de dolores musculares precipitados por la exposición a estatinas, la presencia de calambres de causa no aclarada, la historia familiar de síntomas musculares con o sin la administración previa de estatinas, la historia personal de elevación aislada de CK previas, la presencia de hipotiroidismo y la presencia de algunos polimorfismos genéticos en el gen SLC01B1 (15). También el uso de diversas estatinas se ha asociado con la presencia de un número mayor o menor de efectos adversos musculares asociándose la fluvastatina con menos síntomas musculares (15). En el caso de la cerivastatina fue retirada del mercado en 2001 por presentar un riesgo varias veces mayor al del resto de estatinas comercializadas de producir rabdomiólisis (16,17).

## **MIALGIAS**

Las mialgias son la forma más frecuente de afectación. Se definen como dolor muscular que puede ser localizado (habitualmente en la musculatura del compartimento posterior de la pierna o la cintura pélvica) o generalizado y no incluye debilidad muscular. Las mialgias pueden ir acompañadas o no de elevación de enzimas musculares. En general es un cuadro limitante para la calidad de vida, pero no supone una situación de riesgo vital. Su aparición condiciona una limitación a mantener la adherencia al tratamiento con estatinas (18,19). Los niveles bajos de vitamina D se han asociado con la aparición de mialgias en los pacientes con estatinas. Aun así, la eficacia de la prevención de la aparición de estas mediante la suplementación con vitamina D no ha sido suficientemente estudiada ni probada (20).

## **MIOPATÍA TÓXICA DIRECTA**

Algunos pacientes presentan un cuadro miopático en el que el factor clínico diferencial con las mialgias es la aparición de debilidad muscular de tipo proximal que implica un cier-

to grado de dependencia asociado. Estos cuadros clínicos suelen ir acompañados de elevaciones moderadas de las enzimas musculares. Este tipo de miopatía suele mejorar al retirar la estatina del tratamiento, pero previamente es necesario realizar la determinación de anticuerpos contra 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa para descartar la etiología inmunomediada del cuadro (13).

## **RABDOMIÓLISIS**

La rabdomiólisis suele presentarse con la triada de dolor muscular, orina oscura y debilidad muscular (21).

La aparición de rabdomiólisis secundaria al tratamiento con estatinas es infrecuente y su aparición suele estar mayoritariamente asociada al uso concomitante de fibratos. La incidencia estimada se sitúa alrededor de 0.44 casos por 10000 personas por año para las estatinas de uso común. Suele ir acompañado de una elevación muy importante de enzimas musculares por la necrosis muscular y la liberación de mioglobina a la sangre. El depósito de la mioglobina en los túbulos renales puede causar crisis de necrosis tubular aguda con insuficiencia renal grave suponiendo una situación de riesgo vital que lleve a requerir terapia renal sustitutiva en algunas ocasiones debido a diselectrolitemias graves asociadas (16).

La rabdomiólisis por estatinas suele aparecer a las 2-3 semanas del inicio del tratamiento (22). Esta alteración puede aparecer en pacientes que llevan tiempo con la toma de estatinas debido a la adición de fármacos que interactúan con las mismas y a susceptibilidades genéticas. Estas reacciones pueden aparecer de forma retardada de manera que es importante mantener un alto nivel de sospecha ante la aparición de síntomas musculares en pacientes que consumen estatinas (23,24).

El diagnóstico de esta entidad suele ser meramente clínico y analítico y no suele requerir el uso de métodos complementarios más complejos.

Es aconsejable determinar si existen anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa ya que, ante su positividad, la actitud terapéutica cambiaría. En el caso de la rabdomiólisis por estatinas, el cuadro clínico se resuelve con la retirada del fármaco (25).

Dentro de las medidas terapéuticas se incluyen la reposición intensiva de volumen, la alcalinización urinaria, el manejo de las alteraciones de los electrolitos y la terapia renal sustitutiva, en caso de ser necesaria. En algunos casos se ha utilizado el manitol en el tratamiento, pero esta medida aún no tiene el apoyo de evidencia científica suficiente (22).

## MIOSITIS NECROSANTE INMUNOMEDIADA

La miositis necrosante inmunomediada es un tipo de miositis inflamatoria aguda secundaria al uso de estatinas que fue descrita por primera vez en 2010 al encontrar la asociación entre pacientes afectados de miopatía proximal grave, un anticuerpo probablemente patogénico y una exposición previa a la estatina (26,27).

Se trata de un tipo de miopatía de curso subagudo en la que predomina la pérdida de fuerza proximal en las extremidades. El cuadro suele presentarse entre las 2 primeras semanas y los seis meses del inicio del tratamiento con estatinas y suele ser de carácter progresivo. Un hecho característico de esta enfermedad es que los síntomas pueden seguir progresando pese a la retirada de la estatina. Los marcadores de necrosis muscular en esta enfermedad aparecen elevados de forma mantenida en el tiempo y se correlacionan con los títulos de anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa y la debilidad (28).

Hay dos tipos de anticuerpos relacionados con la aparición de este cuadro: los anti-SRP y los anti-HMG-CoA reductasa que son los que están fundamentalmente vinculados al uso de estatinas (11).

A nivel histológico se caracteriza por la presencia de necrosis muscular con regeneración celular y escaso infiltrado inflamatorio macrofágico. También pueden presentar incre-

mento en la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I a nivel del sarcolema o sarcoplasma (Figura 1) (29).

Debido al mecanismo inflamatorio de la enfermedad el tratamiento para la misma, aparte de detener el tratamiento con estatinas, se basa en el uso de tratamientos inmunosupresores que detengan la respuesta inmune mediada por autoanticuerpos (30).

## MANEJO DE LAS ESTATINAS

Una vez establecida la sospecha de afectación muscular asociada al uso de estatinas es importante revisar su indicación dado que este factor condiciona la necesidad de retirar el fármaco y/o sustituir el mismo (Figura 2).

También deberemos categorizar en cuál de los cuadros clínicos mencionados previamente nos encontramos, dado que los pacientes con mialgias y una elevación leve de enzimas musculares (menor a 5 veces el límite alto de la normalidad) y que por riesgo cardiovascular requieran una estatina, pueden tratarse probablemente disminuyendo la dosis y realizando controles periódicos.

En el caso de tratarse de un paciente con una forma de afectación muscular grave tipo rabdomiólisis o miopatía

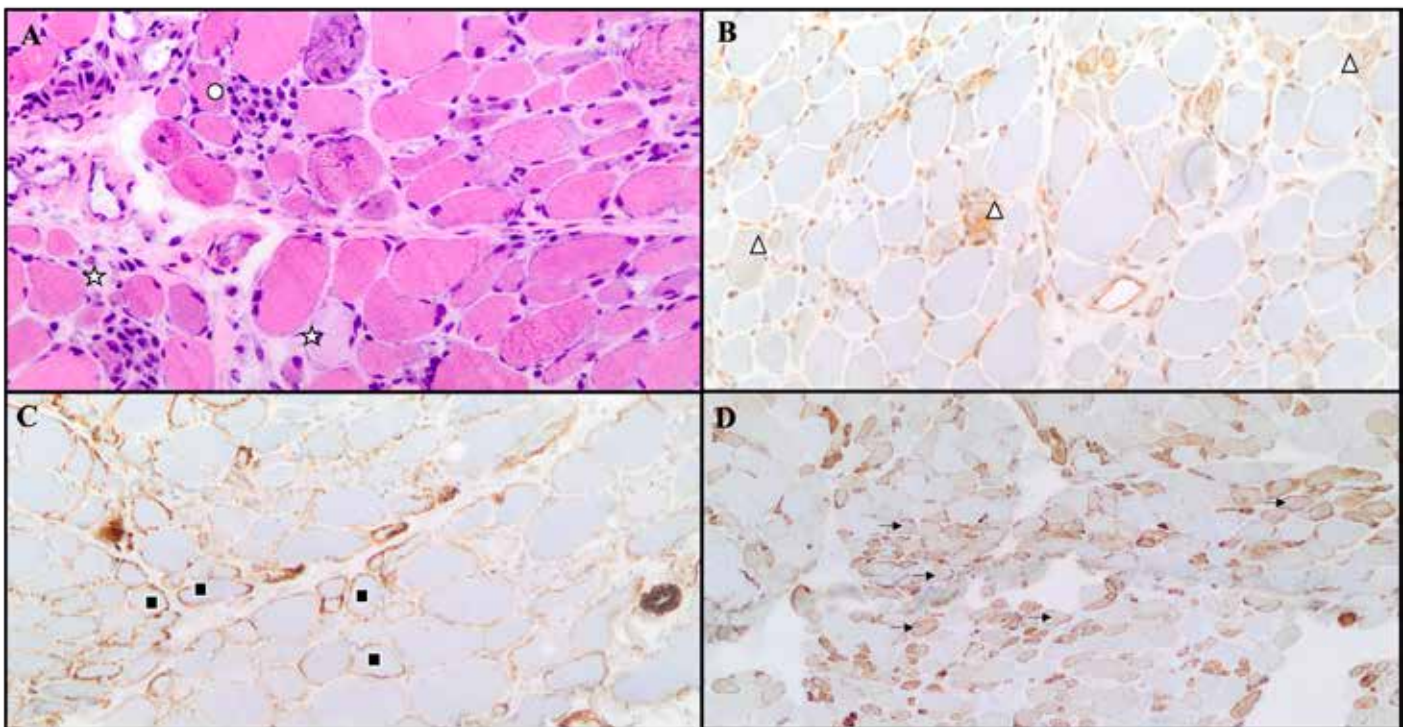


Figura 1. Corte transversal de músculo. Paciente con diagnóstico de MNIM. Se observa predominio de figuras de necrosis muscular (estrella: necrosis tipo coagulativa; círculo: necrosis macrofágica) en la tinción de HE (A) con ausencia de infiltrado inflamatorio. Positividad parcheada (triángulo) para la inmunohistoquímica del CMH-I (B). Positividad en sarcolema (cuadrado) del complejo de ataque de membrana MAC (C) y positividad (flechas) para la inmunohistoquímica NCAM (D).



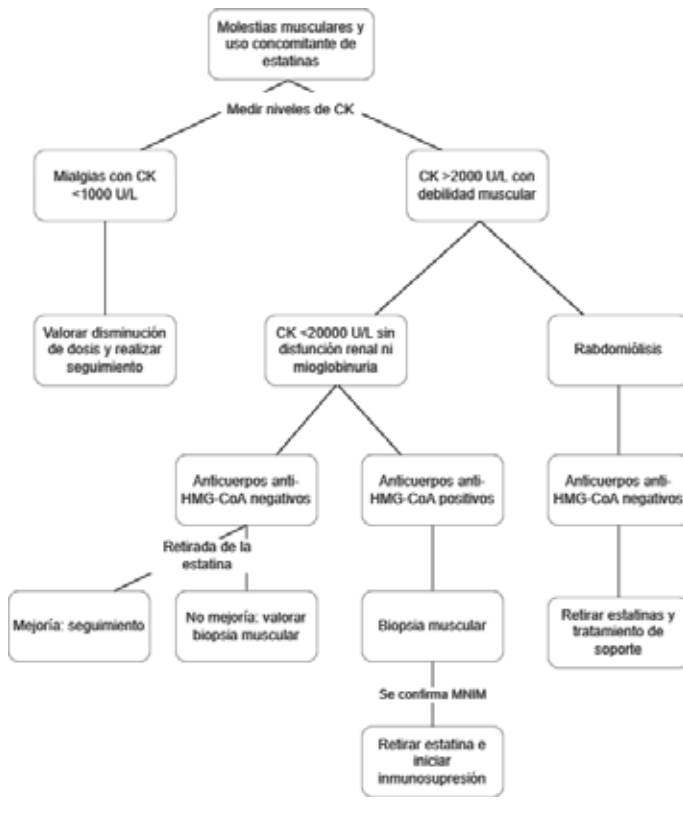


Figura 2. Algoritmo de manejo de la miopatía por estatinas. CK: creatina quinasa, anti-HMG-CoA: anti-3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa, MNIM: miositis necrosante inmunomediada

necrosante inmunomediada la retirada del fármaco es necesaria de cara a valorar la mejoría (31).

En el caso de pacientes de alto riesgo que requieran retirar la estatina por la presencia de síntomas musculares graves se recomienda utilizar una alternativa como los inhibidores de PCSK9 o ezetimibe(32,33).

El uso de suplementación de coenzima Q10 es controvertido y muestra resultados contradictorios en la mejoría de los síntomas musculares con evidencia a favor de la mejora de algunos síntomas(33), aunque no ha demostrado mejorar las mialgias secundarias al tratamiento con estatinas y

de esta manera conseguir mejorar la adherencia terapéutica a las mismas (35). Actualmente no hay evidencia para establecer una recomendación a favor de esta pero el buen perfil de seguridad de esta parece favorecer su uso.

## CONCLUSIONES

Los síntomas musculares asociados a estatinas son efectos adversos frecuentes derivados del uso de estos fármacos y su aparición puede mermar la adherencia terapéutica y contribuir al empeoramiento secundario del riesgo cardiovascular. En la actualidad es difícil predecir la posibilidad de sufrir miopatía por estatinas, si bien hay algunos marcadores genéticos y algunas asociaciones farmacológicas que pueden alertarnos sobre un riesgo mayor de sufrir estas complicaciones, no hay ningún marcador clínico o bioquímico que nos permita predecir con seguridad que paciente se beneficiará completamente del uso de estatinas y quien lidiará con síntomas musculares que limitarán su eficacia.

El desarrollo de nuevos marcadores genéticos y biológicos como los polimorfismos del gen SLC1B1 que permitan predecir el riesgo de padecer este tipo de complicaciones pueden tener interés en un futuro para realizar una indicación más precisa y adecuada de los tratamientos óptimos para el control del riesgo cardiovascular. Aun así, estos nuevos marcadores nos permiten valorar la susceptibilidad mayor a la aparición de estos síntomas, pero no nos pueden diferenciar el riesgo de producir reacciones leves de bajo impacto terapéutico o clínico de las reacciones graves que pueden implicar detener el tratamiento con estatinas. El estudio en esta dirección puede tener cierto interés en el futuro del riesgo cardiovascular y de la salud muscular asociada a estas terapias.

Otros de los esfuerzos que se han iniciado en los últimos años en la prevención de estas patologías es el uso de la suplementación de oligoelementos con un buen perfil de seguridad que podrían disminuir el riesgo de sufrir estos síntomas, aunque hasta la fecha no disponemos de una buena herramienta terapéutica contra la toxicidad muscular de la estatina salvo detener el tratamiento farmacológico con las mismas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013 Jan 31;2013(1).
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *NEJM* 2009 Oct 8;350(15):1495–504.
- Rosenstock RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8.
- Apostolopoulou M, Corsini A, Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *Eur J Clin Invest*. 2015 Jul 1;45(7):745–54.
- Päivä H, Thelen KM, Van Coster R, Smet J, De Paepe B, Mattila KM, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2005 Jul;78(1):60–8.
- Itagaki M, Takaguri A, Kano S, Kaneta S, Ichihara K, Satoh K. Possible mechanisms underlying statin-induced skeletal muscle toxicity in L6 fibroblasts and in rats. *J Pharmacol Sci*. 2009;109(1):94–101.
- Wagner BK, Gilbert TJ, Hanai J ichi, Imamura S, Bodycombe NE, Bon RS, et al. A small-molecule screening strategy to identify suppressors of statin myopathy. *ACS Chem Biol*. 2011 Sep 2;6(9):900.
- Canestaro, W. J., Austin, M. A., Thummel, K. E. Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: a HuGENet systematic review. *Genet Med*. 2014 Nov 13;16(11):810–9.
- Ramachandran R, Wierzbicki AS. Statins, Muscle Disease and Mitochondria. *Journal of Clinical Medicine*. 2017 Jul 25;6(8).
- Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Peltier WL, Barboi AC et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve*. 2006 Aug;34(2):153–62.
- Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*;16(12):689–701.
- Alfirevic A, Neely D, Armitage J, Chinoy H, Cooper RG, Laaksonen R, et al. Phenotype Standardization for Statin-Induced Myotoxicity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2014 Oct 1;96(4):470.
- Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernández I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Martínez MÁ, et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Mar 4;14(3):215.
- Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy. *Current Atherosclerosis Reports*. 2010 Sep 14;12(5):322–30.
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients —The PRIMO Study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2006 Jan 31;19(6):403–14.
- Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, Grenade L la, et al. Incidence of Hospitalized Rhabdomyolysis in Patients Treated With Lipid-Lowering Drugs. *JAMA*. 2004 Dec 1;292(21):2585–90.
- Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and Reports of Fatal Rhabdomyolysis. *NEJM*. 2009 Oct 7;346(7):539–40.
- Tournadre A. Statins, myalgia, and rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine*. 2020 Jan 1;87(1):37–42.
- Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med*. 2005 Dec 12;165(22):2671–6.
- Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia - a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol*. 2015 Jan 15;178:111–6.
- Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Critical Care*. 2005 Apr;9(2):158.
- Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. *Disease-a-Month*. 2020 Aug 1;66(8):101015.
- Burns H, Russell L, Cox ZL. Statin-induced rhabdomyolysis from azithromycin interaction in a patient with heterozygous SLC01B1 polymorphism. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Jun 1;46(3):853–5.
- Sharma U. Statin-induced delayed rhabdomyolysis. *BMJ Case Rep*. 2019 Sep 1;12(9).
- Walters J, Baborie A. Muscle biopsy: what and why and when? *Practical Neurology*. 2020 Oct 1;20(5):385–95.
- Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase (HMGCR) in Patients with Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *Arthritis and Rheumatism*. 2011 Mar;63(3):713.
- Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2757–66.
- Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *New England Journal of Medicine*. 2016 Feb 18;374(7):664–9.
- Allenbach Y, Benveniste O. Peculiar clinicopathological features of immune-mediated necrotizing myopathies. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018 Nov 1;30(6):655–63.
- Rozhold O. Inflammatory muscle diseases. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med*. 1974 Apr 29;Vol. 69:195–202.
- Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):1024–8.
- Dullaart RPF. PCSK9 Inhibition to Reduce Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1790–1.
- Laufs U, Scharnagl H, Halle M, Windler E, Endres M, März W. Treatment Options for Statin-Associated Muscle Symptoms. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015 Oct 30;112(44):748.
- Qu H, Guo M, Chai H, Wang WT, Gao ZY, Shi DZ. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2018 Oct 1;7(19).
- Kennedy C, Köller Y, Surkova E. Effect of Coenzyme Q10 on statin-associated myalgia and adherence to statin therapy: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2020 Apr 1;299:1–8.

Naturaleza: Revisión

Área: Vasculitis sistémicas

Enfermedad autoinmune: Arteritis de células gigantes

Recibido 06/04/2022

Aceptado 24/06/2022

# Avances en el tratamiento de la arteritis de células gigantes

## *Battling the Giant: Update from the GCA front*

Ernestina Angarola<sup>1</sup>, Ana L. López<sup>1</sup>, Virginia Paolini<sup>1</sup>, Sebastian Unizony<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>H.G.A. Carlos G. Durand.  
Área de Inmunología Clínica.  
Av. Díaz Vélez 5044,  
1405 CABA. Argentina.

<sup>2</sup>Division of Rheumatology,  
Allergy and Immunology,  
Massachusetts General Hospital,  
Harvard Medical School. Boston. EE. UU.

### Resumen

Luego de varias décadas en las cuales largos cursos de glucocorticoides han sido el tratamiento principal para los pacientes con arteritis de células gigantes, el panorama terapéutico de esta enfermedad está cambiando rápidamente. Tocilizumab en combinación con aproximadamente 6 meses de glucocorticoides ha demostrado ser una opción eficaz en términos de prevención de recaídas, ahorro de glucocorticoides y mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Recientemente ensayos clínicos de fase II han arrojado resultados alentadores con el antagonista del receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos mavrilimumab y con el inhibidor de interleucina-17A secukinumab. Estudios piloto sugieren que tocilizumab quizás posibilite limitar el uso de glucocorticoides a 8 semanas o menos, lo cual requiere confirmación antes de que pueda ser ampliamente recomendado. Por último, varios ensayos clínicos de fase II y III se encuentran en marcha con diversas medicaciones incluyendo guselkumab, abatacept, upadacitinib y secukinumab.

**Palabras clave:** arteritis de células gigantes, tratamiento, glucocorticoides, tocilizumab, mavrilimumab, secukinumab, upadacitinib.

### Abstract

*After several decades with prolonged glucocorticoid tapers as the cornerstone for the treatment of giant cell arteritis, the therapeutic landscape for this disorder is rapidly changing. Tocilizumab in combination with approximately 6 months of glucocorticoids has shown efficacy in terms of remission maintenance, glucocorticoid-sparing effects, and improvement of health-related quality of life. Two phase II randomized controlled trials, one with the granulocyte macrophage-colony stimulating factor antagonist mavrilimumab and one with the interleukin-17A inhibitor secukinumab, recently met their respective primary efficacy outcomes. Unconfirmed pilot studies suggest that tocilizumab might allow to limit the use of glucocorticoid tapers lasting 8 weeks or less. Lastly, several phase II and III randomized controlled trials are currently ongoing with medications including guselkumab, abatacept, upadacitinib and secukinumab.*

**Keywords:** giant cell arteritis, treatment, glucocorticoids, tocilizumab, mavrilimumab, secukinumab, upadacitinib.

Ernestina Angarola  
ernes.angarola@gmail.com  
Ana Laura López  
analaurolopez.ra@gmail.com  
Virginia Paolini  
dramvpaolini@gmail.com

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

### CORRESPONDENCIA:

**Dr. Sebastian Unizony.**  
División de Reumatología,  
Alergia e Inmunología,  
Massachusetts General Hospital,  
Harvard Medical School. Boston. EE. UU.  
Correo: sunizony@mgh.harvard.edu



## INTRODUCCIÓN

La arteritis de células gigantes (ACG), también llamada arteritis de la arteria temporal, es la vasculitis sistémica más frecuente en adultos. Esta enfermedad causa inflamación crónica fundamentalmente en la aorta y sus ramas principales, y tiene especial tropismo por las subdivisiones extracraneales de las arterias carótidas (1).

El 95 % de los casos se presenta en sujetos caucásicos mayores de 50 años con un pico de incidencia en la octava década de la vida y afectación 2-3 veces más frecuente en mujeres (2).

La incidencia y prevalencia de la enfermedad varía geográficamente y oscila entre 10-30 y 25-275 casos por 100.000 adultos mayores de 50 años respectivamente.

La epidemiología de la ACG en Argentina ha sido poco caracterizada. Sin embargo, un estudio en un hospital terciario de Buenos Aires estimó una incidencia de 8.6 casos y una prevalencia de 28.6 casos por cada 100.000 pacientes adultos mayores a 50 años (3).

La etiología de la ACG es desconocida, pero su patogenia ha sido parcialmente esclarecida. En este sentido, se cree que células CD4+ autorreactivas con fenotipo T helper (Th)1 y Th17 producen mediadores (interferón [IFN]- $\gamma$ , interleucina [IL]-17) que resultan en el reclutamiento de monocitos, y su diferenciación a macrófagos, con posterior desarrollo de inflamación granulomatosa crónica en la pared arterial (Figura 1) (4,5). La IL-6 es esencial para la diferenciación y activación de macrófagos, quienes promueven gran parte del daño tisular. Otros elementos que se cree contribuyen en la patogenia de la ACG son defectos en la función de células T reguladoras (Tregs), disregulación de receptores de muerte celular programada (*programmed cell death protein 1 [PD1]*) linfocitarios y aumento de la señalización a través de la cascada del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y los receptores JAK (6-13).

La presentación clínica de la ACG puede ser aguda, subaguda o crónica. Las manifestaciones de la enfermedad pueden agruparse en cuatro dominios que frecuentemente se superponen entre sí. Estos incluyen síntomas craneales, síntomas de polimialgia reumática, manifestaciones constitucionales y manifestaciones relacionadas con hipoperfusión vascular (claudicación intermitente de las extremidades). Entre las manifestaciones craneales se describen cefalea, claudicación mandibular, sensibilidad del cuero cabelludo, anormalidades de arterias temporales (engrosamiento, nodularidad, o ausencia de pulsos) y compromiso ocular. Este último puede presentarse como visión borrosa episódica, diplopía, amaurosis fugaz y, en 10-20 % de los pacientes, pérdida permanente de visión generalmente secundaria a neuropatía óptica isquémica anterior (14). Entre el 10-30 % de los pacientes con ACG desarrollan aneurismas de la aorta torácica que son generalmente asintomáticos.

El diagnóstico de la ACG se basa en las características demográficas, las manifestaciones clínicas, el aumento de marcadores inflamatorios séricos como la velocidad de eritrosedimentación (VES) y proteína C reactiva (PCR), y en los hallazgos de los exámenes complementarios que incluyen biopsia de la arteria temporal, imágenes de las arterias craneales superficiales (ultrasonido de la arteria temporal) e imágenes de los grandes vasos (angiotomografía, angi resonancia o tomografía por emisión de positrones) (15).

A continuación describimos el manejo terapéutico actual de la ACG y discutimos las perspectivas a futuro en relación al tratamiento de esta enfermedad.

## TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

### Glucocorticoides

Durante décadas, el tratamiento de la ACG ha sido casi exclusivamente con cursos prolongados de glucocorticoides (prednisona, prednisolona o metilprednisolona). Estos tratamientos generalmente comienzan con altas dosis orales (40-60 mg de prednisona o equivalente) que se mantienen por 2-4 semanas y luego se disminuyen lentamente de modo que la dosis de 20 mg se alcanza a los 2-3 meses y la dosis de 10 mg se alcanza a los 4-6 meses. Luego, es recomendado disminuir la dosis de a 1 mg cada 2-4 semanas hasta discontinuar el tratamiento. El esquema completo dura en la mayor parte de los casos más de 15 meses.

Si bien la administración oral vs. intravenosa de glucocorticoides (metilprednisolona 250-1000 mg por 3-5 días) para prevenir o tratar la isquemia ocular inducida por ACG no ha sido evaluada formalmente en ensayos clínicos controlados, varios expertos recomiendan pulsos intravenosos para aquellos pacientes que presentan síntomas oculares como amaurosis fugaz, diplopía, visión borrosa o pérdida permanente de la visión de reciente comienzo (16). Es importante mencionar que el tratamiento con glucocorticoides debe iniciarse inmediatamente en todo paciente con alta sospecha de ACG para prevenir la pérdida permanente de la visión mientras se completa la evaluación diagnóstica.

El tratamiento exclusivamente con glucocorticoides no está exento de problemas ya que estos pacientes recaen en aproximadamente 70 % de los casos y más del 85 % de ellos desarrolla efectos secundarios asociados incluyendo infecciones, osteoporosis, cataratas, aumento de peso, diabetes, hipertensión arterial o insuficiencia suprarrenal secundaria (17-20). La mediana de duración del tratamiento con glucocorticoides calculada en un estudio retrospectivo fue de 3 años con una dosis acumulada de aproximadamente 5 gramos (g). Por cada gramo de dosis acumulada el riesgo de toxicidad aumentó un 3-5 % (21).

## Metotrexato

La evidencia que respalda el uso de metotrexato (MTX) para pacientes con ACG es conflictiva (22-24). De tres ensayos clínicos randomizados y placebo controlados en pacientes con ACG de reciente comienzo, sólo uno mostró eficacia (22). En este estudio, 42 pacientes recibieron MTX o placebo en combinación con glucocorticoides. En la rama de tratamiento con MTX hubo una significativa menor proporción de pacientes con al menos una (45 % vs. 84.2 %) y múltiples recaídas, así como una menor dosis acumulada de glucocorticoides. La frecuencia y severidad de eventos adversos fue similar en ambos grupos (22). Un metaanálisis con datos individuales de los 162 pacientes incluidos en los 3 ensayos clínicos y una media de seguimiento de 55 semanas concluyó que el MTX quizás reduzca el riesgo de una primera recaída en un 35 % y de segundas recaídas en un 50 %, llevando a estos pacientes a una modesta reducción de la dosis acumulada de glucocorticoides (~850 mg) (25).

## Tocilizumab

Tocilizumab (TCZ) es el primer fármaco que ha demostrado eficacia inequívoca en cuanto al mantenimiento de la remisión y el ahorro de glucocorticoides en pacientes con ACG (26,27). Tocilizumab bloquea el receptor de IL-6 impidiendo su acción biológica en relación con aspectos importantes de la patogenia de la enfermedad incluyendo la diferenciación y actividad de linfocitos Th17 y Treg, así como el reclutamiento, activación y diferenciación de monocitos y macrófagos (Figura 1) (9,28,29).

En un ensayo clínico randomizado doble ciego de fase II, 30 pacientes con ACG (77 % con diagnóstico reciente) fueron randomizados a TCZ 8 mg/kg por vía endovenosa cada 4 semanas (n = 20) o placebo (n = 10) (26). Ambos grupos recibieron también prednisona oral. El desenlace primario de remisión completa a la semana 12 fue alcanzado por el 85 % de los pacientes en rama de TCZ y por el 40 % de los pacientes en la rama de placebo (p = 0,030). La sobrevida libre de recaídas a la semana 52 fue alcanzada por el 85 % de los pacientes randomizados a TCZ y el 20 % de aquellos randomizados a placebo (p = 0,001). El 35 % y el 50 % de los pacientes en el grupo de TCZ y placebo, respectivamente, presentaron eventos adversos serios (26).

En un ensayo clínico randomizado doble ciego de fase III, 251 pacientes con ACG (47 % con diagnóstico reciente) fueron randomizados a TCZ 162 mg subcutáneo cada 7 días por 52 semanas más prednisona por 26 semanas (TCZ semanal, n = 100), TCZ 162 mg subcutáneo cada 14 días por 52 semanas más prednisona por 26 semanas (TCZ bimensual, n = 50), placebo más prednisona por 26 semanas (PBO + pred26, n = 50) o placebo más prednisona por 52 semanas (PBO+pred52, n = 51) (27). El desenlace primario de remisión sostenida libre de glucocorticoides a la semana 52 fue alcanzado por más del 50 % de los pacientes asignados a TCZ y por menos del 20 % de los pacientes

asignados a placebo (TCZ semanal 56 %, TCZ bimensual 53 %, PBO+pred26 14 % y PBO+pred52 18 %). Se observaron recaídas en el 23 % de los pacientes en la rama de TCZ semanal, 26 % en la rama TCZ bimensual, 68 % en la rama de PBO+pred26 y 49 % en la rama de PBO+pred52. Por otro lado, la dosis media acumulada de prednisona a las 52 semanas fue de 1,9 g en ambas ramas de TCZ vs. 3,3 g en el grupo de PBO+pred26 y 3,8 g en el grupo de PBO+pred52. Además, el grupo de pacientes que recibieron TCZ semanal reportó una mejoría significativa en la calidad de vida (SF-36 y FACIT-fatigue scores) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (27,30). En términos de seguridad, se observaron eventos adversos serios en aproximadamente el 15 % de los pacientes que recibieron TCZ y 25 % de los pacientes que recibieron placebo.

La Figura 2 sintetiza el tratamiento actual de la ACG. La duración del mismo no está bien establecida y es variable dependiendo entre otros factores de la ocurrencia de recaídas, presencia de comorbilidades y preferencias del paciente y médico tratante.

## PERSPECTIVAS A FUTURO EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

### Cursos cortos de glucocorticoides

Pese a la eficacia demostrada del TCZ, la exposición a glucocorticoides por aproximadamente 6 meses continúa siendo un problema en términos de efectos adversos. Por este motivo, estudios recientes han evaluado el uso de TCZ en combinación con cursos más cortos de glucocorticoides.

Un estudio piloto no controlado evaluó en 18 pacientes con ACG de reciente comienzo la eficacia y seguridad de TCZ administrado en una dosis endovenosa única de 8 mg/Kg seguida de dosis subcutáneas semanales de 162 mg. Estos pacientes recibieron además sólo 3 pulsos de 500 mg de metilprednisona endovenosa como tratamiento glucocorticoideo total (31). El desenlace primario de remisión alcanzada al día 31 y mantenida por lo menos hasta la semana 24 fue sólo logrado en 3 pacientes. Sin embargo, el desenlace secundario de remisión alcanzada antes o después del día 31 y mantenida hasta la semana 52 fue conseguido por 13 (72 %) de los pacientes. Cabe mencionar que uno de los participantes desarrolló neuropatía óptica isquémica anterior probablemente relacionada con el curso ultracorto de glucocorticoides.

Otro estudio piloto no controlado evaluó la eficacia y seguridad de TCZ administrado en dosis subcutáneas semanales por 52 semanas en combinación con 8 semanas de prednisona en 30 pacientes (57 % de reciente comienzo) (32). El desenlace primario de remisión sostenida libre de glucocorticoides a la semana 52 fue alcanzado por 23 (77 %) pacientes. La dosis acumulada de prednisona en estos 23

pacientes fue de aproximadamente 1 g. Cuatro de los 7 pacientes que sufrieron recaídas alcanzaron y mantuvieron la remisión hasta el final del estudio con un segundo curso de prednisona de 8 semanas.

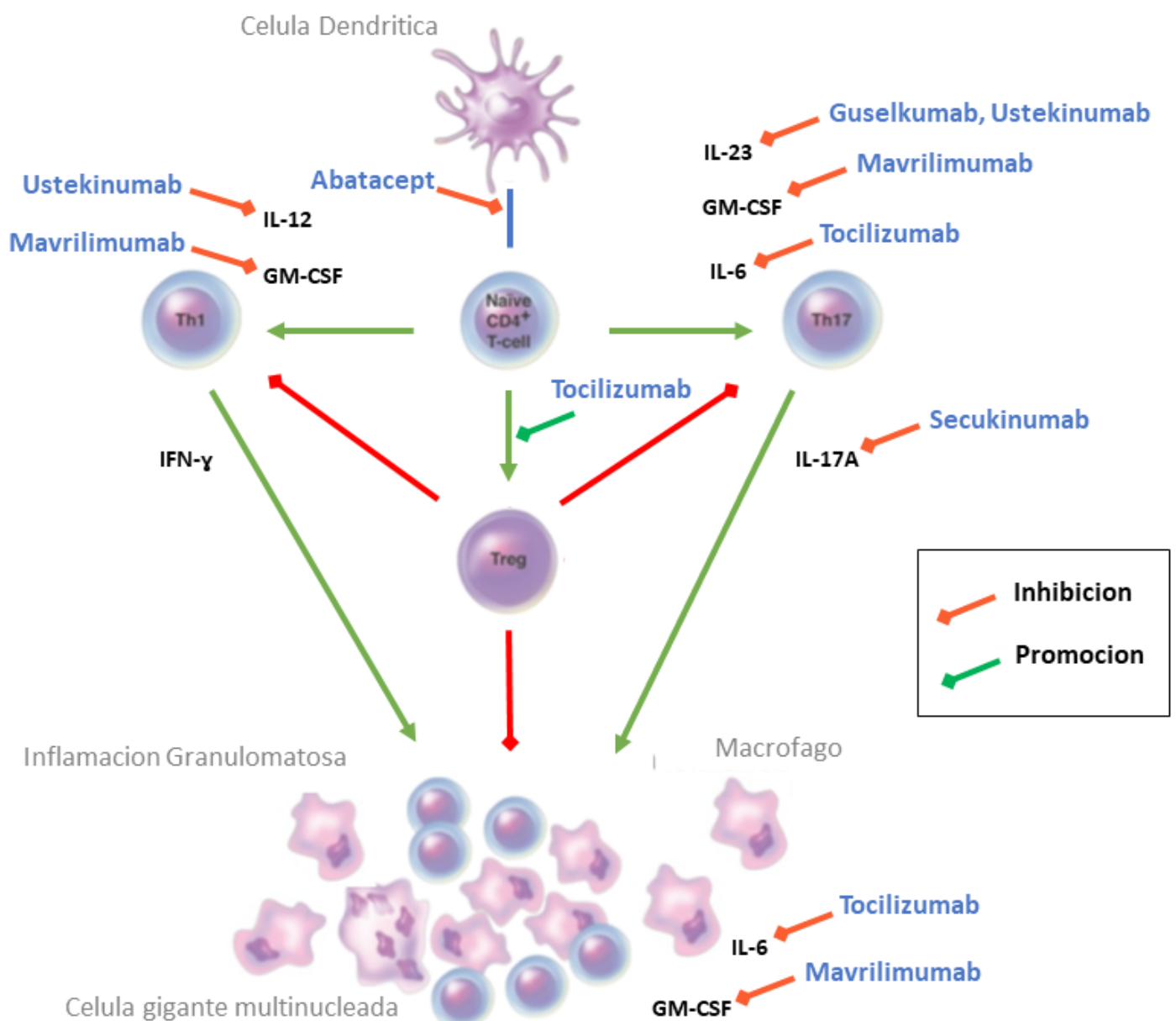
### Ustekinumab

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad p40 de las moléculas de IL-12 e IL-23 y bloquea la señalización (33). IL-12 e IL-23 contribuyen a la diferen-

ciación de linfocitos Th1 y Th17 respectivamente, los cuales están implicados en la patogénesis de la ACG (Figura 1). Sin embargo, estudios preliminares con este medicamento han demostrado resultados contradictorios (34,35).

En un ensayo prospectivo no controlado, 25 pacientes con ACG refractaria fueron tratados con ustekinumab por 52 semanas (90 mg al inicio, luego de 4 semanas y cada 12 semanas) (34). El análisis primario comparó la dosis mediana de prednisolona previa al inicio de ustekinumab y a la se-

**Figura 1. Simplificación de la patogénesis de la arteritis de células gigantes y posibles dianas de tratamiento**



**Figura 1.** Los inhibidores de JAK (upadacitinib) inhiben varias vías de señalización celular que involucran citocinas (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) responsables de la activación linfocitaria. IL, interleucina; IFN, interferon; GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos).

mana 52, la cual disminuyó significativamente de 20 mg a 5 mg diarios. No se registraron recaídas de la enfermedad o efectos adversos relacionados con el ustekinumab durante el estudio. No obstante, sólo 25 % de los participantes pudieron discontinuar los glucocorticoides completamente al final del seguimiento.

Otro estudio prospectivo no controlado evaluó la eficacia de ustekinumab por 52 semanas (90 mg al inicio, luego de 4 semanas y cada 8 semanas) en combinación con 6 meses de prednisona en pacientes con ACG de reciente comienzo (40 %) y recaída 35. Sin embargo, el reclutamiento de pacientes fue cerrado prematuramente cuando 7 de los 10 primeros pacientes que comenzaron el estudio sufrieron recaídas. Un análisis limitado a 13 participantes que completaron el protocolo mostró que el desenlace primario de remisión libre de glucocorticoides a la semana 52 fue alcanzado por tan solo 3 (23 %) pacientes. Un único evento adverso severo (diverticulitis) ocurrió durante el ensayo (35).

Las razones por las cuales estos dos estudios mostraron resultados tan dispares quizás estén relacionadas con la población de pacientes enrolados, pero principalmente con el hecho de que en el primer estudio la gran mayoría de los pacientes continuó el uso de glucocorticoides hasta el final del seguimiento (34) y en el segundo estudio todos los pacientes intentaron discontinuar dicho medicamento dentro de los 6 primeros meses siguiendo un estricto protocolo de reducción de dosis (35). Más investigaciones son necesarias para clarificar si ustekinumab podría cumplir un rol en el tratamiento de ACG.

### Abatacept

Estudios preclínicos de ACG sugieren que células dendríticas residentes en la pared vascular están implicadas en la patogenia de la enfermedad (Figura 1) (36). Por ende, abatacept, un agente que bloquea la co-estimulación linfocitaria por parte de las células dendríticas ha sido testeado

**Figura 2. Algoritmo propuesto para el tratamiento de la arteritis de células gigantes**

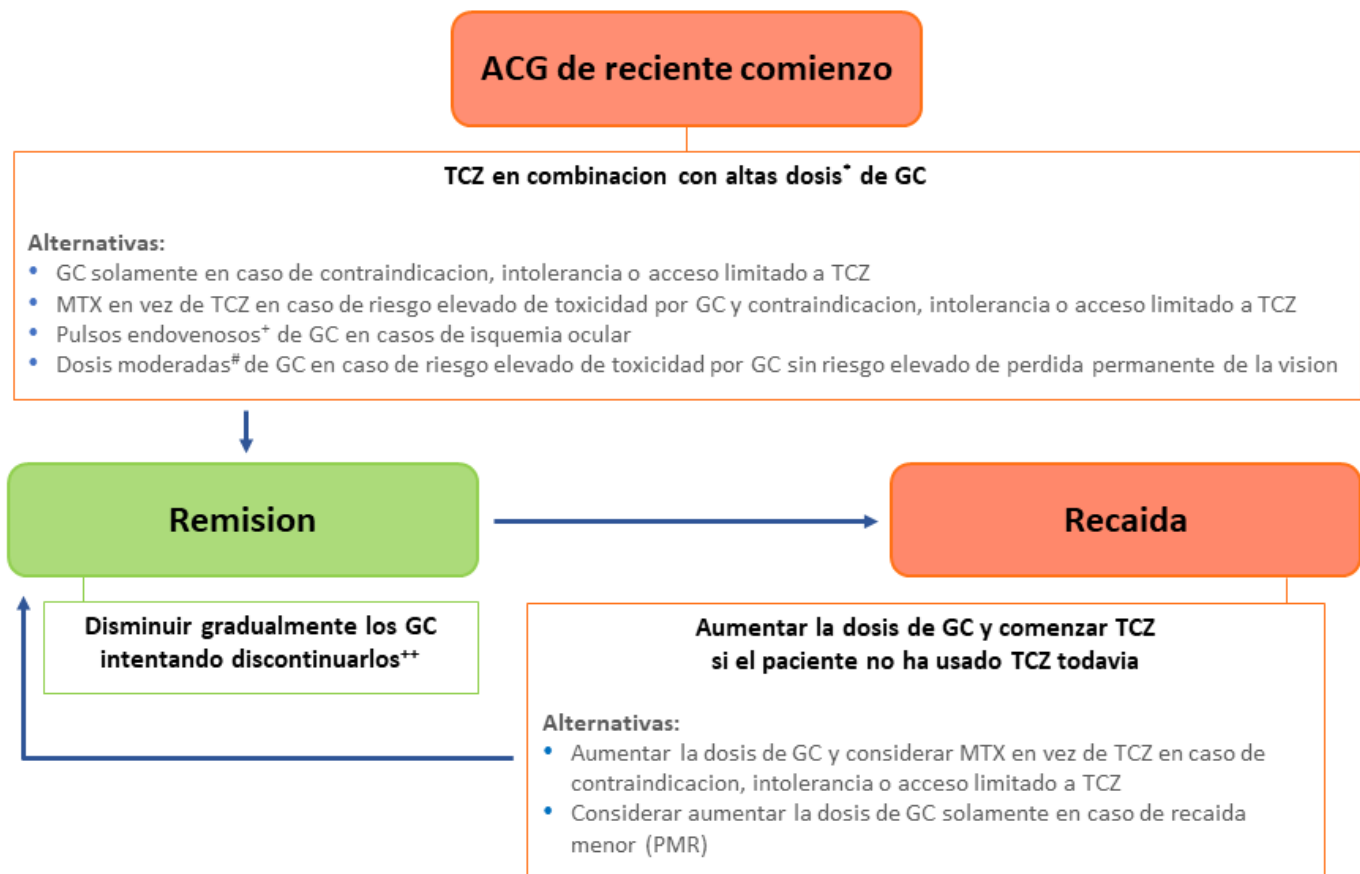


Figura 2. \* Altas dosis de GC, 40-60 mg de prednisona o equivalente; # dosis moderadas de GC, 20-40 mg de prednisona o equivalente; + pulsos endovenosos de GC, 250-1000 mg de metilprednisolona por 3-5 días; ++ la duración del tratamiento de la ACG es variable y depende entre otras cosas de la respuesta al tratamiento, la ocurrencia de recaídas, la presencia de comorbilidades y las preferencias del paciente y médico tratante. ACG, arteritis de células gigantes; GC, glucocorticoides; TCZ, tocilizumab; MTX, metotrexato; PMR, polimialgia reumática

en pacientes con ACG en un ensayo randomizado doble ciego de fase II (37). En este estudio, 41 pacientes en remisión luego de recibir inducción con prednisona (60 mg a 20 mg en 12 semanas) y 4 infusiones de abatacept (10 mg/Kg en los días 1, 15, 29 y 56) fueron randomizados a continuar el tratamiento con abatacept o placebo cada 4 semanas en combinación con una reducción gradual de la prednisona hasta su suspensión a la semana (28,37). El desenlace primario de sobrevida libre de recaídas a la semana 52 fue alcanzado en 48 % de los pacientes asignados a abatacept y 31 % de aquellos asignados a placebo ( $p=0.049$ ). La mediana de duración de remisión fue de 9,9 meses con abatacept y 3,9 meses con placebo ( $p=0,023$ ). No se evidenció diferencia en la frecuencia o severidad de eventos adversos entre ambos grupos (37). Actualmente se encuentra en desarrollo un ensayo clínico que compara abatacept 125 mg en dosis subcutáneas semanales vs. placebo en combinación con un curso de prednisona (38).

### **Mavrilimumab**

Recientemente se ha demostrado que el GM-CSF es un mediador implicado en la patogénesis de la ACG (Figura 1) y que la inhibición de su ruta de señalización deviene en la disminución de marcadores celulares asociados con células dendríticas, linfocitos CD4+, y macrófagos en las arterias de pacientes en cultivo (39). A su vez, el bloqueo del receptor de GM-CSF en un modelo animal de ACG conduce a la merma de infiltrados linfocitarios arteriales y la normalización de la sobre-expresión de genes relacionados con linfocitos Th1 (IFN- $\gamma$ ) y Th17 (IL-6) (40).

Un ensayo clínico randomizado doble ciego de fase II comparó el tratamiento con el antagonista del receptor de GM-CSF mavrilimumab vs. placebo en combinación con 26 semanas de prednisona en pacientes con ACG de reciente comienzo o recaída (41). El desenlace primario de tiempo a la recaída favoreció significativamente al grupo que recibió mavrilimumab (*hazard ratio* 0.38, 95 %CI 0.15-0.92). La remisión sostenida a la semana 26 ocurrió en el 83,2 % de pacientes randomizados a mavrilimumab y 49,9 % de aquellos randomizados a placebo ( $p=0,004$ ). La cantidad y calidad de los efectos adversos fueron comparables en ambos grupos, con solo 2 eventos adversos serios en la rama de mavrilimumab y 3 en la rama de placebo, todos no relacionados con el tratamiento. No se observaron casos de ceguera o proteinosis alveolar pulmonar (GM-CSF promueve el clearance del surfactante alveolar). Al momento, se requieren estudios más prolongados y de fase III para determinar la durabilidad de la respuesta con mavrilimumab y sus potenciales efectos ahorradores de glucocorticoides (41).

### **Inhibidores de las kinasas JAK**

Un modelo animal de ACG ha demostrado que la inhibición de las kinasas JAK con tofacitinib reduce la infiltración linfocitaria arterial y disminuye la remodelación de la pared vascular (neo angiogénesis e hiperplasia intimal) (8).

En un ensayo prospectivo no controlado, 15 pacientes con ACG recaída fueron tratados con baricitinib por 52 semanas en combinación con entre 15 y 22 semanas de prednisona (42). Los resultados mostraron que sólo un paciente presentó recaída, 13 pacientes se mantuvieron en remisión y un paciente debió abandonar el estudio prematuramente. Un paciente desarrolló trombocitopenia severa, pero no se observaron casos de tromboembolismo, cáncer o complicaciones cardiovasculares. Actualmente, un ensayo clínico de fase III evalúa la remisión sostenida a la semana 52 con upadacitinib en combinación con 26 semanas de prednisona vs. placebo en combinación con 52 semanas de prednisona (43).

### **Secukinumab**

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe selectivamente a la IL-17A, la cual está involucrada en la patogénesis de la ACG (Figura 1). Un ensayo clínico randomizado doble ciego de fase II comparó el tratamiento con secukinumab (300 mg semanales por 5 semanas seguidos de 300 mg cada 4 semanas) vs. placebo por 52 semanas en combinación con 28 semanas de prednisolona en pacientes con ACG de reciente comienzo o recaída (44). El desenlace primario de remisión sostenida a las 28 semanas se observó en el 70 % de los pacientes que recibieron secukinumab y en el 20 % de los pacientes que recibieron placebo. La remisión fue mantenida hasta la semana 52 en aproximadamente 60 % de los pacientes en el grupo de secukinumab y 10 % de los pacientes en el grupo de placebo. Actualmente, un ensayo clínico de fase III evalúa la remisión sostenida a 52 semanas con secukinumab en combinación con 26 semanas de prednisona vs. placebo en combinación con 52 semanas de prednisona (45).

### **Guselkumab**

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente a la subunidad p19 de la molécula de IL-23 y previene su interacción con el receptor de IL-23. IL-23 es uno de varios factores encargados de la polarización linfocitaria Th17 (Figura 1). De ahí, su potencial importancia patogénica en ACG que actualmente se está testeando en un ensayo clínico de fase II que evalúa la remisión a la semana 28 con guselkumab (3 dosis de 400 mg IV cada 4 semanas seguidas de 200 mg subcutáneos cada 4 semanas) o placebo en combinación con 28 semanas de prednisona (46).

### **Metotrexato vs. tocilizumab**

Por último, se encuentra en desarrollo un estudio de no inferioridad comparando metotrexato (15-20 mg orales semanales) vs. tocilizumab (162 mg subcutáneos semanales) por 52 semanas, ambos asociados a un curso de glucocorticoides (47). El desenlace primario de este ensayo clínico es la remisión de la enfermedad a la semana 78.



## CONCLUSIÓN

El tratamiento de los pacientes con ACG, otrora basado casi únicamente en cursos prolongados de glucocorticoides, hoy presenta alternativas más efectivas. Tocilizumab ha demos-

trado beneficios en términos de prevención de recaídas y ahorro de glucocorticoides. Varias drogas inmunomoduladoras se encuentran actualmente en estudio, incluyendo mavrilimumab y secukinumab que han demostrado eficacia en ensayos clínicos de fase II.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dejaco, C. et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: current challenges and opportunities. *Nat. Rev. Rheumatol.* 13, 578–592 (2017).
- Gonzalez-Gay, M. A. et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 61, 1454–1461 (2009).
- Martinez JM, Mollerach FB, Vergara F, Gandino IJ, Scolnik M, J. CL, Rosa j, Soriano ER. Incidence and Prevalence of Polymyalgia Rheumatic and Giant Cell Arteritis: A 15-Year Study in a Health Care Management Organization (Abstract). *Arthritis Rheumatol* 68, (2016).
- Krupa, W. M. et al. Trapping of misdirected dendritic cells in the granulomatous lesions of giant cell arteritis. *Am. J. Pathol.* 161, 1815–1823 (2002).
- Deng, J., Younge, B. R., Olshen, R. A., Goronzy, J. J. & Weyand, C. M. Th17 and Th1 T-Cell Responses in Giant Cell Arteritis. *Circulation* vol. 121 906–915 (2010).
- Hunter, C. A. & Jones, S. A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology* vol. 16 448–457 (2015).
- Hunter, C. A. & Jones, S. A. Corrigendum: IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat. Immunol.* 18, 1271 (2017).
- Zhang, H. et al. Inhibition of JAK-STAT Signaling Suppresses Pathogenic Immune Responses in Medium and Large Vessel Vasculitis. *Circulation* 137, 1934–1948 (2018).
- Miyabe, C. et al. An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 898–905 (2017).
- Wen, Z. et al. NADPH oxidase deficiency underlies dysfunction of aged CD8 Tregs. *Journal of Clinical Investigation* vol. 126 1953–1967 (2016).
- Zhang, H. et al. Immunoinhibitory checkpoint deficiency in medium and large vessel vasculitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114, E970–E979 (2017).
- van Sleen, Y. et al. A Distinct Macrophage Subset Mediating Tissue Destruction and Neovascularization in Giant Cell Arteritis: Implication of the YKL-40/Interleukin-13 Receptor 2 Axis. *Arthritis Rheumatol* 73, 2327–2337 (2021).
- Cid, M. C., Gandhi, R., Corbera-Bellalta, M., Muralidharan, S. & Paolini, J. F. THU0008 GM-CSF pathway signature identified in temporal artery biopsies of patients with giant cell arteritis. *Poster Presentations (2019)* doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.2694
- Salvarani, C. et al. Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism* vol. 53 293–297 (2005).
- Hoffman, G. S. Giant Cell Arteritis. *Ann. Intern. Med.* 165, ITC65–ITC80 (2016).
- Maz, M. et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol* 73, 1349–1365 (2021).
- Alba, M. A. et al. Relapses in Patients With Giant Cell Arteritis. *Medicine* vol. 93 194–201 (2014).
- Labarca, C. et al. Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: a retrospective cohort study. *Rheumatology* vol. 55 347–356 (2016).
- Muratore, F. et al. Relapses and long-term remission in large vessel giant cell arteritis in northern Italy: Characteristics and predictors in a long-term follow-up study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* vol. 50 549–558 (2020).
- Proven, A., Gabriel, S. E., Orces, C., Michael O'Fallon, W. & Hunder, G. G. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: Duration and adverse outcomes. *Arthritis & Rheumatism* vol. 49 703–708 (2003).
- Broder, M. S. et al. Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: A claims-based analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 46, 246–252 (2016).
- Jover, J. A. et al. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 134, 106–114 (2001).
- Spiera, R. F. et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin. Exp. Rheumatol.* 19, 495–501 (2001).

24. Hoffman, G. S. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism* vol. 46 1309–1318 (2002).
25. Mahr, A. D. et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 56, 2789–2797 (2007).
26. Villiger, P. M. et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* vol. 387 1921–1927 (2016).
27. Stone, J. H. et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *New England Journal of Medicine* vol. 377 317–328 (2017).
28. Adriawan, I. R. et al. Novel aspects of regulatory T cell dysfunction as a therapeutic target in giant cell arteritis. *Ann. Rheum. Dis.* 81, 124–131 (2022).
29. Emilie, D. et al. Production of interleukin 6 by granulomas of giant cell arteritis. *Hum. Immunol.* 39, 17–24 (1994).
30. Strand, V. et al. Health-related quality of life in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in a phase 3 randomised controlled trial. *Arthritis Research & Therapy* vol. 21 (2019).
31. Christ, L. et al. OP0061 A proof-of-concept study to assess the efficacy of tocilizumab monotherapy after ultra-short glucocorticoid administration to treat giant cell arteritis – the gusto trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* vol. 80 33.2–33 (2021).
32. Unizony S, Matza M, Jarvie A, Fernandes A, Stone JH. 2022. "Tocilizumab in Combination with 8 Weeks of Prednisone for Giant Cell Arteritis (Abstract)." In 2022 Annual European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) Meeting. EULAR
33. Benson, J. M. et al. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. *Nat. Biotechnol.* 29, 615–624 (2011).
34. Conway, R. et al. Ustekinumab for refractory giant cell arteritis: A prospective 52-week trial. *Semin. Arthritis Rheum.* 48, 523–528 (2018).
35. Matza, M. A., Fernandes, A. D., Stone, J. H. & Unizony, S. H. Ustekinumab for the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Care Res.* 73, 893–897 (2021).
36. Ma-Krupa, W. et al. Activation of Arterial Wall Dendritic Cells and Breakdown of Self-tolerance in Giant Cell Arteritis. *Journal of Experimental Medicine* vol. 199 173–183 (2004).
37. Langford, C. A. et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol* 69, 837–845 (2017).
38. National Library of Medicine. 2021, March 15- 2024 December. 'Abatacept for the Treatment of Giant Cell Arteritis.' Identifier:NCT04474847. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04474847>.
39. Corbera-Bellalta, M. et al. Blocking GM-CSF receptor with mavrilimumab reduces infiltrating cells, pro-inflammatory markers and neo-angiogenesis in ex vivo cultured arteries from patients with giant cell arteritis. *Ann. Rheum. Dis.* 81, 524–536 (2022).
40. Watanabe R, Zhang H, Maeda T, Akiyama M, Gandhi R, Paolini J, Berry G, Weyand C. 2019. "GM-CSF Is a Pro-Inflammatory Cytokine in Experimental Vasculitis of Medium and Large Arteries [abstract]." *Arthritis Rheumatol* 71 (suppl 10).
41. Cid, M. C. et al. Efficacy and safety of mavrilimumab in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* *annrheumdis-2021* (2022) doi:10.1136/annrheumdis-2021-221865.
42. Koster, M. J. et al. Baricitinib for relapsing giant cell arteritis: a prospective open-label 52-week pilot study. *Ann. Rheum. Dis.* (2022) doi:10.1136/annrheumdis-2021-221961.
43. National Library of Medicine. 2019, January 24 - 2024, November 25. 'A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Participants With Giant Cell Arteritis (SELECT-GCA).' Identifier:NCT03725202. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03725202>
44. Venhoff N, Schmidt W, Bergner R, Rech J, Unger L, Tony H, Mendelson M, Sieder C, Maricos M, Thiel J. 2021. "Secukinumab in Giant Cell Arteritis: A Randomized, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-center Phase 2 Trial [abstract]." *Arthritis Rheumatol.* 73 (suppl 10)
45. National Library of Medicine. 2021, October 6 - 2025, January 17. 'Phase III Study of Efficacy and Safety of Secukinumab Versus Placebo, in Combination With Glucocorticoid Taper Regimen, in Patients With Giant Cell Arteritis (GCA).' Identifier: NCT04930094. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04930094>.
46. National Library of Medicine. 2020, December 10 - 2024, February 12. 'A Study to Evaluate Guselkumab for the Treatment of Participants With New-Onset or Relapsing Giant Cell Arteritis (THE-IA).' Identifier:NCT04633447. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04633447>.
47. National Library of Medicine. 2020, January 27 - 2026, March. 'Methotrexate Versus Tocilizumab for Treatment of Giant Cell Arteritis: A Multi-center, Randomized, Controlled Trial (METOGIA).' Identifier:NCT03892785. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03892785>

Naturaleza: Revisión

Área: Hemostasia

Enfermedad autoinmune: Síndrome antifosfolípido

Recibido 24/03/2022

Aceptado/2022

## Aporte del laboratorio al diagnóstico y manejo de pacientes con síndrome antifosfolípido

*Laboratory role in the diagnosis and management of patients with antiphospholipid syndrome*

Alicia N. Blanco

División Hemostasia,  
Departamento de Hemostasia y Trombosis.  
Instituto de Investigaciones  
Hematológicas Mariano R. Castex.  
Academia Nacional de Medicina.

### Resumen

El síndrome antifosfolípido es un trastorno autoinmune heterogéneo, caracterizado por presencia de anticuerpos antifosfolípidos y complicaciones trombóticas y/u obstétricas. Se lo define según los *Criterios Sapporo Revisados*, en base a la presencia de un criterio clínico sumado a un criterio de laboratorio. Esto es actualmente materia de debate, habiéndose acordado la necesidad de redefinir los criterios internacionalmente aceptados. Nos referiremos a los parámetros de laboratorio así como a las manifestaciones clínicas no incluidos en los *Criterios Sapporo Revisados*, considerados extracriterios, y nos enfocaremos en la contribución de los diferentes antifosfolípidos al diagnóstico y seguimiento clínico del síndrome antifosfolípido.

**Palabras clave:** síndrome antifosfolípido, síndrome antifosfolípido seronegativo, criterios antifosfolípidos, anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, pruebas de laboratorio.

### Abstract

*Antiphospholipid syndrome is a heterogeneous autoimmune disorder characterized by the presence of antiphospholipid antibodies and thrombotic and/or obstetric complications. It is defined in accordance with the "Revised Sapporo Criteria" by the presence of one clinical criterion and one laboratory criterion. This is currently a matter of debate; there is agreement that internationally accepted criteria need to be redefined.*

*We will discuss the laboratory parameters as well as the clinical manifestations not included in the "Revised Sapporo Criteria" and considered as "extra-criteria", and we will focus on the contribution of the different antiphospholipids in the diagnosis and clinical follow-up of antiphospholipid syndrome.*

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, seronegative antiphospholipid syndrome, antiphospholipid criteria, antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant, laboratory tests.

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

### CORRESPONDENCIA:

**Dra. Alicia N. Blanco.**  
División Hemostasia,  
Departamento de Hemostasia y Trombosis.  
IIHEMA. Academia Nacional de Medicina.  
JA Pacheco de Melo 2081.  
1425 CABA. Buenos Aires. Argentina.  
Correos:  
blanco@hematologia.anm.edu.ar  
alicia.blanco@gmail.com



## APORTE DEL LABORATORIO AL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aFLs) persistentes, caracterizado por complicaciones obstétricas y eventos tromboticos (1,2). Puede presentarse aislado o asociado a otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, enfermedades malignas y fármacos (1,2); su forma más grave se denomina SAF catastrófico (1,2).

Se postula un efecto trombogénico de los aFLs, sumado a activación de respuestas inmunitarias innatas e inflamatorias, factores de riesgo cardiovasculares, ambientales e iatrogénicos (obesidad, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, tabaquismo, inmovilidad, fármacos), infecciones y embarazo que potencian la trombogénesis (1,2).

Los aFLs no son exclusivos del SAF; pueden asociarse transitoriamente a infecciones, en pacientes sin clínica trombotica o morbilidad obstétrica (1,2).

## CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

El SAF es heterogéneo; por ello se acordó definir criterios de clasificación para delinear las características de los pacientes a ser incluidos en ensayos de laboratorio y estudios clínicos. Así surgieron los criterios Sapporo y luego los criterios Sapporo revisados o Sidney (3); la presencia de un criterio clínico (trombosis, morbilidad obstétrica) sumado a un criterio de laboratorio (aFL positivo persistente) permite definir SAF (Tabla 1).

### Criterio clínico

Las manifestaciones clínicas son variables. Los eventos tromboticos pueden ser venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) y/o arteriales (accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio) (3). Las complicaciones obstétricas incluyen abortos tempranos recurrentes, pérdidas fetales, partos prematuros y retardo del crecimiento intrauterino (3). Otras presentaciones son consideradas extracriterio (4,5) (Tabla 2).

### Criterio de laboratorio

Los anticuerpos considerados criterio de laboratorio son: anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipinas (aCL) isotipo IgG e IgM y antibeta 2 glicoproteína I (aβ2GPI) isotipo IgG e IgM (3).

Hay otros anticuerpos como aβ2GPI anti-Dominio I (aDI), aCL y aβ2GPI isotipo IgA, antiprotrombina (aPT), antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT), antifosfatidilserina (aPS),

antiácido fosfatídico (aPA), antifosfatidilinositol (aPI), antifosfatidilglicerol (aPG), antifosfatidiletanolamina (aPE), antifosfatidilcolina (aPC), antianexina 5 (aANX), anticomplejo vimetina/cardioplipina (AVA/CL), antifosfolípidos (aPhL) entre otros, considerados extracriterio (5,6).

**Tabla 1. Criterios de clasificación de síndrome antifosfolípido**

Criterio clínico	Criterio laboratorio*
<b>Trombosis</b> Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano, confirmado por criterios objetivos validados (estudio de imagen o histopatología)	Anticoagulante lúpico (AL) detectado según las pautas del SSC-ISTH
<b>Morbilidad obstétrica</b> ↗ Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal ( $\geq 10^{\text{a}}$ semana gestacional) ↗ Uno o más partos prematuros ( $\leq 34^{\text{a}}$ semana de gestación) de un neonato morfológicamente normal por eclampsia, preeclampsia grave o insuficiencia placentaria ↗ Tres o más abortos ( $\leq 9^{\text{a}}$ semana gestacional) espontáneos, consecutivos e inexplicables (sin anomalías anatómicas/hormonales maternas, sin anomalías cromosómicas)	Anticuerpo anticardiolipina (aCL) isotipo IgG o IgM positivo título medio/alto ( $>40$ GPL o MPL o $>$ percentil 99) medido por ELISA+  Anticuerpo anti-β2 glicoproteína I (aβ2GPI) isotipo IgG o IgM positivo ( $>$ percentil 99) medido por ELISA+

\* reevaluar ( $\geq 12$  semanas) para confirmar persistencia de la positividad, condición indispensable para ser considerado "criterio". + estandarizado. SSC-ISTH: Scientific and Standardization Committee-International Society on Thrombosis and Haemostasis. ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.

**Tabla 2. Manifestaciones clínicas extracriterio**

Obstétricas	No obstétricas	
	Principales*	Secundarias
Retardo crecimiento intrauterino tardío ( $>34$ semanas)	Trombocitopenia	Amaurosis fugax
Pre-eclampsia tardía ( $>34$ semanas)	Nefropatía SAF	Lesiones sustancia blanca cerebral (IRM)
Abrupto placentario	Valvulopatía cardíaca	Deterioro cognitivo
Hematoma placentario	Livedo reticularis	Prueba de Coombs positiva
Nacimiento pretérmino $>34$ y $<37$ semanas	Corea	Anemia hemolítica
Preeclampsia puerperal	Mielitis longitudinal	Necrosis ósea isquémica
2 o más fallas inexplicables de fertilización <i>in vitro</i>	Trombosis venosa superficial	Migraña
2 pérdidas inexplicables $<10$ semanas		Seudoesclerosis múltiple
		Hipertensión pulmonar
		Fenómeno de Raynaud
		Úlceras cutáneas
		Hemorragia lineal subungueal
		Pérdida auditiva neurosensorial
		Trombosis arterias/venas de la retina
		Convulsiones
		Epilepsia
		Demencia

## PARÁMETROS DE LABORATORIO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS EXTRACRITERIO

Según la definición de SAF (3) es imprescindible la seropositividad. Sin embargo, se han descrito pacientes con síntomas clínicos persistentemente negativos para AL, aCL y aβ2GPI. Ello ha llevado a postular la existencia de SAF seronegativo (SAF-SN) (7), que podría explicarse por la presencia de anticuerpos extracriterio no evaluados habitualmente (1,5,7,8). También se ha descrito la situación inversa, pacientes con AL, aCL y/o aβ2GPI positivos persistentes, sin ninguna de las manifestaciones clínicas reconocidas como criterios (4,5).

Hay entonces individuos con sospecha de SAF que no cumplen con los criterios de clasificación; se habla entonces de SAF no-criterio (1,7). La heterogeneidad y divergencia en la descripción de estos pacientes (1,5,7,8) ha llevado a formular una nomenclatura (4) que permita agruparlos en:

1. SAF-SN: criterios clínicos y eventualmente manifestaciones extracriterio, con AL, aCL y/o aβ2GPI persistentemente negativos
2. SAF clínico extracriterio: manifestaciones extracriterio y AL, aCL y/o aβ2GPI positivos
3. SAF laboratorio incompleto: criterios clínicos y anticuerpos que no cumplen criterios (aCL título bajo)
4. SAF sin criterios de laboratorio: criterios clínicos, AL, aCL y/o aβ2GPI negativos o títulos bajos y aFLs extracriterio positivos.

Así podrían diseñarse protocolos de estudio con grupos más homogéneos y precisos, que implicarían conclusiones mejor fundadas.

A nivel clínico, la inclusión de algunas manifestaciones extracriterio podría representar ventajas tanto en el diagnóstico como en el tratamiento; el valor relativo de ellas es controvertido y algunos investigadores sugieren categorizarlas para ponderar su impacto (4).

Respecto al laboratorio, algunos aFLs extracriterio podrían contribuir al diagnóstico en pacientes negativos para AL, aCL o aβ2GPI y/o permitir definir el riesgo clínico, aportando al manejo de los pacientes (1,4,5,7-13).

## PROYECTO PARA DEFINIR NUEVOS CRITERIOS INTERNACIONALES DE CLASIFICACIÓN

En 2015, luego de la revisión crítica de las características clínicas y los anticuerpos extracriterio, expertos internacionales sugirieron la necesidad de redefinir los criterios (5), acordándose a proceder a ello para:

- ☞ captar la totalidad de las manifestaciones clínicas y de laboratorio

- ☞ distinguir SAF de otras comorbilidades
- ☞ jerarquizar ciertos factores clínicos
- ☞ definir aFLs relevantes.

El proyecto para acordar los nuevos criterios, impulsado por el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR), se halla en curso. Las etapas iniciales, tendientes a definir los “candidatos” a criterio, han sido publicadas recientemente (14).

## APORTE DE LOS DIFERENTES AFLS EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO CLÍNICO DEL SAF

Hasta tanto no se definan nuevos criterios, contamos con la detección de anticuerpos criterio y extracriterio. Es importante definir el aporte de cada una de ellos al diagnóstico y evaluación del riesgo clínico, así como las condiciones y recomendaciones para su realización e interpretación.

### SAF-aFLs criterio

Al momento actual son los considerados relevantes para el diagnóstico (3,6,15). Los aFLs criterio incluyen:

- ☞ AL, determinado mediante pruebas de coagulación según pautas de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) (3,15,16)
- ☞ aCL isotipos IgG o IgM, >40 GPL o MPL o > percentil 99 (ELISA estandarizados) (3,15)
- ☞ aβ2GPI isotipos IgG o IgM, >percentil 99 (ELISA estandarizados) (3,15).

Siguiendo las recomendaciones internacionales (15-18) cada laboratorio debe calcular valores de corte propios (19,20). En caso de un resultado positivo de todos o alguno de ellos, corresponde reevaluar luego de al menos 12 semanas, para confirmar positividad y definir si se trata de anticuerpos persistentes, condición indispensable para ser considerados criterio (3,6,20,21).

Los tres parámetros deben evaluarse en la misma muestra y al mismo tiempo, para permitir la estratificación del riesgo (3,20,21). Triple positividad implica AL, aCL y aβ2GPI positivos, doble positividad aCL y aβ2GPI positivos y positividad simple cuando sólo uno de los tres es positivo. Los pacientes con triple positividad tienen mayor riesgo de desarrollar síntomas clínicos (3,20,21) y más chances de mantener un perfil de aFLs clínicamente significativo estable a lo largo del tiempo (22). Además, los títulos medios y altos de aCL tienen mayor correlación con las manifestaciones clínicas que los títulos bajos (20,21).

### 1. Anticoagulante lúpico-Ensayos de coagulación

Los anticuerpos con actividad de AL se detectan mediante la combinación de al menos dos ensayos de coagulación

dependientes de fosfolípidos, basados en diferentes vías de activación. Se recomienda determinar el tiempo de veneno de víbora Russell diluido (DRVVT) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) utilizando reactivos sensibles al inhibidor o pruebas equivalentes, aplicando valores de corte propios estimados en las condiciones del laboratorio. La heterogeneidad de los anticuerpos, la ausencia de material de referencia y las variantes de reactivos/analizadores hacen que existan algunas discrepancias (23). El procedimiento incluye (15-21,24):

- ⌘ Screening o cribado para detectar plasmas con valores alterados (>al valor de corte).
- ⌘ Evidencia del efecto inhibitorio mediante la prueba de mezcla del plasma del paciente con plasma normal (la prueba no corrige por el agregado de normal).
- ⌘ Confirmación del efecto inhibitorio dependiente de fosfolípidos al neutralizar el mismo mediante el aporte de fosfolípidos exógenos.

Además, el estudio debe incluir las pruebas básicas de coagulación (TTPA, tiempo de protrombina, tiempo de trombina) y la determinación de fibrinógeno (15). Ellas contribuyen al diagnóstico diferencial con otros defectos o permiten evidenciar alteraciones concomitantes como anticoagulación, déficit de factores u otros inhibidores (15,19,24,25). Ante la sospecha de defectos combinados, es de utilidad determinar la actividad de factores en diluciones progresivas de la muestra, para identificar deficiencias o inhibidores específicos (19-21,24,25). La interpretación de los resultados es crítica, siendo clave la información sobre la clínica y la medicación del paciente (19,20,24).

Se sugiere evitar la evaluación de pacientes anticoagulados y posponer las pruebas hasta que se interrumpa el tratamiento (15,20,21). Los anticoagulantes con acción antivitamina K complican la interpretación de los resultados, aún con valores de RIN <3,0. La heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular (HBPM) o los anticoagulantes de acción directa (DOACs) pueden dar resultados falsos positivos. Es importante verificar que el tiempo de trombina sea normal, para descartar efecto de DOACs antitrombina o heparina (hay reactivos capaces de neutralizarla y evitar interferencias siempre que la concentración en plasma no sobrepase la capacidad de neutralización del reactivo). En caso de HBPM o DOACs antifactor Xa se sugiere determinar la actividad antifactor Xa, la cual debe ser nula para poder realizar los estudios. En pacientes tratados con DOACs se puede interrumpir brevemente la anticoagulación (≥48h) y comprobar el nivel de DOACs antes del estudio o bien neutralizarlos.

También existe riesgo de resultados falsos negativos o positivos en individuos con niveles aumentados de reactantes de fase aguda (factor VIII, proteína C reactiva) (15,20,21). En embarazadas es importante interpretar los resultados con precaución y repetirlos al menos 6 semanas posparto (idealmente >3 meses) (15,20,21). En pacientes con trombo-

sis se sugiere no evaluar en agudo, para evitar resultados falsos (15,20,21).

La detección se realiza siguiendo algoritmos y pautas establecidas internacionalmente (15-18,20). Según lo publicado en 2020 (15), se debe realizar la de neutralización, independientemente de si la prueba de screening corrige o no; ello evita falsos negativos en casos de efectos menos potentes (efecto dilución) (15,18,23). El algoritmo de la figura 1 resume la interpretación de los resultados, que requieren ser evaluados por profesionales con experiencia (20). El laboratorio debe (15,17-19,24):

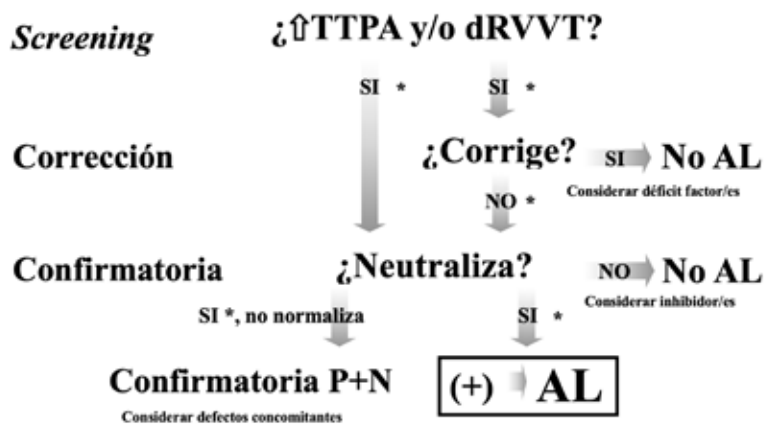
- ⌘ Requerir información respecto a clínica del paciente, eventual anticoagulación u otra situación que pueda interferir en los resultados.
- ⌘ Realizar screening, mezcla y confirmatoria de al menos dos pruebas (DRVVT y TTPA o similares).
- ⌘ Incluir controles positivo y negativo (validación de resultados).
- ⌘ Informar resultados cuantitativos, valores de referencia o corte e interpretación del resultado de cada una de las pruebas.
- ⌘ Reportar la conclusión final.
  - ⌘ Interpretación integral y clara (compatible o no con AL)
  - ⌘ Sugerir verificar persistencia (revaluar ≥12 semanas)
  - ⌘ Evitar mencionar resultado "límite", "débil" o "indeterminado" frente a resultados no categóricos; indicar que no es posible confirmar o descartar la presencia de AL y sugerir revaluar
  - ⌘ Incluir un comentario respecto a posibles interferencias
  - ⌘ Relacionar los resultados de AL con los resultados de aCL y aβ2GPI para evaluar el perfil de riesgo en caso de persistencia del efecto.

La optimización de ensayos funcionales como la generación de trombina, que mide la coagulación de modo integral, podría contribuir a detectar aFLs patogénicos y así reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el SAF (26).

## 2. aCL y aβ2GPI IgG e IgM-Ensayos en fase sólida

Existen múltiples ensayos y plataformas para evaluar aCL y aβ2GPI. Sus resultados muestran escasa concordancia, no siendo posible considerar un único valor numérico como criterio general de positividad (20,27). Un valor de ELISA de 40 GPL o MPL es el umbral aceptado para niveles medios de aCL y de 80 GPL o MPL para niveles altos, esto no puede transferirse a otras plataformas; actualmente hay estudios en curso tendientes a definir niveles de positividad bajos-medios-altos para los diferentes sistemas. La recomendación es determinar los valores de corte (>percentil 99) para cada ensayo e informar título y valor de corte local (15,20,21), utilizando la misma plataforma para aCL y aβ2GPI (20). En pacientes con resultados negativos y alta sospecha clínica de SAF, se sugiere revaluar cambiando el método/reactivo utilizado, para evitar resultados falsamente negativos (20,21). Los ensayos poseen buena sensibilidad y especifi-

Figura 1. Algoritmo anticoagulante lúpico



\* Valor superior al valor de corte o de los valores de referencia de la prueba.

**Screening:** prueba de *screening* o cribado con reactivos sensibles al AL.

**Corrección:** prueba de mezclas para evidenciar efecto inhibitorio.

**Confirmatoria:** prueba de neutralización del inhibidor (neutralización por fosfolípidos). **TTPA:** tiempo de tromboplastina parcial activada. **dRVVT:** tiempo de veneno de víbora Russell diluido. **(fl):** prueba prolongada. **P+N:** mezcla plasma del paciente con plasma normal (1:1). **(+):** positivo. **AL:** anticoagulante lúpico

### Interpretación

- a - Si la prueba de *screening* corrige y no neutraliza considerar déficit de factores.
- b - Si la prueba de *screening* no corrige y no neutraliza considerar posible inhibidor diferente al AL.
- c - Si la neutralización es positiva y normaliza completamente (valor dentro del rango de referencia del *screening*) se confirma AL.
- d - Si la neutralización es positiva pero no normaliza completamente (valor mayor al rango de referencia del *screening*) sugiere un defecto concomitante; realizar la neutralización sobre la mezcla P+N.
- e - Si el valor de la neutralización P+N da dentro del rango de referencia del *screening* sugiere AL sumado a déficit de factor/es.
- f - Si el valor de la neutralización de P+N es mayor al rango de referencia del *screening* sugiere AL sumado a otro tipo de inhibidor.

cidad; la presencia de anticoagulantes o antiplaquetarios no los afecta significativamente, pero si hay interferencias por factor reumatoideo, bilirrubina, hemoglobina o triglicéridos (20-21). Las diferencias en la calibración y en las condiciones de trabajo pueden implicar imprecisión y variabilidad (20,21), que en general no influyen significativamente en el diagnóstico (6).

Los resultados de aCL y/o aβ2GPI se analizan junto a los de AL para estimar el riesgo clínico (12,13,15), dado que se correlacionan significativamente con trombosis y morbilidad obstétrica (6). En relación al isotipo, los anticuerpos aβ2GPI IgG están más asociados a trombosis que los IgM y coexisten en general con aCL y/o AL (6,26,28). Los aCL inicialmente asociados a *stroke* e infarto de miocardio más que a trombosis venosa profunda (6,28) muestran, en revisiones recientes, correlación significativa del isotipo IgG con trombosis, pero menos del isotipo IgM (6,26). La seropositividad para aβ2GPI y/o aCL por sí sola no parece

predecir la morbilidad en el embarazo en ausencia de AL, que sería el principal factor predictivo de resultados adversos tardíos (>12 semanas de gestación) (1,29), si bien el isotipo IgM parece estar asociado de forma independiente con morbilidad obstétrica (20). Al momento actual, es difícil definir el valor añadido por la positividad de IgM, siendo controvertido su papel en la evaluación del SAF (6). Los anticuerpos isotipo IgG han demostrado un valor diagnóstico mayor que los anticuerpos isotipo IgM en pacientes con manifestaciones tromboticas; si bien la detección de anticuerpos isotipo IgM podría ser útil para mejorar la estratificación del riesgo trombotico (20). En las mujeres con sospecha de SAF obstétrico se sugiere evaluar ambos isotipos, para detectar aquellas solo positivas para anticuerpos isotipo IgM (considerando su asociación independiente con morbilidad obstétrica) (20). La presencia de aCL y aβ2GPI del mismo isotipo refuerza la probabilidad clínica de SAF (20,21).

### SAF-aFLs extracriterio-Ensayos en fase sólida

En pacientes con moderada a alta probabilidad clínica, resultados positivos de aFLs extracriterio podrían identificar SAF-SN (1,7-9,12,13,30) y contribuir a la evaluación del riesgo clínico (1,6,12,13,20,30).

Los inmunoensayos permiten detectar aFLs específicos, su isotipo y concentración relativa basados en principios diferentes (ELISA, quimioluminiscencia, inmunofluorometría, microesferas recubiertas-multiplex) (6,20,21,27); sin embargo, carecen de estándares internacionales y su rendimiento depende de las condiciones establecidas en cada caso (6,20,21,27).

#### 1. Antiprotrombina y antifosfatidilserina/protrombina

Los aPT dependientes de fosfatidilserina (aPT/PS, IgG y/o IgM) fueron asociados con trombosis arterial y/o venosa (6,31). Hoy se los considera potenciales marcadores diagnósticos (6,7,12,13,32), indicadores de riesgo de trombosis (6,7,32,22) y de retraso del crecimiento intrauterino (6,34).

Estos anticuerpos poseen efecto inhibitorio de la coagulación (35) y serían útiles para confirmar o excluir presencia de AL en caso de interferencias (terapia anticoagulante), presencia de inhibidores específicos o resultados no confirmados luego de 12 semanas (6,12,13,20,21); algunos autores los sugieren como prueba subrogante cuando los resultados de las pruebas de coagulación no fuesen confiables. Se detectan en pacientes con triple positividad (12,13,20,21), pero se debate si están presentes y pueden considerarse patogénicos en pacientes con AL aislado. Estudios recientes

tes muestran asociación entre AL y aPS/PT, especialmente aPS/PT-IgM (20,36).

Los aPS/PT y los aβ2GPI con efecto anticoagulante in vitro, podrían in vivo provocar resistencia a la proteína C activada, al competir con la unión de ésta a fosfolípidos; pudiéndose explicar así el fenotipo trombotico de alto riesgo observado en los pacientes (35).

Recientemente se ha descrito un ensayo específico y altamente reproducible para aPT (ELISA), potencialmente útil para la detección de anticuerpos de significación clínica (37).

## 2. aβ2GPI anti-Dominio I

Son anticuerpos que correlacionan significativamente con trombosis (6,20,30,32,35) y otros síntomas como morbilidad obstétrica (6,20); se asocian con población de alto riesgo (triple positividad), contribuyendo a definir la presencia de anticuerpos patológicos (6,12,13,20,38). Sin embargo, la correlación depende de los inmunoensayos utilizados (6,20).

Los aDI isotipo IgG e IgA (1,30) sumados a aFLs criterio se asocian a mayor riesgo de trombosis recurrente, pudiendo implicar un eventual cambio de tratamiento (1,12,13,30,35).

La asociación de trombosis con aDI sería mayor que con aPS/PT (1). En cambio, los anticuerpos dirigidos contra los dominios 4/5 de la β2GPI (aD4/5) no serían patológicos (38,39).

## 3. aCL y aβ2GPI IgA

Los anticuerpos aCL y aβ2GPI isotipo IgA serían útiles para el diagnóstico en algunos pacientes con riesgo de SAF, en los cuales los isotipos IgG e IgM resulten negativos (6). No está definido aún si determinar el isotipo IgA, puede además mejorar la estratificación del riesgo trombotico (6,7).

## 4. Otros

- ☞ Antifosfatidiletanolamina: podría considerarse una herramienta potencial para definir SAF-SN asociado a trombosis o complicaciones obstétricas (6,7).
- ☞ Antiácido fosfatídico, antifosfatidilinositol y antifosfatidilserina: no se recomienda su determinación dado que parecen superponerse con los marcadores diagnósticos aceptados; no obstante, en casos de pérdidas de embarazo recurrentes podrían contribuir a definir SAF-SN (6,7).
- ☞ Anticomplejo vimetina/cardiolípidina: su especificidad en SAF-SN requiere confirmación en estudios clínicos prospectivos; su presencia estaría asociada a mayor riesgo de trombosis arterial (7).
- ☞ Antianexina 5: si bien parecen asociarse a trombosis, se requieren estudios prospectivos más

amplios para recomendar su evaluación en casos seronegativos de abortos recurrentes o ictus fulminante (6,7).

## 5. Interpretación

La relevancia clínica de los aFLs extracriterio no está completamente aclarada (6,7,20). Se carece de ensayos estandarizados; hay datos basados en estudios de bajo grado de evidencia, con marcada divergencia en la definición de pacientes con potencial SAF (4,5). Por ello no se recomienda su estudio de rutina; se sugiere evaluarlos solo en casos con alta sospecha clínica de SAF y en laboratorios especializados con probada experiencia, para reducir la variabilidad de los resultados (intra/interlaboratorio). Así, la detección de aFLs extracriterio podría permitir, luego de excluir otras causas de trombofilia heredadas y/o adquiridas, diagnosticar SAF-SN y contribuir a estimar el riesgo de complicaciones (1,6,7,12,13,20).

**Tabla 3. Antifosfolípidos criterio (AL, aCL, aβ2GPI) y extracriterio (aPS/PT, aDI) en la estimación de riesgo**

Positivo	AL	aCL	aβ2GPI	aPS/PT	Pruebas adicionales
Tetra	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	No
Triple	Positivo	Positivo	Positivo		Si; aPS/PT para descartar falso AL
Doble	Negativo	Positivo	Positivo		Si; aPS/PT y aDI para definir riesgo
Simple	Positivo	Negativo	Negativo		Si; aPS/PT para descartar falso AL; seguimiento con aβ2GPI y aDI para definir riesgo
Simple	Negativo	Positivo	Negativo		No
Simple	Negativo	Negativo	Positivo		Si; aDI y aD4/5 para identificar anticuerpos patológicos

AL: anticoagulante lúpico. aCL: anticardiolipina. aβ2GPI: anti-β2glicoproteína I. aPS/PT: antifosfatidilserina/protrombina. aDI: anti-β2glicoproteína I dominio I. aD4/5: anti-β2glicoproteína I dominio 4/5

### Interpretación

- ☞ Pacientes tetra positivo (AL, aCL, aβ2GPI y aPS/PT): alto riesgo; no requieren de pruebas adicionales.
- ☞ Pacientes triple positivo (AL, aCL y aβ2GPI): alto riesgo; podrían beneficiarse del aporte de aPS/PT, al descartar falsos positivos de AL.
- ☞ Pacientes doble positivo (aCL y aβ2GPI): los resultados de aDI y/o aPS/PT contribuirían a definir el riesgo.
- ☞ Pacientes positivos exclusivamente para AL: la presencia de aPS/PT permitiría descartar falsos positivos; el seguimiento de su evolución con aβ2GPI y aDI contribuiría a definir riesgo y un eventual cambio de tratamiento.
- ☞ Pacientes positivos solo para aCL: bajo riesgo, no requerirían prueba adicional o seguimiento posterior.
- ☞ Pacientes positivos solo para aβ2GPI: el seguimiento con aDI y aD4/5 ayudaría a determinar si se trata o no anticuerpos patológicos, con su consecuente impacto en el manejo clínico.



## ¿CÓMO DEFINIR RIESGO CLÍNICO Y TOMAR DECISIONES TERAPÉUTICAS?

El riesgo clínico varía en función de la positividad y del título de aFLs criterio, siendo mayor para los casos triple positivo y mayor cuanto mayor es el título de aCL. Los aFLs extracriterio podrían contribuir en la estimación del riesgo (6,7,20). Aunque requieren mayor validación, *scores* como el GAPSS (40) toman en cuenta ambos aFLs criterio y extracriterio. En el caso particular de los pacientes SAF-SN, los aFLs extracriterio relacionados a riesgo de trombosis o efectos adversos en el embarazo, serían clave en el manejo clínico (6,7).

La tabla 3 resume una propuesta de manejo basada en la positividad de AL, aCL, y/o aβ2GPI combinada con aPS/PT y/o aDI, que contribuiría a definir riesgo y tomar decisiones terapéuticas (12,13).

### EPÍLOGO

Definitivamente, el SAF es difícil de diagnosticar; se requiere una evaluación clínica y de laboratorio adecuada. La detección de aFLs debe solicitarse solo en caso de pacientes con clínica que lo justifique (16,20).

Es cada vez más notoria la necesidad de redefinir la características clínicas consideradas criterio (3), para incluir la totalidad de las manifestaciones del SAF, diferenciándolo de otras entidades clínicas (5,14).

En relación al laboratorio, el objetivo es desarrollar y estandarizar el panel de pruebas más completo, sensible, específico, fiable, robusto y rentable que, idealmente, sólo detecte los anticuerpos clínicamente relevantes, aquellos que permitan una mejor identificación y manejo de los pacientes (5,14). Los aFLs criterio (3) son relevantes para el diagnóstico (6,20), pero al menos algunos aFLs extracriterio podrían contribuir a identificar población de riesgo y por lo tanto a mejorar el manejo clínico (1,6,7,12,13,20).

Actualmente existe un proyecto tendiente a definir *Nuevos criterios internacionales de clasificación de SAF* tanto clínicos como de laboratorio, tomando en consideración la significación de las manifestaciones y los anticuerpos extracriterio (14).

Además de la interpretación adecuada del cuadro clínico, se requiere la evaluación de los aFLs en laboratorios donde los resultados se analicen en el marco del contexto clínico y conociendo el tratamiento que recibe el paciente (6,12,13,20,21).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Noureldine MHA, Nour-Eldine W, Khamashta MA, Uthman I. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48:860-866.
2. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res.* 2020;225:70-81.
3. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
4. da Rosa GP, Bettencourt P, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Espinosa G. "Non- criteria" antiphospholipid syndrome: A nomenclature proposal. *Autoimmunity Reviews* (2020) <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102689>
5. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, Tektonidou M, Pacheco MS, Fleming N, Domingues V, Sciascia S, Lyra JO, Petri M, Khamashta M, Levy RA. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmunity Reviews* 2015;14:401-414.
6. Tebo AE. Laboratory Evaluation of Antiphospholipid Syndrome: An Update on Autoantibody Testing. *Clin Lab Med.* 2019;39:553-565.
7. Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica.* 2020;105:562-572.
8. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:548-560.
9. Zohoury N, Bertolaccini ML, Rodríguez-García JL, Shums Z, Ateka-Barrutia O, Sorice M, Norman GL, Khamashta M. Closing the Serological Gap in the Antiphospholipid Syndrome: The Value of "Non-criteria" Antiphospholipid Antibodies. *J Rheumatol.* 2017;44:1597-1602.
10. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Cuadrado MJ, Dörner T, Ferrer-Oliveras R, Hambly K, Khamashta MA, King J, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Pengo V, Raio L, Ruiz-Irastorza G, Shoenfeld Y, Stojanovich L, Svenungsson E, Wahl D, Tinicani A, Ward MM. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1296-1304.
11. Conti F, Andreoli L, Crisafulli F, Mancuso S, Truglia S, Tektonidou MG. Does seronegative obstetric APS exist? "pro" and "cons". *Autoimmun Rev.* 2019;18:102407.
12. Pengo V. Additional laboratory tests to improve on the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1846-1848.
13. Pengo V. Additional laboratory tests to improve on the diagnosis of antiphospholipid syndrome: Response from Pengo. *J Thromb Haemost.* 2020;18:3118-3119.
14. Barbhaiya M, Zuily S, Ahmadzadeh Y, Amigo MC, Avcin T, Bertolaccini ML, Branch DW, de Jesus G, Devreese KMJ, Frances C, Garcia D, Guillemin F, Levine SR, Levy RA, Lockshin MD, Ortel TL, Seshan SV, Tektonidou M, Wahl D, Willis R, Naden R, Costenbader K, Erkan D; New APS Classification Criteria Collaborators. Development of a New International Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Phase I/II Report: Generation and Reduction of Candidate Criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73:1490-1501.
15. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, Martinuzzo M, Ortel TL, Pengo V, Rand JH, Tripodi A, Wahl D, Cohen H. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2828-2839.
16. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, De Groot PG; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1737-40.
17. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and

- management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2012; 157:47-58.
18. Ledford-Kraemer M, Moore GW, Bottenus R y col. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Laboratory testing for the Lupus Anticoagulant: Approved Guideline. 2014; CLSI document H60-A.
  19. Adamczuk Y, Annetta E, Bertolaccini ML, Blanco AN, Duboscq C, Mainetti G, Martinuzzo M, Remotti L, Rossi E, Scazzio A. Aspectos destacados del Taller de Laboratorio de Anticuerpos Antifosfolípidos XIII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis, organizado por el GRUPO CAHT. *Hematología.* 2018;22:326-347.
  20. Devreese KMJ. How to Interpret Antiphospholipid Laboratory Tests. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22:38.
  21. Devreese KMJ. Testing for antiphospholipid antibodies: Advances and best practices. *Int J Lab Hematol.* 2020;42 Suppl 1:49-58.
  22. Gkrouzman E, Sevim E, Finik J, Andrade D, Pengo V, Sciascia S, Tektonidou MG, Ugarte A, Chighizola CB, Belmont HM, Lopez-Pedraza C, Ji L, Fortin P, Efthymiou M, de Jesus GR, Branch DW, Nalli C, Petri M, Rodriguez E, Cervera R, Knight JS, Atsumi T, Willis R, Bertolaccini ML, Cohen H, Rand J, Erkan D; APS ACTION+. Antiphospholipid Antibody Profile Stability Over Time: Prospective Results From the APS ACTION Clinical Database and Repository. *J Rheumatol.* 2021;48:541-547.
  23. Moore GW, Maloney JC, de Jager N, Dunsmore CL, Gorman DK, Polgrean RF, Bertolaccini ML. Application of different lupus anticoagulant diagnostic algorithms to the same assay data leads to interpretive discrepancies in some samples. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1:62-68.
  24. Scazzio A, Blanco A editores. Guía para el estudio de anticoagulante lúpico. Grupo de Trabajo de Laboratorio, 2019. Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis. Impreso en "La Imprenta Digital SRL", Florida, Pcia. de Buenos Aires, Abril 2019. ISBN: 978-987-21580-6-4.
  25. Remotti L, Grosso SH, Ingrassi MF, Vera Morandini MP, Woods AI, Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Lazzari MA, Blanco AN. Inhibidores adquiridos de la coagulación: enfoque diagnóstico y casos especiales. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2016; 50: 291-301
  26. Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, Devreese KM. IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1530-48.
  27. Devreese KM. Antiphospholipid antibody testing and standardization. *Int J Lab Hematol.* 2014;36:352-63.
  28. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32.
  29. Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, Branch DW, Buyon JP, Guerra MM, Lockshin MD, Petri M, Merrill JT, Sammaritano LR, Kim MY, Salmon JE. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med.* 2016;3:e000131.
  30. Radin M, Cecchi I, Roccatello D, Meroni PL, Sciascia S. Prevalence and Thrombotic Risk Assessment of Anti- $\beta 2$  Glycoprotein I Domain I Antibodies: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44:466-474.
  31. Bertolaccini ML, Atsumi T, Koike T, Hughes GR, Khamashta MA. Anti-prothrombin antibodies detected in two different assay systems. Prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost.* 2005;93:289-97.
  32. Nakamura H, Oku K, Amengual O, Ohmura K, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T. First-Line, Non-Criterial Antiphospholipid Antibody Testing for the Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome in Clinical Practice: A Combination of Anti- $\beta 2$  -Glycoprotein I Domain I and Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Complex Antibodies Tests. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70:627-634.
  33. Tonello M, Mattia E, Favaro M, Del Ross T, Calligaro A, Salvan E, Hoxha A, Fedrigo M, Ruffatti A. IgG phosphatidylserine/prothrombin antibodies as a risk factor of thrombosis in antiphospholipid antibody carriers. *Thromb Res.* 2019;177:157-160.
  34. Canti V, Del Rosso S, Tonello M, Lucianò R, Hoxha A, Coletto LA, Vaglio T, Rosa S, Manfredi AA, Castiglioni MT, Ruffatti A, Rovere-Querini P. Antiphosphatidylserine/prothrombin Antibodies in Antiphospholipid Syndrome with Intrauterine Growth Restriction and Preeclampsia. *J Rheumatol.* 2018;45:1263-1272.
  35. Pontara E, Cattini MG, Cheng C, Bison E, Denas G, Pengo V. Insight into the hypercoagulable state of high-risk thrombotic APS patients: Contribution of a $\beta 2$ GPI and aPS/PT antibodies. *J Thromb Haemost.* 2021;19:805-813.
  36. Tonello M, Bison E, Cattini MG, Pontara E, Iaccarino L, Denas G, Cheng C, Pengo V. Anti-phosphatidyl-serine/prothrombin antibodies (aPS/PT) in isolated lupus anticoagulant (LA): is their presence linked to dual test positivity? *Clin Chem Lab Med.* 2021;59:1950-1953.
  37. Chinnaraj M, Pengo V, Pozzi N. A Novel ELISA Assay for the Detection of Anti-Prothrombin Antibodies in Antiphospholipid Syndrome Patients at High Risk of Thrombosis. *Front Immunol.* 2021;12:741589.
  38. Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A, Bison E, Denas G, Padayattil Jose S. Antiphospholipid syndrome: antibodies to Domain 1 of  $\beta 2$ -glycoprotein 1 correctly classify patients at risk. *J Thromb Haemost.* 2015;13:782-787.
  39. Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Bison E, Denas G, Padayattil Jose S, Zoppellaro G, Bracco A, Banzato A. Antibodies to Domain 4/5 (Dm4/5) of  $\beta 2$ -Glycoprotein 1 ( $\beta 2$ GP1) in different antiphospholipid (aPL) antibody profiles. *Thromb Res.* 2015;136:161-163.
  40. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:134-8.

# CONGRESO SOLAPSO 2022

**¡Te esperamos!**

23 al 25 de Septiembre 2022

Lugar: Hotel Hilton Corferias - Bogotá

Inscripción: 150.00 USD.

*Precio exclusivo para Dermatólogos y Reumatólogos*

**SOLAPSO**  
SOCIEDAD LATINOAMERICANA  
DE PSORIASIS

## **¡Bienvenidos al Congreso SOLAPSO 2022!**

Nos complace anunciar el congreso SOLAPSO que tomara lugar del 23 al 25 de septiembre 2022 en la ciudad de Bogotá. En este evento hay un especial protagonismo en la participación y aporte científico de los expertos más relevantes de la Psoriasis en Latinoamérica, con talleres y conferencias presenciales.

**Nuestro congreso tendrá un formato presencial que destaca la innovación y networking**

Hemos elaborado un novedoso formato que brinde una oportunidad extraordinaria de interacción con la comunidad científica, con los temas más relevantes para los especialistas en la materia.

**¿Quieres conocer más acerca de nuestro congreso?**

**Contáctanos: [inscripciones@solapso.com](mailto:inscripciones@solapso.com)**

# 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](http://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](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](mailto: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