

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 3 – Número 7 – Octubre 2018

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Kumiko Eiguchi
Juan José Scali

EDITORES DE ÁREA

Alberto Allievi
Carlos M. Boccia
Sergio M. Daniele
Oscar R. De Cristóforo
Gabriel Magariños
Gustavo Nasswetter
Daniel Piñero
Ricardo Russo
Ariel Schlaen
Elisa Vaiani

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

Antonio Catalán Pellet
Gustavo Citera
Horacio di Fonzo
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

ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES

- 45.** Futuro en el tratamiento a nuevos blancos de enfermedades reumáticas autoinmunes
Juan J. Scali.

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL GRANULOMATOSA LINFOCÍTICA

- 53.** Enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa-linfocítica
en inmunodeficiencia común variable
Adriana Rodríguez Mieres.

URGENCIAS Y EMERGENCIAS CLÍNICAS

- 58.** Enfermedades autoinmunes sistémicas: urgencias y emergencias clínicas
Alfredo S. Arturi.

VITILIGO

- 66.** Vitiligo en un consultorio de dermatología pediátrica
Delia Ibáñez, Hernán Moundjian, Regina de la Sota,
Roberto Chuit, Miriam Saposnik, Javier Ubogui.



Directores

Alfredo Arturi

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

Kumiko Eiguchi

Médica Inmunóloga. Profesora Consulta
de Bioquímica e Inmunología.
Facultad de Medicina. Universidad del Salvador.
Subsecretaría de Políticas, Regulación
y Fiscalización. Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
Ministerio de Salud de la Nación.

Juan José Scali

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

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetypo, Arte en Comunicación.

Editores de Área

Inmunocardiología

Daniel Piñeiro

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

Daniela Lobianco

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

Inmunodermatología

Gabriel Magariños

Profesor Asociado de Dermatología
Universidad del Salvador.
Dermatólogo a cargo del Área de Ensayos Clínicos
Psoriasis Medicine 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. Pcia. de Buenos Aires.

Matías Stringa

Médico de Planta del
Hospital Universitario Austral.
Jefe de Trabajos Prácticos de la
Cátedra de Dermatología

Inmunoendocrinología

Elisa Vaiani

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

Secretaría de Redacción

MARÍA V. FORCLAZ

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

Viviana C. Herzovich

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

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Alberto Allievi

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

Secretaría de Redacción

Alex Kostianovsky

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

Sebastián A. Muñoz

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

Alberto O. Orden

Jefe del Servicio de Reumatología.
Hospital Aeronáutico Central.
Jefe del Departamento Médico.
Clínica San Camilo.
Director Curso de Enfermedades Autoinmunes, SAR.

Gustavo Nasswetter

Médico Reumatólogo
Jefe del Servicio de Reumatología del
Hospital de Clínicas José de San Martín.
Director de la Carrera de Médicos Especialistas en
Reumatología. Sede Facultad de Medicina. UBA.

Secretaría de Redacción

Marina García Carrasco

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

Eleonora Bresan

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

Ricardo Russo

Médico Inmunólogo / Reumatólogo.
Jefe del Servicio de Inmunología
y Reumatología. Hospital de Pediatría SAMIC
Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan

Secretaría de Redacción

Mariana González

Médica Reumatóloga Pediatra
Complejo Médico Policial "Churrucá-Visca"

María M. Katsicas

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

Inmunoneumonología

Carlos M. Boccia

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 Tisionemonología
Prof. Dr. Raúl Vaccarezza.
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).

Inmuno oftalmología

Ariel Schlaen

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

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

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

Soledad Ormaechea

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

Inmunooncología

Sergio M. Daniele

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

Oscar R. De Cristóforo

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

Secretaría de Redacción

Ana L. Carlini

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

Ezequiel Pérez

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

Javier Serer Ripoll

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

Comité Asesor Editorial

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

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

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

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 Consulto de Reumatología.

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

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

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

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

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

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

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

Comité Asesor Científico Local

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paula Girard Bosch. Médica Reumatóloga. Hospital Italiano de La Plata

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.

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

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

Victoria Mástire. Reumatóloga. Hospital Italiano de La Plata.

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.

Alejandro Nitsche. Reumatólogo. Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Alemán. CABA.

Soledad Retamozo. Departamento de Reumatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Carrera de Posgrado de Reumatología de la Universidad Católica de Córdoba, Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Córdoba (IUCBC).

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

Adrián Salas. Instituto Policlínico Grat. 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.

Adriana Testi.

Ana L. Tolín. Inmunóloga Pediatra. Servicio de Alergia e Inmunología. Hosp. Dr. H. Notti. Mendoza.

Comité Asesor Científico Internacional

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Autoinmunidad se publica tres veces por año en los meses de Mayo, Agosto y Noviembre. R.N.P.I.: en trámite

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

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

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

Naturaleza: Revisión.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Enfermedades reumáticas autoinmunes

Recibido 30/06/2018

Aceptado 15/07/2018

Futuro en el tratamiento a nuevos blancos de enfermedades reumáticas autoinmunes

Future in the treatment focusing new targets in autoimmune rheumatic diseases

Juan José Scali.

Maestro de la
Reumatología Argentina
Ex Jefe de Unidad de Reumatología.
Hospital Universitario
Carlos G. Durand
UBA-Buenos Aires.

Resumen

En un breve resumen trataremos de dar un paisaje amplio de la fisiopatogenia de las enfermedades inmunomediadas reumáticas y a través de estos pasos, comprender los sitios donde esperaríamos ser efectivos con terapias dirigidas a una diana específica terapéutica. Como se trata del sistema inmune, que es eminentemente muy complejo, no resulta fácil entender esos procesos concatenados, si no nos adentramos firmemente en esas etapas de la enfermedad disecando esos pasos tan característicos, donde buscamos actuar en forma cada vez más precoz o en sus comienzos, con la intención de evitar las connotaciones evolutivas tardías de estas enfermedades, donde la lesión tisular es la regla si no logramos controlar el proceso inflamatorio inmune de base. Daremos un resumen de las drogas más utilizadas en nuestros días para controlarlas y mostrando la importancia del paso, eje o proceso donde tienen su crucial actuación para controlar las manifestaciones en forma de remisión o baja actividad de la enfermedad.

Palabras claves: enfermedades inmunomediadas, artritis reumatoidea, artropatía psoriática, drogas biológicas, pequeñas moléculas, T2T.

Abstract

In a summary, we try to give a landscape showing the pathogenic process of the immune mediated rheumatic diseases and through this way, to understand the sites where we hope to be effective when using therapies against a specific target. Because we are talking about the immune system, being a very complex system, it is no easy to understand those chained processes, if we do not enter in a deeply way into those different steps, separating characteristic steps, where we are looking for a more early period of treatment, just to avoid the very late changes of this group of autoimmune rheumatic diseases, where the tissue lesions are a rule if we cannot achieve a control of the basic inflammatory immune process. We summarize the more used drugs to-day with the intention to control them and showing the importance of those steps, axis or processes where the molecules act to control the clinical manifestations called remission or low disease activity.

Keywords: Immune-mediated diseases, rheumatoid Arthritis, Psoriatic arthropathy, biologic drugs, small molecules, T2T.

El autor declara no tener
conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
Dr. Juan José Scali.
Av. San Pedrito 323 - 6° B.
CABA. ARGENTINA.
E-mail: scalimd@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Sabemos desde hace mucho tiempo que la inflamación de los procesos reumáticos es capaz de causar lesiones a largo término en el organismo afectado por el proceso inmunomediado que genere la misma. Este mecanismo inflamatorio es muy particular en las enfermedades autoinmunes, las cuales aquejan a gran parte de la población de nuestro planeta. Todos tenemos este potencial interior autorreactivo y solo ocurre autoinmunidad cuando esta autoinmunidad es no controlada en forma suficiente por nuestro sistema inmunológico. La autoinmunidad a menudo está asociada con la susceptibilidad a infecciones (especialmente en desordenes monogénicos, pero de hecho también, lo encontramos en otras enfermedades como la artritis reumatoide). Sin embargo, no es solo la reactividad a lo propio que esta fuera de regulación efectiva, sino la inmunidad en general. Con el progreso en los conocimientos en el campo de la inmunología, estos hechos, actualmente, presentan un paisaje diferente al simple hecho de pensar en tan sólo inflamación en modo general, sin desmenuzar íntimamente que ocurre en ese intenso y complejo proceso para cada enfermedad que estemos tratando de diagnosticar y tratar.

EL SISTEMA INMUNE

El sistema inmune humano es altamente sofisticado y está diseñado para protegernos de agentes externos que nos ataquen. La complejidad requiere igualmente mecanismos muy sofisticados para prevenir estos fenómenos de autoinmunidad. En un estado de salud, las células inmunes autorreactivas (que reaccionan contra antígenos propios) se mantienen bajo control a través de múltiples mecanismos. La tolerancia a lo propio está dada por la habilidad para responder al mundo exterior, que representa a lo no-propio (ejemplo las bacterias, virus, tumores), en equilibrio con la capacidad de no permitir la respuesta inmune contra lo propio. Los procesos que mejor ilustran los mayores defectos en las vías claves que pueden causar autoinmunidad son los síndromes heredados. La autoinmunidad en su mayoría es poligénica, y gatillada por factores ambientales y epigenéticos.

Recientemente hemos visto que los fibroblastos pueden tener un rol importante en la patogénesis y posiblemente en la "topografía" que despliega la autoinmunidad en cada caso particular, dando las características afectaciones y localizaciones de una enfermedad. Comprendiendo mejor la patogénesis, sus pasos, actuaciones y facetas, esto será motivo para permitir la aparición de nuevos tratamientos, que estarán seguramente basados en una mejor comprensión de los gatillos que conducen al desarrollo de la enfermedad y nos ayudarán a plantear nuevas estrategias y curas potenciales de estos procesos. También, con la profundización del estudio de comorbilidades adicionadas a la enfermedad inmunomediada, se ha comprobado que similares vías están implicadas en ellas como en la condición autoinmune

primaria. De todos modos, alcanzar la eliminación de la inflamación continúa siendo una diana original e importante en enfermedades como la AR. Si la eliminamos controlaremos el dolor y el eventual daño potencial en esa instancia.

COMO CORRELACIONAR AUTOINMUNIDAD CON TERAPIAS

En el deseo de llegar a lo más intrincado de estos procesos, con intención de encontrar nuevas dianas terapéuticas y permitir que los pacientes tengan mejores evoluciones en las enfermedades autoinmunes, se trató de hacer seguimientos de la respuesta terapéutica de los pacientes con marcadores que permitieran al médico medir, al menos de una forma más precisa y objetiva, el monto de inflamación que portan los pacientes en un momento dado, siempre con la intención de ajustar las terapias correspondientes a cada enfermedad de una manera más acabada y precisa, para alcanzar el propósito que luego dio en llamarse comúnmente *treat to target* (T2T).

Esto fue valorado por marcadores serológicos y con instrumentos de medición con diferentes tipos de *scores*, según el instrumento que consideremos (ej.: DAS28, MDA, SCDAI, DAPSA, BASDAI, *score* de Rodnan, NAPSÍ, etc, según la enfermedad que tratemos y el compromiso que intentemos valorar). Cuando se comenzó a implementarlos a través de los estudios utilizando estos *scores* y relacionándolos con los reportes médicos y con los reportes de los pacientes tratados de acuerdo al T2T se pudo comprobar que eran instrumentos útiles en este aspecto para seguimiento de la enfermedad en cuestión. Por lo tanto si nos proponemos un objetivo (*target*) podemos lograr una mejor evolución de los pacientes.

Estos procedimientos se han acomplejado o esquematizado en algoritmos muy valederos que permiten al médico tener una guía para una mejor decisión terapéutica de su enfermedad, sea en el momento de la elección del agente terapéutico como en las dosis del mismo, también quizás, decidir la adición de otros agentes en las enfermedades inmunomediadas de nuestra especialidad reumatológica, así como para justificar el uso frente a entidades sanitarias y de seguros sociales médicos. De esto se desprende rápidamente, que la diana elegida debe constituir un *target* adecuado, validado por las investigaciones básicas y los estándares de mediciones para evaluar el progreso de estas enfermedades y eventualmente tener la opción de aumentar las dosis de agentes que deben ser manejados con extrema cautela para evitar efectos indeseables.

Con el tiempo observamos que, tratando estas dianas se obtenían mejores beneficios a largo término. Incluso era posible llegar a la remisión de los diferentes cuadros, que resumiendo, significaría la menor inflamación posible y por ende una prevención del eventual daño futuro de la enfermedad, eventualmente cuando permanece activa y sin control.

TIPOS DE AGENTES TERAPÉUTICOS

Actualmente contamos con las medicaciones biológicas anticitocinas contra diversas dianas terapéuticas, e incluso con las pequeñas moléculas (*small molecules*) que actúan principalmente sobre la vía de las JAK kinasas, BTK, etc.

Esto abrió ampliamente la gran puerta a este futuro terapéutico que sin duda ha logrado un control más efectivo del daño a distancia de la enfermedad, en diferentes sitios de la economía de organismo humano.

Queda claro pues, que debemos considerar los diversos dominios de cada enfermedad cuando valoramos cada paciente con intención de elaborar en forma correcta el plan T2T, tanto sea en la elección de los agentes terapéuticos, en los intervalos de evaluación o en su regularidad y estar preparados en caso que debamos cambiar ese plan establecido por otro que beneficie más al paciente, según el momento de oportunidad, actividad de enfermedad o complicaciones de la misma.

La figura 1 muestra en modo general las terapias biológicas más utilizadas con su *target* específico correspondiente (sea anti-TNF alfa, anti-IL-6, anti-IL-1, anti-CD20, anti-2da señal de co-estimulación, anti-RANKL, o antiesclerostina, etc.).

Este esquema representa lo tradicional dentro de los avances terapéuticos en uso actualmente pero, se comprenderá que las estrategias para enfrentar al proceso de la enfermedad pueden estar en el futuro dirigidas a la respuesta inmune innata, o a la adquirida o a ambas.

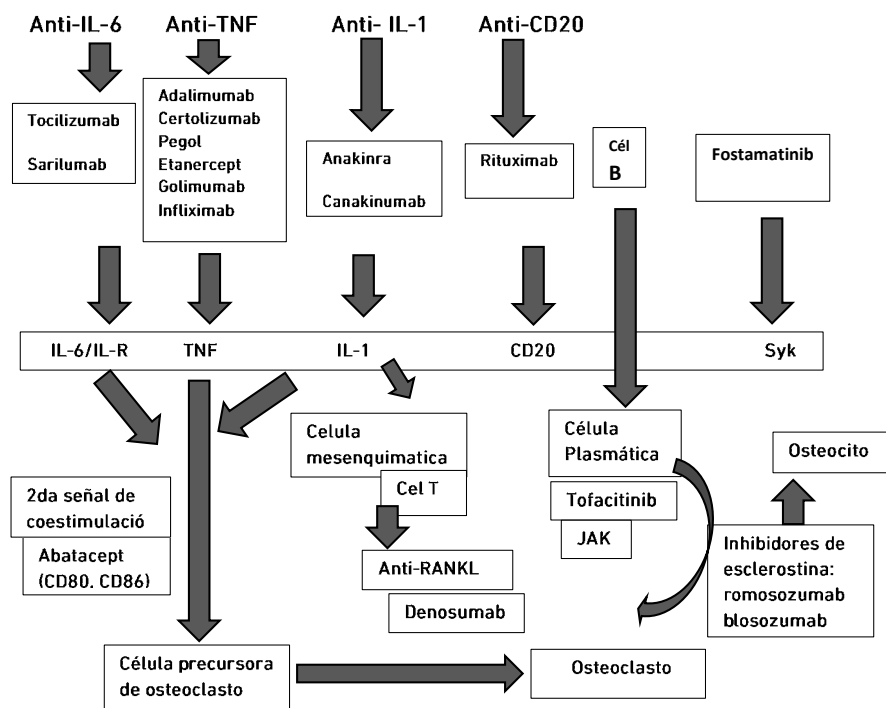


Figura 1. Terapias biológicas corrientes.

LA RESPUESTA INMUNE INNATA

Se basa en receptores de reconocimiento de patrones (RRP) hábiles para identificar componentes presentes en los diversos patógenos, denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Los RRP comprenden 5 familias a saber, los receptores tipo Toll (TLR), receptores lecitina tipo C (CLR), receptores tipo NOD (NLR), receptores tipo RIG-1 (RLR) y los receptores depuradores. En esta participación a nivel de la inmunidad innata, el sistema del complemento es crucial por su capacidad de desencadenar la respuesta inflamatoria, como una primera barrera orgánica de defensa, por su capacidad de opsonizar microorganismos y sus productos, por generar la lisis celular a través del complejo de membrana (complejo C5-C9) y porque además llama a la activación de los linfocitos B. Todo esto lo puede realizar a través de la vía clásica, de la vía alterna o por la vía de las lecitinas (Tabla 1).

LA RESPUESTA INMUNE ADQUIRIDA

Una vez que se pone en funcionamiento de inmediato esta primera barrera inmune innata, comienza a actuar la respuesta inmune adquirida que requiere un mayor tiempo de elaboración, donde el rol celular linfocitario (linfocitos T y B) se constituye en el elemento crucial mediante sus receptores específicos (TCR y BCR respectivamente). También participan las células presentadoras de antígenos (CPA), los macrófagos, los neutrófilos, las células *natural killer* (NK), las Inmunoglobulinas y las citoquinas, que se constituyen finalmente en el lenguaje esencial entre las células (*Cross-Talk*). Todos ellos, con funciones específicas que podemos diseccionar y aprovechar

como blancos terapéuticos, en búsqueda de una respuesta inmune más adecuada a nuestras necesidades terapéuticas, que serán particulares y diferentes según el paciente y la enfermedad inmunomediada que debemos tratar y también según la etapa de su proceso evolutivo.

La conducta mundial actual de los grupos de expertos en reumatología coincide en que aún tenemos necesidades no alcanzadas para realizar una medicina más precisa, una medicina personalizada. En AR hemos validado la definición de EULAR para artralgia sospechosa con eventual progresión hacia AR con un valor predictivo positivo de 30%, aunque aún no contamos con herramientas clínicas efectivas para diagnosticar clínicamente progresión en los pacientes que padecen de AR bajo terapia con metotrexato, así como tampoco tenemos herramientas clínicas efectivas para una selección apropiada para una primera línea de FARMES biológicos conduciendo a altos costes eco-

Tabla 1. Respuesta inmune innata							
Liberación por las siguientes células							
Cel. cebada	Basófilo	Cel. NK	Macrófago	Eosinófilo	Neutrófilo	Cél. NK	Cél. Dendrítica
Histamina	Histamina	Destruye células	Fagocitosis	Actividad antiparasitaria	Fagocitosis	Inmunidad celular mediada	Célula presentadora de atgs
Mediadores hormonales	Citocinas inician alergia	Tumor	Elimina patógenos	Produce citocinas	Destruye microbios	Infecciones	Fagocitosis
Citocinas		Infectadas	Produce quimiocinas y proteasas	Fagocitosis	Produce citocinas y proteasas	Organismos	Une inmunidad innata con adaptativa
		Apoptosis				Tumores	Citocinas

nómicos. En el caso de espondilitis anquilopoyética aún no contamos con biomarcadores significativos para monitorear la actividad de enfermedad, para cumplimentar el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

En AR, con los últimos avances, los estudios demuestran que se logran capturar hasta un 95 % de la población temprana adicionando como marcador, a los ahora tradicionales ACPA, factor reumatoide y/o autoanticuerpos, a la proteína con mecanismo extracelular 14-3-3η (medurado en ng/ml, que puede llegar a 20 ng/ml y que se expresa en forma diferencial en AR si la comparamos con la espondilitis anquilopoyética) (Figura 2).

del primer Hit, de la presentación antigénica, donde se rompe la tolerancia inmune representada por las células dendríticas tolerogénicas y la influencia del microbioma en la generación de enfermedad. Estos dos últimos elementos, aun no aprobados en forma habitual para el caso de enfermedades reumáticas. Luego pasamos a la célula T, que requiere activarse para continuar este proceso, donde encontramos al abatacept (que actúa a nivel de la 2ª señal de coestimulación) y también los inhibidores de janus kinasas (JAKs).

En la prosecución de este proceso inmune continúan las células B, que se activan y sabemos de antemano que son

las productoras de anticuerpos. A este nivel conocemos que actúa el rituximab (anti-CD20), pero también aunque aún no aprobados estarían los inhibidores de BTK y de Syk. Estas células B son responsables de la producción de los autoanticuerpos (Ej: de los ACPA, o el factor reumatoide). A este nivel la actuación terapéutica estaría representada por indicar el abatacept, rituximab o los inhibidores de IL-17, quedando aun sin aprobación a la fecha, los inhibidores de IL-23 (que podrían actuar en la enfermedad temprana). Este conjunto activado responsable de la autoinmunidad genera la sinovitis inflamatoria donde el TNF y la IL-6 despliegan sus acciones proinflamatorias y donde los macrófagos y los PMN juegan un rol crítico. Se comprenderá entonces aquí, que los anti-TNF, los ligandos de IL-6 y los inhibidores de los receptores de IL-6 tienen su sitio terapéutico en este nivel.

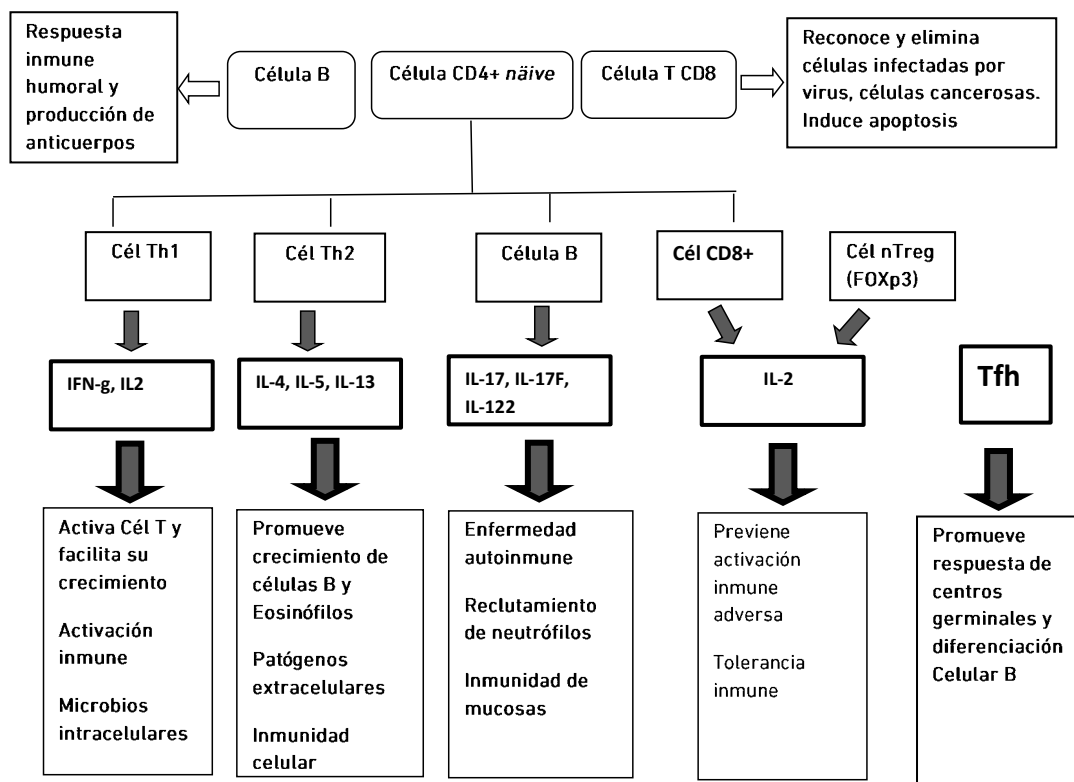


Figura 2. Respuesta inmune adaptativa.

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

En las enfermedades reumáticas hay muchos blancos terapéuticos moleculares potenciales. Si repasamos desde el comienzo de la enfermedad, estaremos en la etapa

También los inhibidores JAK tienen su rol como pequeñas moléculas en este proceso, así como los inhibidores de GM-CSF, en estos últimos aún bajo estudio y sin aprobación formal para las enfermedades reumáticas en forma oficial. Si actuaríamos en estos procesos en sus etapas primitivas o en su comienzo, probablemente evitaríamos las manifestaciones clínicas de la artritis debida al compromiso de las etapas posteriores en inflamación sinovial y consiguiente destrucción tisular. Es bueno ahora, detenernos un momento aquí, para hablar someramente del eje IL-12/23.

EJE IL-12/23

El receptor de IL-12 (estimulado por p40 y p35) genera diferenciación de la Th1 y activación celular T, NK y CD8(+) y a través de este paso, la consiguiente generación de TNF e IFN- γ , la activación de los macrófagos, la citotoxicidad (células T CD8(+) y NK) y también la proliferación de células T CD8(+). El receptor de IL-23 (estimulado por la p40 y la Ip19) estabiliza las células Th17 y por ende induce el aumento en la producción de TNF, IL-1, IL-6, la IL-8, GMCSF, G-CSF, CCL2 y PG2 (vía IL-17), activa las células endoteliales y la migración leucocitaria (vía de la IL-17), induce el RANK L, con activación osteoclástica (vía de la IL-17) y las respuestas de inmunidad innata en las células epiteliales (bajo los efectos de la IL-22).

Citocina IL-17 y familia de receptores

Conocemos a la fecha diversos tipos de IL-17 de la "A" hasta la "F", cada una con características especiales en su actuación. Para los reumatólogos, la más conocida a nuestros días, es la "A" que actúa en las enfermedades inflamatorias, en el reclutamiento de los neutrófilos y en la defensa del huésped contra patógenos extracelulares y hongos.

El bloqueo de la IL-17 cuenta con los siguientes agentes terapéuticos:

1. Anti-IL-17 A: el sekukinumab y el ixekizumab.
2. Para la IL-17 A,F: bimekizumab y ALX -0761.
3. Para la IL-17RA: brodalumab.

Para actuar bloqueando a la IL-12/23 p40 se cuenta con el ustekinumab y el b briakinumab.

Para el bloqueo de IL-23 se cuenta con agentes anti-IL-23p19 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab, mirikizumab y AMG-139).

Hemos hecho un resumen muy escueto para comprender como se agiganta este campo con nuevas apariciones de noveles agentes.

Anti-IL17 versus anti TNF en artritis psoriásica

Cuando estudiamos los trabajos comparativos realizados en este área sacamos conclusiones que resumimos como por-

tando acciones para ambos tipos de agentes terapéuticos de una similar eficacia a nivel articular, en dactilitis /entesitis y a nivel de las uñas, aun a comprobarse fehacientemente en el futuro, pero si sabemos claramente a luz de nuestros días, que a este nivel de inhibición es mejor la actuación en el compromiso de la piel. Cuando utilizamos los inhibidores de IL-17 tenemos que tener cuidado con utilizarlos en cuadros de inflamación intestinal y en las infecciones por candida. También debemos reportar a esta alturas, que el brodalumab se ha discontinuado en artritis psoriásica por observarse ideas suicidas en los pacientes.

Hasta la fecha conocimos tratamientos que trataban blancos relacionados al TNF alfa, IL-1, contra la 2da señal de coestimulación (CD80/CD86), anti IL-6, anti-IL-20, a nivel óseo anti-RANKL (denosumab y antiesclerostina (romozozumab, blomozozumab, etc.).

Luego afloraron las *small molecules* (pequeñas moléculas) que actúan de a pares, denominados agentes orales contra los JAKs (1, 2, 3), BTK y otras moléculas. En principio la AR se transformó en la estrella de estos tratamientos y actualmente la psoriasis (artropatía psoriática) es la nueva vedette en el paisaje terapéutico venidero.

Hoy contamos con agentes que se utilizan en AR solamente, en espondilitis únicamente y otras que pueden ser terapéuticas en ambas enfermedades.

1. En uso para la AR

- ✍ Drogas que actúan contra la célula B: ejemplo de este tipo es el rituximab que está dirigido contra los linfocitos B portadores del marcador CD20.
- ✍ Agentes que actúan contra el receptor de IL-6: como ejemplo citamos al tocilizumab, sarilimumab, sikukinumab, clazakinumab, clokinumab.
- ✍ Agentes que actúan sobre la célula T: abatacept.

2. Para utilizar únicamente en espondilitis anquilopoyética

- ✍ Agentes que actúan sobre la IL-17: secukinumab, brodalumab, ixekizumab, bimekizumab.
- ✍ Agentes que actúan sobre la IL-23p40: eje de IL-12/IL-23: ustekinumab.
- ✍ Agentes que actúan sobre PDE4: en este caso citamos el apremilast.
- ✍ Los agentes que actúan contra IL-23p19: risankinumab, tildrakizumab, guselkumab.

3. Agentes terapéuticos indicados en ambas enfermedades: AR o SpA

- ✍ Agentes anti-TNF solubles (etanercept, etc.).
- ✍ Anticuerpos monoclonales contra el TNF: infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol.
- ✍ Pequeñas moléculas dirigidas contra JAK: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib.

Este cuadro interesante de múltiples opciones con tendencia a ampliarse en el número de agentes y en número de blancos terapéuticos, seguramente ira acompañando a las novedades en el desarrollo de la inteligencia artificial en medicina. Algunas especialidades serán más beneficiadas en sus comienzos y otras, debido a su potencial de afectación sistémico se hará un poco más difícil y requerirá mayor tiempo para su implementación en forma valedera. El número de opciones de tratamientos se ha incrementado notablemente en los últimos años. En este rápido andar, nuestra elección del mejor biológico, el cómo elegir utilizando el instinto y también la evidencia, será claramente esencial en la conducta clínica de nuestra práctica diaria.

Haciendo un repaso desde comienzos del siglo pasado que contábamos sólo con aspirina, en los 30' con la auroterapia (oro inyectable), en los 40' con la sulfasalazina, para aparecer en los 50' la hidroxicloroquina y los glucocorticoides que generaron el otorgamiento de un Premio Nobel a sus descubridores. Ya en los 70', aparecieron la D-penicilamina y la azatioprina, en los 80' el oro oral y el metotrexato. A fines de los 90' (1998/9) la leflunomida y el primer anticuerpo monoclonal quimérico contra el TNF-alfa denominado infliximab y luego el etanercept (que no poseía esta combinación de proteína de ratón en su estructura). A comienzo del siglo XXI, aparecen dos biológicos inyectables, el anakinra dirigido contra IL-1 y el adalimumab, anticuerpo monoclonal humano contra el TNF. De 2005 a 2008 aparece el rituximab, el golimumab y el abatacept, el primero y el último cambiando ya la diana terapéutica hacia los linfocitos B CD20 (+) y contra la segunda señal de coestimulación, respectivamente, para luego en 2010, la aparición del tocilizumab (anti IL-6) y el certolizumab pegol, este último un biológico anti-TNF con mayor seguridad potencialmente en periodos de embarazo y lactancia. Desde 1980 a la fecha se han realizado regímenes *step-up*, ascendente, utilizan combos de drogas en forma sumatoria y también se han probado regímenes *step-down*, descendente, que utilizan combos de drogas en esa dirección. *A posteriori*, las pequeñas moléculas despiertan una nueva forma terapéutica utilizando la vía oral, que a poco de andar revoluciona los resultados hasta ser comparados con los biológicos anti-TNF, logrando resultados significativos. Entre estos contamos con tofacitinib y baticitinib. Nuestra práctica clínica se ejercitará teniendo en cuenta algunos factores, algunos tangibles y otros no tanto, que seguramente influenciarán nuestras decisiones terapéuticas en el futuro. Entre éstos tenemos que considerar los datos cabeza a cabeza de estudios con drogas, tan difíciles de encontrar, las guías de las organizaciones médicas reumatológicas madres que orientan nuestros pasos terapéuticos, en búsqueda de la eficacia para características específicas de la enfermedad que tratemos, siempre los datos y elementos de seguridad que resultan esenciales, y a modificar eventualmente si el paciente presenta otras comorbilidades. Pero también tenemos que tener en cuenta las preferencias del paciente, el siempre mentado costo-beneficio de las drogas que intentemos utilizar, la adherencia al tratamiento que decidamos, incluso la experiencia de

nuestros colegas también termina siendo un concepto con influencias, sobre la propia decisión de realizar la indicación de la molécula a elegir (*the rep is nice*).

En el futuro se va a imponer una necesidad de estratificar la AR medicamento, porque combinando el tratamiento para el paciente según el endotipo de su enfermedad dará probablemente una mejor evolución de los mismos, se reducirán los costes de la terapia, las harán más seguras y mejorarán las condiciones económicas de las organizaciones de Salud, haciendo que los tratamientos sean más ampliamente accesibles y acompañando con certeza al diagnóstico. Si logramos mejorar y entender más profundamente los biomarcadores mejoraremos las predicciones diagnósticas y podremos reportar también descensos terapéuticos de la dosificación que empleemos en algunos casos. También estaremos hipotéticamente estratificando en modo potencial a diversos niveles: molecular, genético, serológico (ej.: autoanticuerpos), utilizando la proteómica, el transcriptoma y la metabolómica. También consideraremos un desafío la utilización de muestras de sangre *versus* las de tejidos, y siempre nos acompañará la clínica en los hallazgos específicos de la enfermedad (ejemplo el tipo de patrón del compromiso articular, hallazgos sistémicos existentes o elementos de enfermedad extraarticular, etc.).

Con respecto a los tipos de biológicos, en pacientes con AR con falla a FARMES (DMARDS) tradicionales, los biológicos anti-TNF alfa no difieren de los no-anti-TNF o de tofacitinib (pequeña molécula) según una revisión sistemática de Cochrane (Singh JA *et al.*), aún si consideramos el tratamiento como monoterapia vs un comparador activo (MTX/otros FARMES).

Por eso el eje de IL-23/IL17, juega un rol clave en la inmunopatogénesis de la psoriasis, unido a los fenómenos de quimiotaxis y propagación de la estimulación de la activación celular inmune, siendo a su vez un fuerte estimulador de RANKL y de las metaloproteinasas (especialmente MMP3). Tiene además este eje la capacidad de estimular el DKK-1, un inhibidor soluble de la señalización de la vía del Wnt, que es responsable de inhibir la función del osteoclasto y por ello es promotor de la osteoclastogénesis, y por ende responsable del daño erosivo a nivel articular.

ARTROPATÍA PSORIÁTICA

Pensando en la artropatía psoriática como una enfermedad crónica inmunomediada, que afecta fundamentalmente a la piel, entesis y a las articulaciones, entenderemos seguidamente que su progresión está asociada pues, con una expresión aberrante citoquímica, que se comprobó con los éxitos terapéuticos en sus comienzos con agentes anti-TNF alfa. Esta efectividad citada, sin embargo, empezó a demostrar que algunos pacientes no respondían tan bien a la misma, y por lo tanto empujándonos a tratar de entender aún más, lo intrincado de la enfermedad a nivel celular

y molecular, en búsqueda de otros blancos en su terapia. Los estudios de *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) de IL-23 R así como de TRAF3IP2 que es una *downstream molecule* del IL-17 R, que se ligan con el eje de IL-23/17 en la fisiopatogenia de la artropatía psoriática. Por lo tanto, ambas citoquinas implicadas en su patología podrían ser pasibles de inhibirse para lograr esos objetivos terapéuticos deseados. Este eje IL-23/17 es un modulador de la activación del NF- κ B en el proceso inflamatorio y este NF- κ B a su vez, está ligado claramente con la activación de la osteoclastogénesis y la hiperplasia epidérmica que encontramos como el mayor evento en la PsA.

PEQUEÑAS MOLÉCULAS INHIBITORIAS DE USO ORAL PARA ARTRITIS REUMATOIDEA

Entre estas nuevas moléculas que se utilizan por vía oral, se han estudiado las siguientes que resumiremos muy brevemente con sus nombres y su actuación (Tabla 2).

CONCLUSIONES GENERALES

Hay actualmente algunas nuevas opciones terapéuticas para pacientes portadores de enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Se ha demostrado ampliamente su eficacia en concordancia con la patología. Seguramente en el futuro cercano, tendremos la aparición de nuevas sorpresas interesantes para tratar nuestros enfermos. Además algunos de estos noveles agentes continúan mostrando prometedoras indicaciones adicionales.

Los estudios de investigación cabeza a cabeza serán esenciales para comprender las estrategias óptimas para utilizar con estas nuevas drogas.

Necesitamos también biomarcadores que nos ayuden a prescribir el mejor y mas óptimo tratamiento para cada paciente , considerando además cada estadio evolutivo de su enfermedad. Las nuevas pequeñas moléculas representadas por los inhibidores JAKs, que proveen una terapia oral potente, seguramente continuarán con nuevas y potenciales indicaciones terapéuticas dentro del espectro de las enfermedades inmunomediadas.

EL ENIGMA DE LA AUTOINMUNIDAD

Hoy es posible entender hasta cierto grado, porque se produce la autoinmunidad. Aun es un enigma ya que no hemos llegado a su total comprensión.

Podemos notar que las diferentes enfermedades tienen diferente predisposición genética y probablemente diferentes gatillos ambientales. Pero siempre nos queda la pregunta de porque hay una predisposición anatómica diferente según las enfermedades (donde los fibroblastos parecerían estar comprometidos en ese paso). Jugaría aquí el dictado del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) o quizás los clones prohibidos u otro elemento que aún no detectamos o entendemos en su totalidad, dentro de la fisiopatogenia de las enfermedades reumáticas inmunomediadas. El futuro ayudará a responder este enigma de la autoinmunidad.

Tabla 2. Pequeñas moléculas inhibitorias para tratar AR

Molécula	Actuación	Resultado
Inhibidores de la P38 Map quinasa	Utilizan la inhibición de la señalización celular para su actividad terapéutica	Fallo terapéutico
Inhibidores de la MEK quinasa	Actúan a nivel de la inhibición de la señalización celular	Fallo terapéutico.
Inhibidores de TACE	Se trata de agentes que actúan a través de constituirse como moléculas liberadoras de citocinas	Fallo terapéutico
Drogas similares a la rapamicina	Actúan tras la activación celular T para lograr sus efectos medicamentosos.	Fallo terapéutico
Inhibidores de Integrina	Actúan a nivel de la activación celular T/tráfico linfocitario	Fallo terapéutico
Inhibidores de quimiquinas	Actúan sobre el tráfico linfocitario	Fallo terapéutico
Inhibidores Syk	Actúan sobre la inhibición de la señalización celular	Fallo terapéutico
Inhibidores de esfingosina-1-fosfo lyasa	Actúan a nivel de la migración linfocitaria	Fallo terapéutico
Inhibidores de PDE (apremilast)	Agente que actúa sobre la fosfodiesterasa	Fallo terapéutico
Inhibidores de M-CSF o su receptor c-Fms	Agentes que bloquean la osteoclastogénesis	En curso
Inhibidores JAK (tofacitinib y baricitinib)	Estos agentes están corrientemente en uso e inhiben la señalización celular	Tofacitinib es el primer agente de clase aprobado

MEK: mitogen-activated kinase. TACE: tumor necrosis factor-converting enzyme. PDE: phosphodiesterase. M-CSF: macrophage colony-stimulating factor. c-Fms/M-CSF: receptor tyrosine kinase. Cuando hablamos de inhibidores de JAKs tenemos que aclarar que existen cuatro agentes Jaks: Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2 . Activados a través de la unión citocínica a los receptores Tipo I/Tipo II. Actúan de a pares y señalizan vía de la interacción JAK/STAT. Se ha puesto mucha esperanza en sus efectos dado los resultados obtenidos y las eventuales nuevas indicaciones que podrán observarse en el futuro

BIBLIOGRAFÍA DE REFERENCIA

Stark GR, Darnell JE Jr. JAKs and Signaling by Type I/II Cytokine Receptors; *Immunity*. 2012; 36:503-514.

The innate function. En: Doan T, Melvold R, Viselli S, et al. *Lippincott is Illustrated Reviews; Immunology*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins/ Wolters Kluwer. 2008.

Doan T, Melvold R, Viselli S, et al. *Molecules of adaptative immunity*. Lippincott - Illustrated Reviews; Immunology. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins/ Wolters Kluwer. 2008.

Choy ES, Panayi GS. Cytokines pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2001; 344(12): 907-916.

Fainboim L, Geffner J. *Introducción a la inmunología humana*. 6° ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2011. ISBN: 978-95-0060-270-9, © 2011.

Nociones básicas del proceso inflamatorio y citoquinas. En: Maldonado Cocco JA, Citera G. *Reumatología*. Argentina. Ediciones Azzurra. 2010.

Kolliker Frers R - *Inmunología-Inmunopatogenia y fundamentos clínico-terapéuticos- 2016- Corpus editorial y Distribuidora*.


Garbers C et al. *Nat Rev Drug Discov* 2018,17:395-411.

Mavers M et al. *Current Rheum Rep* 2009,11:1378-385.

Rommel C et al. *Nat Rev Immunol* 2007,7:191-200.

VI° Curso anual de Autoinmunidad 2019


23 de abril de 2019 al 28 de mayo de 2019

 **Organizado por:**

*Cátedra libre de Reumatología de posgrado. Facultad de Ciencia Médicas.
Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Provincia de Buenos Aires. Argentina.
Laboratorio D'Agostino-Bruno. La Plata. Provincia de Buenos Aires. Argentina.*

 **Dirección:**

Dr. Alfredo A. Arturi, Dra. Liliana D'Agostino.

 **Secretaría y Coordinación:**

Dra. Lorena Maydana.

Naturaleza: Revisión.

Área: Inmunoneumonología.

Enfermedad autoinmune:

Enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa linfocítica.

Recibido 02/09/2018

Aceptado 07/10/2018

Enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa-linfocítica en inmunodeficiencia común variable

Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency

Adriana Rodríguez Mieres.

Hospital de Infecciosas
Francisco J. Muñiz.
División Neumotisiología.

Resumen

La inmunodeficiencia común variable forma parte de las inmunodeficiencias primarias, predominantemente de anticuerpos. Se caracteriza por hipogammaglobulinemia, defectuosa producción de anticuerpos y mayor susceptibilidad a infecciones. Los pacientes con inmunodeficiencia común variable también tienen una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes y cáncer. Una de sus manifestaciones clínicas pulmonares no infecciosas es la enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa-linfocítica. Hay distintas definiciones, la más aceptada corresponde a una enfermedad pulmonar intersticial que solo está presente en pacientes con inmunodeficiencia común variable, asociada a infiltrado linfocítico y/o granulomatoso en pulmón. En cuanto al tratamiento, en primer lugar se debe optimizar el uso de gammaglobulina de reemplazo y se propone la inmunosupresión a través de la utilización de corticoides. Es importante la búsqueda activa de esta entidad, ya que disminuye la supervivencia de los pacientes con inmunodeficiencia común variable, hasta en un 50%.

Palabras claves: Inmunodeficiencia común variable, autoinmunidad, granulomas, linfoproliferación, enfermedad pulmonar intersticial.

Abstract

Common variable immunodeficiency is part of primary immunodeficiencies predominantly of antibodies. It is characterized by hypogammaglobulinemia, defective production of antibodies and increased susceptibility to infections. One of these non-infectious pulmonary manifestations is the granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease. There are different definitions; the most accepted is an interstitial lung disease that is only present in patients with common variable immunodeficiency, associated with lymphocytic and/or granulomatous infiltrate in lung. Regarding treatment, the use of replacement gamma globulin should be optimized first, and immunosuppression with corticosteroids is proposed. The active search for this entity is important, since it decreases the survival of patients with common variable immunodeficiency up to 50%.

Keywords: common variable immunodeficiency, autoimmunity, granuloma, lymphoproliferation, interstitial lung disease..

La autora no posee
conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:
Dra. Adriana Rodríguez Mieres.
Av. Belgrano 1308 6L.
1093 CABA, Argentina.
54.11.4383-3924
Email: adryta85@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de enfermedades que comprometen el desarrollo y las funciones del sistema inmunitario. Son poco frecuentes, y en general suelen diagnosticarse en edad pediátrica (1). Las deficiencias predominantemente de anticuerpos corresponden al grupo más frecuente, llegando al 50 a 60 % de todas las IDP. Dentro de este grupo, se encuentra la inmunodeficiencia común variable (IDCV) (2).

Según las estadísticas de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias, en agosto de 2018 se reportaron en Latinoamérica 7.953 casos de IDP (2.643 casos en Argentina), de los cuales 1.021 corresponden a IDCV.

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

La IDCV es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por hipogammaglobulinemia, defectuosa producción de anticuerpos y mayor susceptibilidad a infecciones. Es una inmunodeficiencia primaria asociada a múltiples fenotipos clínicos. Su prevalencia se estima entre 1:10000 y 1:50000. Según la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias los criterios para su diagnóstico son:

Paciente de cualquier género con disminución importante de IgG (al menos 2 DS por debajo de la media para la edad) y disminución importante de al menos uno de los isotipos IgM o IgA, y que cumpla los siguientes tres criterios:

1. Inicio de la inmunodeficiencia después de los dos años de edad.
2. Ausencia de isohemaglutininas y pobre respuesta a vacunas.
3. Exclusión de otras causas de hipogammaglobulinemia (secundarias u otras IDP).

Hay criterios adicionales, que pueden ser usados para apoyar el diagnóstico, como valores disminuidos de células B de memoria con cambio de isotipo circulantes. Aunque no es específico de esta enfermedad, ya que puede ocurrir en otras inmunodeficiencias (6).

La IDCV puede manifestarse a cualquier edad, con dos picos de presentación: en la primera infancia, adolescencia y la vida adulta (entre los 20 y 40 años de edad) (4). No existe predominio de género, hombres y mujeres se afectan por igual y se ha reportado un retraso en el diagnóstico de esta enfermedad de entre 4 a 6 años, debido a falta de sospecha y pesquisa (3). Su defecto principal es la falla en la diferenciación de linfocitos B, pero también presenta alteraciones en la población de células T y células dendríticas.

Más del 90 % de los pacientes se describen como casos esporádicos, sin tener un diagnóstico definido de mutación

genética. Sólo el 10 % tiene una historia familiar positiva, con herencia autosómica dominante. Se han descrito defectos monogénicos en 10 % de los casos.

La patología B se caracteriza por una disminución del número de linfocitos B periféricos en el 40 al 50 %, resultado de la falta de diferenciación terminal de linfocitos B de memoria y bloqueo de la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas productoras de anticuerpos, con depleción de estas últimas en órganos linfoides. Solo el 10 % tiene severa reducción o ausencia de LB de memoria (4). Las anormalidades de linfocitos T son comunes e incluyen alteraciones en las subpoblaciones y la activación celular, la señalización del receptor de linfocito T, la producción de ciertas citoquinas, y menor número de T reguladores. También se ha descrito aumento de la apoptosis en los linfocitos T y B, así como defectos en la expresión y función de moléculas coestimuladora (5,7).

Manifestaciones clínicas de la inmunodeficiencia común variable

Las manifestaciones clínicas de la IDCV pueden clasificarse en infecciosas y no infecciosas. Las infecciones recurrentes son la manifestación más común de la enfermedad (95 % de los pacientes). Las más frecuentes son a nivel pulmonar y gastrointestinal. Dentro de las infecciones respiratorias, se ha reportado otitis media, sinusitis y neumonías a repetición y/o severas, complicadas y con secuelas posteriores (3). Los agentes patógenos aislados más comunes son bacterias capsuladas como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (5). Las bronquiectasias se reportan entre 4 y 76 % según las diferentes series, y son el resultado de infecciones respiratorias bajas a repetición (9). La tomografía de tórax de alta resolución es el método para su detección. Signos directos de bronquiectasias incluyen: dilatación bronquial, falta de afinamiento de los bronquios y visualización de la vía aérea en la periferia pulmonar. Mientras que engrosamiento de la pared bronquial, tapones mucosos, atelectasias, e imágenes en árbol en brote corresponden a hallazgos indirectos (21).

La diarrea puede verse hasta en el 41 % de los casos, siendo los agentes infecciosos más comunes *Giardia lamblia*, correspondiendo hasta un 50 % de los casos de diarrea crónica, *Campylobacter jejuni* y rotavirus (3).

Dentro de las no infecciosas, encontramos a los fenómenos autoinmunes, que afectan entre el 18 y el 28 % de los pacientes, llegando a casi el 50 % en algunos estudios. Existe una mayor frecuencia en el sexo femenino (8).

Las enfermedades autoinmunes más frecuentes corresponden a citopenias: púrpura trombocitopénica idiopática y anemia hemolítica y neutropenia autoinmunes; y patologías órgano-específicas como la enfermedad tiroidea y vitíligo (8,9). También se puede observar vasculitis, anemia perniciosa, artritis reumatoidea, alopecia areata,

psoriasis, hepatitis autoinmune, entre otros (5,3). Hasta en un 5-10 % de los casos, pueden preceder varios años, a las manifestaciones infecciosas (8).

En la IDCV se ha descrito una mayor incidencia de neoplasias, tanto hematológicas como tumores sólidos (5). En particular, el linfoma B es entre 10 y 16 veces más prevalente en estos pacientes que en la población general (8).

Manifestaciones pulmonares

El pulmón es uno de los órganos más afectados en la IDCV, llegando a más del 65 % de los pacientes, aproximadamente (10). Las manifestaciones pulmonares de la enfermedad también pueden dividirse en infecciosas, que corresponden al grupo más frecuente, y no infecciosas. Dentro de las no infecciosas, se encuentra la enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa-linfocítica (GLILD) (12).

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL GRANULOMATOSA-LINFOCÍTICA

Existen distintas definiciones de esta entidad, que incluyen anomalías radiológicas difusas y/o biopsia que evidencie inflamación granulomatosa, asociado a cambios linfoproliferativos. La más aceptada corresponde a una enfermedad pulmonar intersticial que ocurre en pacientes con IDCV, asociado a infiltrado linfocítico y/o granulomatoso en pulmón, habiendo sido excluidas otras causas (14).

La prevalencia de esta entidad varía entre un 8 y 26 %. Se presenta en forma insidiosa con tos y disnea en el ejercicio. En algunos casos, GLILD puede ser la manifestación inicial de la IDCV (12).

Una exhaustiva búsqueda de desórdenes linfoproliferativos, infecciones granulomatosas y otras causas de enfermedad pulmonar granulomatosa como reacciones a drogas, exposición ocupacional, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad o vasculitis; debe ser realizada antes de realizar el diagnóstico de ésta entidad. Se puede acompañar de linfadenomegalias y esplenomegalia no malignas (14).

Exámenes funcionales respiratorios deben realizarse, para evaluar la afectación pulmonar, e incluso monitorizar la respuesta al tratamiento. Generalmente se encuentra un patrón mixto obstructivo-restrictivo, o más comúnmente un defecto restrictivo con disminución de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) (13).

La fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar es útil ya que, en primera instancia, descarta la presencia de infección. Además puede demostrar alveolitis linfocítica (>25 %) uno de los componentes clave en GLILD. Sin embargo por sí sola no confirma el diagnóstico (12).

La cirugía con videotoracoscopia asistida, es el procedimiento de elección cuando no se puede obtener un diagnóstico con métodos menos invasivos, y cuando las características clínicas, radiológicas y de laboratorio, no son suficientemente específicas para proveer una confirmación diagnóstica.

Hallazgos histopatológicos

Los hallazgos histopatológicos clave en GLILD son un espectro de linfoproliferación y granulomas no necrotizantes.

El espectro de linfoproliferación puede incluir:

- ✍ Neumonía intersticial linfoide.
- ✍ Bronquiolitis folicular.
- ✍ Hiperplasia nodular linfoidea.
- ✍ Linfoma MALT.

Los granulomas microscópicamente, son no necrotizantes, bien circunscriptos, de distribución perilinfática (12).

Hallazgos en imágenes

Los hallazgos en tomografía de tórax son variables.

Comúnmente puede evidenciarse consolidación del espacio aéreo, engrosamiento de septos interlobulares, bronquiectasias y micronódulos centrolobulillares en vidrio esmerilado, que predominan en lóbulos inferiores (17). También se puede observar adenomegalias hiliares y mediastinales, opacidades bilaterales parcheadas en vidrio esmerilado y atrapamiento aéreo. En casos más avanzados, se puede observar fibrosis, con reticulaciones y áreas en panal de abeja (12).

Es importante en particular, el diagnóstico diferencial con sarcoidosis, ya que estas dos entidades suelen confundirse. Las dos son enfermedades multisistémicas, caracterizadas por granulomas no necrotizantes. En GLILD, a diferencia de la sarcoidosis, son comunes las infecciones recurrentes y la autoinmunidad. También difieren en sus manifestaciones extrapulmonares, siendo más frecuente en GLILD la hepatoesplenomegalia. Las lesiones pulmonares son nodulares, de mayor tamaño, con predominio basal, distinto a la sarcoidosis que se caracteriza por lesiones micronodulillares con distribución perilinfática, a predominio de lóbulos superiores y mayor frecuencia de remisión espontánea (19).

Patogénesis

La patogénesis de GLILD permanece poco clara, durante la última década, observaciones han descubierto importantes conexiones entre granulomas, linfoproliferación e IDCV:

- ➔ **GLILD a menudo ocurre en pacientes con IDCV con bajos linfocitos B de memoria con cambio de isotipo (CD27/IgM-/IgD-) (12).**

Se demostró la relación entre la disminución de linfocitos B de memoria y la alta prevalencia de granulomas en pacientes con IDCV (13).

➔ **Enfermedad granulomatosa en IDCV se asocia con un alelo poco común de factor de necrosis tumoral (TNF) TNF 488A (12).**

Se demostró una fuerte asociación genética, postulando que la presencia de este alelo contribuye a altos niveles de TNF, y subsecuentemente a complicaciones granulomatosas (13).

➔ **Virus herpes Humano tipo 8 (HHV-8) se asocia a linfoproliferación en GLILD.**

HHV-8, es un herpes virus, con tropismo por linfocitos, células endoteliales, queratinocitos y células estromales medulares. Este virus ha sido asociado a distintos desórdenes linfoproliferativos. La interleuquina viral 6 (vIL-6) puede simular la IL-6 humana. Esta actúa como una citoquina multifuncional, promoviendo la hematopoyesis, plasmocitosis y angiogénesis. Se propone la idea de un complejo interjuego entre infección por HHV-8, inmunodeficiencia humoral y celular, y polimorfismos en los genes promotores de citoquinas inflamatorias, como IL-6 y TNF alfa (13).

➔ **Estudio de pacientes con IDCV y GLILD evidenció que el hiperesplenismo y la poliartritis son factores de riesgo para el desarrollo de GLILD en pacientes con IDCV (20).**

Pronóstico

En pacientes con IDCV, la presencia de GLILD predice una menor supervivencia, disminuyéndola más del 50 % (13). El pronóstico también se asocia con la gravedad de la enfermedad, la restricción grave en las pruebas de función pulmonar y la presencia de fibrosis en tomografía de tórax (12).

Tratamiento

La terapia sustitutiva de por vida con inmunoglobulina (IG) debe ser optimizada previo al inicio de la terapéutica de GLILD (14). Se debe proveer un rango lo más cercano a la normalidad de IgG en sangre (superior a 600 mg %), para prevenir infecciones pulmonares que podrían desencadenar el deterioro de GLILD (15).

La dosis inicial de IgG se calcula con 400- 800 mg/Kg cada 3-4 semanas para la fórmula de administración endovenosa y 100 mg/Kg por semana para la subcutánea.

La mayor limitación actual es la ausencia de información sobre la historia natural de esta entidad, pero se ha reportado que puede progresar a pesar del tratamiento óptimo con gammaglobulina.

Existe consenso para iniciar tratamiento corticoesteroide en pacientes sintomáticos, con función pulmonar alterada y afectación en tomografía de tórax. También se iniciará

tratamiento en pacientes que presenten síntomas, aún con función pulmonar normal pero con deterioro con respecto a valores previos (caída de la DLCO > 20 %) (14).

No existe guía establecida para la dosis y el tiempo de tratamiento, la respuesta es variable (13), y es común observar recaídas luego de la cesación de la terapia (21).

El tratamiento inicial, cuando está indicado, suelen ser los corticoides orales, de 0.5 a 1 mg/kg/día de meprednisona o equivalente (14). Debido a los efectos adversos de la terapia prolongada con corticoides, se plantea el uso de drogas inmunosupresoras alternativas, como ahorradores de corticoides y en caso de falta de respuesta (18), entre ellos azatioprina, rituximab, metotrexate y mofetil micofenolato (13). Su uso debe considerarse en cada paciente en particular, tampoco existe consenso en cuanto a tiempo de duración de tratamiento (15). La inmunosupresión trae como consecuencia las infecciones oportunistas, por lo que la terapia antimicrobiana juega un rol importante ya que el reemplazo con IgG puede no prevenir en forma adecuada las infecciones pulmonares sobreagregadas. Aun así no hay consenso para la administración profiláctica de antimicrobianos (15).

Se recomienda entonces que el tratamiento sea individualizado, teniendo en cuenta las comorbilidades de cada paciente.

La respuesta al tratamiento o la progresión de la enfermedad, debe evaluarse mediante la clínica, pruebas de función pulmonar e imágenes. Se recomienda realizar pruebas funcionales con medición de DLCO a los 3 meses, y tomografía de tórax a los 4 a 6 meses de iniciado el tratamiento (14).

Medidas de soporte adicionales incluyen:

- ✍ Oxígeno suplementario cuando sea necesario.
- ✍ Tratamiento y prevención de las comorbilidades.
- ✍ Cesación tabáquica
- ✍ Mantenimiento de una adecuada nutrición
- ✍ Rehabilitación respiratoria.

Cuando son utilizados los corticoides, se recomienda la búsqueda, prevención y tratamiento de sus efectos adversos (diabetes, hipertensión arterial, ganancia de peso y profilaxis para *Pneumocystis jiroveci*, y tuberculosis).

El trasplante pulmonar puede ser una opción para pacientes con GLILD grave y progresiva que no responde a la terapia farmacológica, sin embargo no existe experiencia suficiente en este campo (15).

CONCLUSIÓN

GLILD es una manifestación pulmonar, no infecciosa de la IDCV. Se caracteriza por la presencia de granulomas asociado a un espectro de linfoproliferación. Su diagnóstico requiere la exclusión de otras entidades que producen las mismas características histológicas. No existe consenso en cuanto a su tratamiento, aunque se recomienda iniciar con corticoterapia, y en caso de ser necesario, utilizar agentes ahorradores de esteroides. Es necesario tener en cuenta que en un pequeño porcentaje, puede preceder a las manifestaciones infecciosas de la IDCV, llevando al diagnóstico de esta última. Es importante identificar esta entidad e iniciar el tratamiento en forma precoz, ya que, cuando está presente, disminuye la supervivencia de los pacientes, en forma significativa.

Agradecimiento

A la Dra. Liliana Castro Zorrilla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez N, Liberatore D, Oleastro M, et al. Registro argentino de inmunodeficiencias primarias. Segundo informe. Arch Argent Pediatr 2007;105:453-460
2. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol 2015;35:696-726.
3. Blancas Galicia L, Ramírez Vargas N, Espinosa Rosales F. Inmunodeficiencia común variable. Un enfoque clínico. Revista de Investigación Clínica 2010;62:577-582.
4. Castro Ríos M. Inmunodeficiencia Común Variable y sus diferentes máscaras de presentación. Hematología 2014;18:19-24.
5. Espinosa Padilla S, Blancas Galicia L, et al. Inmunodeficiencias primarias en el adulto. Rev Invest Clin 2014;66:164-172.
6. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders and the management of patients with these conditions. Br J Haematol 2009;145:709-27.
7. Vélez A, Castaño D, Gómez R, et al. Inmunodeficiencia común variable: caracterización clínica e inmunológica de pacientes e identificación de subgrupos homogéneos con base en la tipificación de subpoblaciones de linfocitos B. Biomédica 2015;35:101-16.
8. Fernández Romero D, Juri M, Paolini M, Malbrán A. Inmunodeficiencia común variable epidemiología y manifestaciones clínicas en 69 pacientes. Medicina 2013;73:315-323
9. Sala Cunilla A, Soler Palacín P, et al. Inmunodeficiencia común variable: factores pronósticos de lesión pulmonar. Med Clin Barc 2010;134:64-67.
10. Bondioni et al. "Common Variable Immunodeficiency: CT evaluation of changes including nodular lesions in 40 patients. Correlation with clinical and immunological data". J Comput Assist Tomogr 2010; 34:395-401.
11. Maglione P, Overbey J, Cunningham-Rundles C. Progression of CVID Interstitial Lung Disease Accompanies Distinct Pulmonary and Laboratory Findings. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3:941-950.
12. Evans R, Fernández Pérez. Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease. Immunol Allergy Clin 2012;32:621-632.
13. Park J, Levinson A. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). Clinical Immunology 2010;134: 97-103.
14. Hurst et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:938-45.
15. Bates C, et al. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2004;114:415-21.
16. Ahn S, Cunningham Rundles C. Treatment and prognosis of common variable immunodeficiency. UpToDate. Jul 2017; última actualización 15 marzo 2017. Disponible en <http://www.uptodate.com>
17. Torigian D, et al. Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease Associated With Common Variable Immunodeficiency. CT Findings. J Thorac Imaging 2008;23:162-169.
18. Javeed A, et al. Immunologist's Perspectives on Assessment and Management of Lung Disease in CVID: a Survey of the Membership of the Clinical Immunology Society and the European Society for Immunodeficiencies. J Clin Immunol 2018;38: 237-246.
19. Verbsky J, et al. Sarcoidosis and Common Variable Immunodeficiency: Similarities and Differences. Semin Respir Crit Care Med 2014;35:330-335.
20. Mannina A, et al. Clinical Predictors of a Diagnosis of CVID related GLILD. Ann Am Thorac Soc 2016;13:1042-1049.
21. Cereser L, et al. Humoral primary immunodeficiency diseases: clinical overview and chest high-resolution computed tomography (HRCT) features in the adult population. Clinical Radiology 2017;72:534-542.

Naturaleza: Revisión.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Urgencias y emergencias clínicas.

Recibido 20/07/2018

Aceptado 30/07/2018

Enfermedades autoinmunes sistémicas: urgencias y emergencias clínicas

Systemic autoimmune diseases: clinical urgencies and emergencies

Alfredo S. Arturi

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

Resumen

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

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

Abstract

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

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

El autor manifiesta no tener
conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

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

INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

URGENCIAS

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

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

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

1. Síndrome febril agudo

2. Síntomas de repercusión general de reciente comienzo

- ✍ Astenia

- ✍ Decaimiento general
- ✍ Pérdida súbita de peso

3. Compromiso pleuropulmonar

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

4. Alteraciones gastrointestinales

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

5. Afección cardiovascular

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

6. Compromiso oftalmológico

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

7. Alteración renal

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

8. Compromiso neuropsiquiátrico

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

9. Alteraciones hematológicas/vasculares

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

10. Lesiones cutaneomucosas.

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

11. Alteraciones vinculadas a ortopedia y traumatología

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

12. Desorden endocrino-metabólico

- ✍ Diabetes descompensada.
- ✍ Insuficiencia adrenal.

13. Infección aguda

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

14. Síndrome de activación macrofágica

Urgencias de acuerdo a la patología

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

1. Vasculitis

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

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

Vasculitis que pueden provocar urgencias y emergencias con frecuencia

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

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

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

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

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

- 📖 Vasculitis ANCA: Poliangeítis microscópica.
- 📖 Vasculitis granulomatosa (Wegener).
- 📖 Enfermedad de Goodpasture.
- 📖 LES.

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

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

2. Lupus eritematoso sistémico

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

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

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

✍ Brote multisistémico severo.

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

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

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

3. Síndrome antifosfolípido (SAF)

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

Los signos y síntomas asociados al SAF son:

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

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

4. Esclerodermia(ED)

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

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

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

5. Miopatías inflamatorias idiopáticas (MII)

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

Las MII que pueden presentar cuadros emergentes incluyen:

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

Las MII pueden provocar, o estar asociada a:

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

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

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

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

6. Artritis reumatoidea (AR)

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

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

7. Infecciones

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

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

Las infecciones pueden ser:

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

8. Urgencias vinculadas a la ortopedia y traumatología

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

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

9. Síndrome de activación macrofágica (MAS)

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

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

Tratamientos

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

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

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

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

EMERGENCIAS

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

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

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

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

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

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

Ante cuadro febril de origen desconocido hay que considerar:

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

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

RESUMEN Y CONCLUSIONES

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

BIBLIOGRAFIA

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

Naturaleza: Informe original.

Área: Inmunodermatología.

Enfermedad autoinmune: Vitiligo

Recibido 31/08/2018

Aceptado 25/09/2018

Vitiligo en un consultorio de dermatología pediátrica

Vitiligo in a pediatric dermatology clinic

Delia Ibáñez, Hernán Mouldjian, Regina de la Sota,
Roberto Chuit, Miriam Saposnik, Javier Ubogui.

Psoriahue medicina interdisciplinaria

Delia IbáñezDermatóloga Pediatra
delia@psoria-hue.com.ar**Hernán Mouldjian**Dermatólogo
hermould@gmail.com**Regina De la Sota**Dermatóloga
rdelasota@gmail.com**Roberto Chuit**Epidemiólogo
chuit@aya.yale.edu**Miriam Saposnik**Dermatóloga
miriamsaposnik@gmail.com**Javier Ubogui**Dermatólogo. Director Médico
javierubogui@gmail.com

Resumen

Introducción: el vitiligo afecta 1% a 2% de la población general. Un 29% inicia antes de los 20 años de edad. Nuestro objetivo fue conocer la prevalencia en niños en un centro dermatológico de Buenos Aires, Argentina.

Material y Métodos: estudio retrospectivo, descriptivo. Se relevaron 2.782 historias clínicas de pacientes menores de 18 años atendidos en el período 2006-2013.

Resultados: de 2.787 pacientes, 114 (4,09%) tenían vitiligo, edad promedio de 10 años 6 meses y sexo femenino 68 (59,64%). En 50 pacientes (43,85%) existió un factor emocional desencadenante.

Discusión: Los resultados nos permiten proponer estrategias de diagnóstico precoz de autoinmunidad asociada, abordaje de factores emocionales, tratamiento y seguimiento a largo plazo.

Palabras claves: vitiligo, niños.

Abstract

Introduction: Vitiligo affects 1% to 2% of the general population. A 29% begin before 20 years of age. Our goal were to know the prevalence in children in a dermatological center of Buenos Aires, Argentina.

Material and methods: A retrospective descriptive study of 2,782 clinical records of patients; children under 18 years of age in the period of 2006- 2013 took place.

Results: Out of a total of 2.787 patients, 114 (4,09%) had vitiligo. Average age was 10 years 6 months and 68 female gender (59.64%). Within 50 patients (43.85%) an emotional issue was the triggering factor.

Discussion: These findings allow us to plan strategies for early diagnosis of associated autoimmunity, approach to emotional factors, treatment and long-term follow-up.

Keywords: vitiligo, children.

Los autores declaran no tener
conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Delia Ibáñez.

Hernan Mouldjian

Bulnes 1937 2do. A

C1425DKG CABA Argentina

E-mail: delia@psoria-hue.com.ar

hermould@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El vitiligo es una enfermedad autoinmune donde ocurre hipopigmentación de la piel como resultado de la destrucción de los melanocitos, que sufren apoptosis debido a alteraciones moleculares e inmunológicas (1). Produce gran afectación de la imagen corporal con alteración de la autoestima y la calidad de vida, sobre todo en menores (2).

Esta enfermedad afecta 1 a 2 % de la población general. Un 29 % inicia la enfermedad antes de los 20 años y en la edad pediátrica la frecuencia es mayor en el sexo femenino (3,4,5,9). Un 12 a 35 % de los menores tienen algún familiar con la enfermedad. Pueden coexistir otras enfermedades autoinmunes asociadas como: hipotiroidismo, alopecia areata, anemia perniciosa, enfermedad celiaca, etc. (6,7). Nuestro objetivo fue conocer la prevalencia de vitiligo en niños en un centro dermatológico de Buenos Aires, Argentina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y se relevaron 2.782 historias clínicas de pacientes pediátricos menores de 18 años atendidos en el período 2006-2013. Fue registrado edad al momento de consulta y de aparición de la enfermedad, sexo, segmento corporal afectado, antecedentes personales, consultas previas y tratamientos recibidos. Los datos fueron volcados en una base Excel y para su análisis se utilizó el paquete estadístico SSPS V.21.

RESULTADOS

De 2.782 pacientes pediátricos, 114 (4,09 %) tenían vitiligo. El promedio edad fue 10 años 6 meses, con 68 (59,64 %) de sexo femenino.

Al ingreso 104 (91 %) registraban consultas previas y 56 (49,12 %) evolución mayor a 24 meses. En más del 50 % hubo un factor emocional desencadenante, enfermedad familiar o personal (43,9 %), separación de padres o conflicto familiar (9,6 %), cambio de casa, colegio, jardín o país (5,3 %), *stress* o viaje (4,4) (Figura 1).

En 3 (2,63 %) se encontró alguna autoinmunidad asociada, y en 18 (15,78 %) familiares de 1.º o 2.º grado con vitiligo. En un paciente coexistieron vitiligo y psoriasis.

La distribución fue generalizada: cara, tronco y extremidades en 32 (28,07 %); sólo cara en 30 (26,31 %); cara y extremidades en 19 (16,66 %). Se dio tratamiento tópico en 10 (8,7 %) quienes tenían consultas previas y menos de 6 meses de evolución; en 20 (17,54 %) con consultas previas y más de 24 meses de evolución; y tópico y/o fototerapia en 31 (27,19 %) con consultas previas y tiempo

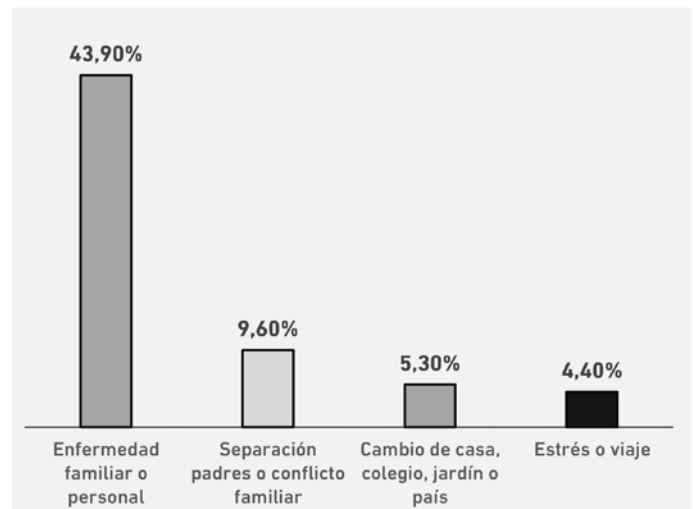


Figura 1. Factores desencadenantes asociados a vitiligo

de evolución variable. El tópic más usado fue corticoide, seguido de inmunomoduladores (tacrolimus 0,1 %). En menor porcentaje recibieron otros tratamientos no convencionales como melagenina, etc.

DISCUSIÓN

En este estudio realizado en un periodo de 7 años encontramos vitiligo en un 4,09 % del total de pacientes pediátricos atendidos, siendo mayor a la prevalencia de la población general (4), posiblemente por ser un centro de referencia para tratamiento de psoriasis y vitiligo.

La edad promedio en la 1ra consulta fue 10 años 6 meses con dos años previos de evolución de la enfermedad; siendo en la edad escolar más frecuente, donde el *bullying* y la vergüenza generan *stress* al menor y a la familia.

Por lo arriba expuesto el aspecto psico-dermatológico es muy importante ya que los factores emocionales pueden ser los gatillantes (enfermedades, mudanza, *stress*) y/o generados por la enfermedad al comprometer áreas expuestas como cara y extremidades que están frecuentemente afectadas; generan gran afeción de la calidad de vida (2) y la autoestima aun cuando se utilice ropa o maquillaje para camuflar las lesiones (10).

En cuanto a las enfermedades autoinmunes asociadas existe mayor prevalencia de tiroiditis autoinmune con anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina positivos, en vitiligo no segmentario (6). La localización, distribución y/o segmento corporal afectado es importante ya que la respuesta terapéutica varía, siendo mayor en el vitiligo no segmentario, lo cual no se determinó en el presente trabajo. Resulta de utilidad realizar el screening autoinmune de rutina (6).

Los resultados obtenidos permiten caracterizar la población atendida en nuestro medio, pudiendo proponer estrategias de diagnóstico precoz de vitiligo, autoinmunidad asociada, abordaje de factores emocionales, así como tratamiento y seguimiento a largo plazo.

Bibliografía

1. Lotti T, D'Erme AM. Vitiligo as a systemic disease. *Clinics in Dermatology* 2014;32:430–434.
2. Silverberg JI, Silverberg NB. Quality of Life Impairment in Children and Adolescents with Vitiligo. *Pediatric Dermatology* 2014;31(3):309–318.
3. Kruger C, Schallreuter. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/ adolescents and adults. *International Journal of Dermatology* 2012;51:1206–1212.
4. Agarwal S, Gupta S, Ojha A, Sinha R. Childhood Vitiligo: Clinical Epidemiologic Profile of 268 Children from the Kumaun Region of Uttarakhand, India. *Pediatric Dermatology* 2013;30 (3):348–353.
5. Tavera Zafra M. Enfermedades hipopigmentadas. 2th ed. Panamericana: Larralde M, Abab E, Luna P, 2013.
6. Kroon MW, Vrijman C, Chandeck C, Wind BS. High Prevalence of Autoimmune Thyroiditis in children and Adolescents with Vitiligo. *Horm Res Paediatr* 2013; 79:137–144.
7. Kartal D., Borlu M., Levent Cinar S. Kesikoglu A, Utas S. Thyroid abnormalities in paediatric patients with vitiligo: retrospective study. *Advances in Dermatology and Allergology* 2016; 33(3):232–234.
8. Tamesis ME, Morelli JG. Vitiligo Treatment in Childhood: A State of the Art Review. *Pediatric Dermatology* 2010;27(5):437–445.
9. Silverberg N.B. Pediatric Vitiligo. *Pediatr Clin N Am* 2014;61:347–366.
10. Nguyen CM, Beroukhim K, Danesh M J, Babikian A, Koo J, León A. The psychosocial impact of acne, vitiligo, and psoriasis: a review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2016;9:383–392.

NOTA

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

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 *Revista Argentina de Enfermedades Autoinmunes* 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.
 - 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 a viceversa.

Discusión: destaque los aspectos nuevos o importantes del estudio y las conclusiones que se derivan de él. No repita datos u otro material presentado en la "Introducción" o en "Resultados". Indicar las implicancias de los hallazgos y sus limitaciones, incluidas las consecuencias para futuras investigaciones. Relacione las observaciones con otros estudios relevantes.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se deben numerar consecutivamente en el mismo orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto, identificándolas mediante llamadas con números arábigos entre paréntesis. No serán aceptadas aquellas indicaciones mediante la forma de notas al pie o al final utilizando inserción de superíndices. Utilice el estilo editorial de los ejemplos que siguen más abajo, basados en los formatos establecidos por el ICMJE. Los nombres de las revistas se deben abreviar de acuerdo con el estilo editorial utilizado en Index Medicus - abbreviations of journal titles: <http://www2.bg.um.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>

Ejemplo 1 (revista): Relacione como máximo los 5 primeros autores seguidos por *et al.*

Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof of concept study. *Lancet Neurol* 2012;11:150-156.

Ejemplo 2 (libro):

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

Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

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

Ejemplo 4 (abstract):

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

Ejemplo 5 (cita de internet):

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

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

TABLAS O CUADROS

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

ILUSTRACIONES (FIGURAS)

Deben ser presentadas como archivo adjunto y no insertadas o colocadas en el cuerpo de texto (en cuyo caso no serán aceptadas), en el orden en que aparecen en el texto, por ejemplo (Figura 1). El

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

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

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

PARTICIPACIÓN DE PACIENTES EN ESTUDIOS CLÍNICOS

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

LISTADO DE CONTROL

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

1. Página titular compuesta por los siguientes elementos:
 - 1.1. Título del artículo que no deberá exceder los 150 caracteres con espacios. No incluir abreviaturas. Título corto con no más de 40 caracteres.
 - 1.2. Título del manuscrito en inglés.
 - 1.3. Categoría del trabajo: informe original, comunicación concisa, artículo especial, revisión crítica, compilación estadística, informe de casos, correspondencia, editorial.
 - 1.4. El tipo o naturaleza del trabajo, área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
 - 1.5. Cantidad de palabras que contiene.
 - 1.6. Cantidad de figuras y tablas que se acompañan. Verifique que todas estén citadas en el texto.
 - 1.7. Nombre y apellido de los autores en ese orden.
 - 1.8. Identificación clara de la filiación institucional de cada autor, correo electrónico y dirección postal.
 - 1.9. Datos del autor responsable de la correspondencia (nombre, dirección, teléfono y correo electrónico).
 - 1.10. Manifestación de conflicto de intereses, información acerca de la publicación previa o duplicada si fuera del caso y declaración de todos los autores dando su conformidad a la publicación del trabajo.
2. 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.
3. Resumen (*Abstract*) y palabras clave en inglés (*Key words*).
4. Autorización de los titulares de los derechos para reproducir material previamente publicado, como por ejemplo ilustraciones.
5. No utilice mayúsculas en los títulos y subtítulos, en las denominaciones de los fármacos y las enfermedades (excepto que se trate de nombre propio).
6. Agradecimientos.
7. Referencias en el estilo descripto en las presente Guía controlando que las mismas estén incluidas en el texto en el orden adecuado.
8. Tablas indicadas en orden numérico, empleando caracteres arábigos. Se acompañan en hojas separadas con sus respectivas leyendas.
9. 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.

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 (2016).

AUTOINMUNIDAD