

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Javier E. Rosa

EDITORES DE ÁREA

Gabriel Aguilar
Paula Alba
Alejandra Babini
Cristina Battagliotti
Verónica Bellomo
Carlos M. Boccia
Jorge Correale
Gabriel Magariños
Alejandro Nitsche
Carlos Perandones
Daniel Piñeiro
Ariel Schlaen

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

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

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado



Buenos Aires – Volumen 6 – Número 17 – Abril 2021

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO Y COVID-19

1. ¿Qué papel juega el síndrome antifosfolipídico en la Covid-19?
Manuel Serrano, Gerard Espinosa, Ricard Cervera, Antonio Serrano.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

7. Estado actual en los conocimientos del síndrome antifosfolipídico
Adriana C. Testi.

UVEITIS

16. Uveítis: una enfermedad con importancia reumatológica
Ignacio J. Gandino, Ramiro A. Gómez, Sebastián A. Muñoz.

ARTRITIS REUMATOIDEA

22. Tratamientos biológicos y sintéticos dirigidos en artritis reumatoidea
Gustavo C. Casado.



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

Comité de Redacción

Directores

Alfredo S. Arturi

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

Juan J. Scali

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

Secretario de Redacción

Javier E. Rosa

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

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Secretario de Edición

Tiago G. Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Editores de Área y Secretarías de Redacción

Alergia e Inmunopatología

Estrella Asayag

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

Secretaría de Redacción

Ilse Behrends

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

Lilian Psathakis

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

Inmunocardiología

Daniel Piñeiro – Editor

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

Secretaría de Redacción

Nicolás Gutiérrez de la Cárcova

Hospital de Clínicas José de San Martín

Inmunodermatología

Gabriel Magariños – Editor

Profesor Asociado de Dermatología
Universidad del Salvador.
Dermatólogo a cargo del Área de Ensayos Clínicos
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria.
Dermatólogo 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.

Diagnóstico por Imágenes

Gabriel Aguilar – Editor

Médico Especialista en Diagnóstico por Imágenes
Jefe del Área de Imágenes Musculoesqueléticas.
Centro Rossi. Buenos Aires. Argentina

Secretaría de Redacción

Fernanda Caillava

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

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Paula Alba – Editora

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

Secretaría de Redacción

Carla Maldini

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

Alejandra Babini – Editora

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

Secretaría de Redacción

Verónica Savio

Médica Cirujana. Especialista en Medicina Interna y
Reumatología. Médica de Planta Servicio de
Reumatología. Hospital Córdoba. Médica de Planta y
Encargada del Área de Investigación de Consultora
Integral de Salud. Profesora Adjunta Cátedra de
Fisiología Humana. FCN. UNC. Córdoba.

Cristina Battagliotti – Editora

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

Secretaría de Redacción

Rosana Quintana

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

Ana Laura Tolín

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

Verónica Inés Bellomo – Editora

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

Secretaría de Redacción

Ana Lucía Barbaglia

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

Alejandro Nitsche – Editor

Jefe de Reumatología.
Hospital Alemán de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Cristina Amitrano

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

Maria Josefina Molina

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

Carlos E. Perandones – Editor

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

Secretaría de Redacción

Sabrina Valeria Porta

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

Neuroinmunología

Jorge Correale – Editor

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

Inmunoneumonología

Carlos M. Boccia – Editor

Especialista Universitario en Neumonología.
Ex-subdirector de la Carrera de Médicos Especialis-
tas 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 Tisi-
neumonología 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 – Editor

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

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

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

Soledad Ormaechea

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

Comité Asesor Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité Asesor Científico Local

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paula Girard Bosch. Médica Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité Asesor Científico Internacional

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Naturaleza: Artículo de revisión.

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Síndrome antifosfolipídico y COVID-19.

Recibido 03/02/2021

Aceptado 03/03/2021

¿Qué papel juega el síndrome antifosfolipídico en la Covid-19?

Which is the role of the antiphospholipid syndrome in COVID-19?

Manuel Serrano^{1,2}, Gerard Espinosa², Ricard Cervera², Antonio Serrano³.

Resumen

Se ha observado una alta incidencia de complicaciones trombóticas en los pacientes con COVID 19, lo que sugiere la presencia de una coagulopatía asociada a la infección por SARS-CoV2. En autopsias se ha evidenciado la presencia de trombosis con predominio en la circulación pulmonar, aunque también se han descrito en otros órganos. Los mecanismos que provocan la trombosis no son bien conocidos, aunque se ha visto que la hipoxia, el exceso de apoptosis celular y, sobre todo, la hiperactivación del sistema inmune pueden ser determinantes, sugiriendo un mecanismo de trombosis inmunomediada. Un ejemplo de enfermedad trombótica mediada por autoanticuerpos es el síndrome antifosfolipídico (SAF). Se caracteriza por trombosis en presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF). Tras un primer estudio que describió la presencia de AAF en pacientes con trombosis durante la infección por COVID-19, se ha observado en estudios posteriores una elevada prevalencia de estos anticuerpos, sugiriendo una asociación entre SAF y COVID-19. Sin embargo, se han observado discordancias tanto en la prevalencia como en su papel en la trombosis en estos pacientes. Esto podría deberse a que los procedimientos de detección de los AAF no son homogéneos o a la elevación transitoria de los AAF secundaria a la infección, con escaso valor patogénico. En esta revisión tratamos de reunir los datos publicados, así como discutir el papel de los AAF en la infección por SARS-CoV2, intentando responder a la pregunta de si se trata de un SAF o en cambio una coagulopatía secundaria a la infección.

Palabras claves: COVID-19, trombosis, coagulopatía, síndrome antifosfolipídico, anticuerpos antifosfolipídicos.

Abstract

A high incidence of thrombotic events has been observed in COVID-19 patients, suggesting the presence of a coagulopathy associated with SARS-CoV2 infection. Autopsies revealed the presence of thrombosis with predominance in the pulmonary circulation, although it has also been described in other organs. The mechanisms by which SARS-CoV2 induces thrombosis are not well known. However, factors like hypoxia, excess cellular apoptosis and, especially, hyperactivation of the immune system can be decisive, suggesting an immune-mediated thrombosis mechanism. An example of thrombotic disease mediated by auto-antibodies is the antiphospholipid syndrome (APS). It is characterized by recurrent thrombosis in the presence of antiphospholipid antibodies (aPL). After a first study that reported the presence of aPL in patients with thrombosis during COVID-19 infection, a high prevalence of these antibodies has been observed in subsequent studies, suggesting an association between APS and COVID-19. However, disagreements have been observed in both prevalence and their role in thrombosis in these patients. This could be due to the fact that aPL detection procedures are not homogeneous, or the transient elevation of aPL secondary to infection, with little pathogenic value. In this review, we try to gather the published data, as well as to discuss the role of aPL in SARS-CoV2 infection, trying to answer the question of whether it is a true APS or instead a coagulopathy secondary to infection.

Keywords: COVID-19, thrombosis, coagulopathy, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies.

¹ Servicio de Inmunología Clínica, Hospital Clínico de San Carlos, Madrid, España.

² Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona, Cataluña, España.

³ Servicio de Inmunología, Hospital 12 Octubre, Madrid, España.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses con respecto a este manuscrito

CORRESPONDENCIA:

Dr. Ricard Cervera
Servei de Malalties Autoimmunes,
Hospital Clínic, Villarroel, 170,
08036-Barcelona, Cataluña, España
Tel.: +34 93 2275774
e-mail: rcervera@clinic.cat



1. INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una enfermedad ocasionada por la infección por SARS-CoV2 que presenta un curso heterogéneo e impredecible (1). La mayoría de los pacientes sufren la forma más leve, con síntomas similares a los de un cuadro gripal, y en ocasiones la enfermedad puede pasar desapercibida (2). Cerca del 15 % de los infectados desarrolla manifestaciones graves entre las que destaca una neumonía uni o bilateral con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) con hipoxemia progresiva que puede requerir el uso de asistencia ventilatoria mecánica. En la tercera forma, la más grave, se produce un proceso de hiperinflamación sistémica, con afectación multiorgánica (tormenta de citocinas), linfopenia y marcada elevación de proteína C reactiva, ferritina, dímero D, citocinas y quimiocinas (3) que puede acabar con la vida del paciente. Apenas hay datos histopatológicos de las diversas formas de COVID-19. Los pocos datos disponibles se basan en autopsias de los pacientes fallecidos. Se han descrito microtrombos, daño alveolar difuso, trombosis multiorgánica, hemofagocitosis y depleción de células inmunes (4).

2. RESPUESTA GENERAL A LA INFECCIÓN VÍRICA

Cuando un paciente se infecta por un virus con el que su sistema inmune nunca había tenido contacto, se elabora una respuesta coordinada de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La respuesta de la inmunidad innata es la primera en producirse y su función es iniciar el control de la infección. Se trata de una respuesta rápida, estereotipada e inespecífica. En cambio, la inmunidad adaptativa produce una respuesta antígeno-específica. Su capacidad efectora aunque es más intensa y prolongada que la de la inmunidad innata, requiere un tiempo de latencia (respuesta primaria) (5).

El inicio de la respuesta adaptativa precisa de la colaboración de células y citocinas de la inmunidad innata. Si se produce una descoordinación entre la inmunidad innata y adaptativa, se generan respuestas inmunes insuficientes y/o descontroladas (6). En estos casos, la inmunidad innata toma las riendas en un intento desesperado de solventar la situación, produciendo la liberación masiva de citocinas e induciendo la hiperactivación de las células inmunitarias (7).

En la COVID-19 se produce una disregulación con hiperactivación de la inmunidad adaptativa que da paso al rápido agotamiento de ésta, observándose linfocitopenia total tanto de linfocitos T como de *natural killer* (NK) proporcional a la gravedad clínica.

La liberación masiva de citocinas por la inmunidad innata sobre todo Interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) desencadena un estado hiperinflamatorio. Esta respuesta inflamatoria ma-

siva no sólo es ineficaz sino que provoca una situación de autorreactividad con daño tisular y generación de un estado protrombótico.

3. MICROAMBIENTE PROTROMBÓTICO EN COVID-19

En los pacientes con COVID-19 se ha descrito la existencia de una situación protrombótica y una gran prevalencia de pacientes presentan trombosis, alcanzando cifras cercanas al 50 % en los enfermos con estancia mayor de 2 semanas en unidades de cuidados intensivos UCI (8).

La mayoría de las trombosis (87 %) se han localizado en los pulmones (8). Estas trombosis ocurren a pesar de que los pacientes reciben trombotilaxis con heparina. Los pacientes afectados tenían en su mayoría elevación de dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH), productos de degeneración de fibrina y fibrinógeno, proteína C reactiva, así como trombocitopenia moderada (9). Por tanto, la infección constituiría un factor coadyuvante adicional que llevaría a una situación altamente protrombótica.

4. SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO Y TROMBOSIS

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por trombosis o morbilidad gestacional en pacientes con cifras persistentemente elevadas de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF). Los AAF reconocidos en los criterios de clasificación son el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipina (AAC) y anti- β 2-glicoproteína I (β GPI) de isotipos IgG e IgM. Los niveles de AAF se elevan de forma inespecífica durante los episodios infecciosos agudos (10). Es necesario confirmar su persistencia mediante dos determinaciones positivas separadas como mínimo 12 semanas entre sí (11).

Existen tres formas de SAF: primaria, que se presenta de forma aislada, el asociado con otra enfermedad autoinmune como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la forma catastrófica. Esta última es la forma más grave, se debe detectar afectación multiorgánica y evidencia histopatológica de múltiples oclusiones vasculares. Se caracteriza por una elevada mortalidad (12).

Existen otros signos y síntomas asociados con el SAF que no están incluidos en los criterios de clasificación clínicos, como la livedo reticularis o la trombocitopenia, pese a ser muy comunes. Se les denomina síntomas extra-criterio. También existen AAF extra-criterio que no están recogidos en los criterios de clasificación aunque han sido asociados con la clínica de SAF. Entre ellos destacan los antifosfatidilserina protrombina (APS/PT) con fuerte correlación con las trombosis y presencia de AL (13,14), y los anticuerpos IgA anti- β GPI con una elevada prevalencia en paciente con

insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca en lista de espera para trasplante. Además, se han asociado a mayor riesgo de trombosis, así como a pérdida precoz del injerto por trombosis después del trasplante (15,16).

Aunque no se conoce el origen de los AAF, desde la primera descripción del SAF, se observó la influencia de agentes microbianos y víricos que influyen en la producción de AAF, lo cual sugiere una etiología infecciosa (17). De hecho, varias publicaciones sugieren que el mecanismo de mimetismo molecular entre la molécula de β GPI y algunas estructuras moleculares de varios microorganismos puede estar presente en la patogenia de SAF (18).

Tampoco se conoce con exactitud el mecanismo por el que los AAF inducen la trombosis. Meroni describió la teoría de los 2 golpes, exponiendo que la sola presencia de AAF primer golpe no es suficiente para desencadenar una trombosis. Es necesario un desencadenante (segundo golpe) que produzca una activación de la inmunidad innata, como por ejemplo destrucción tisular, infección o una cirugía (19).

5. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDICOS EN COVID-19

Durante las primeras semanas de la pandemia se publicaron algunos estudios que describieron la asociación de la situación protrombótica de COVID-19 con la presencia de AAF, destacando entre ellas la observación de 3 pacientes con trombosis durante el ingreso, en los que se observó principalmente positividad para AAF de isotipo IgA (20).

Tras la realización de cribados sistemáticos de AAF en pacientes COVID-19 sin antecedentes de SAF, empezaron a aparecer numerosos estudios, sobre la incidencia de los diversos AAF en la COVID-19. Destaca la presencia de AL positivo en el 50-90 % de los pacientes (21), sobre todo entre aquellos que presentan un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) prolongado en los que la positividad alcanza el 91 % (22).

5.1 Prevalencia de los AAF

AAF clásicos. La prevalencia de los anticuerpos AAC y anti- β GPI de isotipos IgG e IgM es menor que la de AL. En pacientes con COVID-19 grave, se ha descrito una positividad de aproximadamente 15 %; además se ha visto una gran proporción de pacientes con más de uno de los anticuerpos positivo, siendo lo más frecuente la doble positividad para AAF (25-50 %) (23).

No existen grandes diferencias en la prevalencia de los AAF clásicos. Ello se podría deber a que los kits diagnósticos están muy bien estandarizados y se tiene una gran experiencia en estos anticuerpos. Aunque la mayoría de los estudios

tienen una muestra muy pequeña, son necesarios más estudios para obtener conclusiones estadísticas.

AAF extra-criterios. En el caso de estos anticuerpos, los datos de prevalencia existentes son bastante heterogéneos. Zuo et al. estudiaron 172 pacientes ingresados, midiendo todos los AAF y los más frecuentes fueron los APS/PT IgG con una prevalencia del 24 % (24). En otros estudios realizados sobre pacientes críticos se han descrito prevalencias de anticuerpos antianexina IgM en el 19 % (23), de hasta un 30 % de AAF isotipo IgA, tanto AAC como anti- β GPI (25) y su presencia se ha asociado a los casos más graves de COVID-19 (26). En cambio, Borghi *et al.* analizaron los AAF no criterios en 122 pacientes y la frecuencia fue <10 % (27).

5.2 Asociación con manifestaciones clínicas de SAF

No hay consenso sobre la patogenia de los AAF en las trombosis de la COVID-19. Los diferentes estudios que han estudiado esta asociación ofrecen resultados contradictorios.

A favor: Entre los estudios que sí encuentran asociación destaca el realizado por Zuo *et al.* en el que se describe que los pacientes con AAF presentaron más síndrome de distrés respiratorio agudo y menor filtrado glomerular. Además, han demostrado que títulos altos de AAF de isotipo IgG son patogénicos en el modelo animal (24). Asimismo, los pacientes COVID-19 con positividad múltiple de AAF tuvieron una incidencia significativamente mayor de infarto cerebral en comparación con los pacientes que fueron negativos $p=0,023$, siendo los anticuerpos isotipo IgA los más frecuentes (25).

En contra. Se han publicado también trabajos que no han encontrado dicha asociación pese a la elevada prevalencia de AL de casi el 90 % en pacientes críticos (22,28,29). La positividad de varios AAF es bastante poco usual, por lo que no es posible hacer estadísticas fiables para demostrar asociación clínica con trombosis (29).

Amezcu-Guerra et al. estudiaron los AAF clásicos y los extra criterios en 19 pacientes en UCI. El isotipo IgM fue el más frecuente, sin hallar ninguna asociación con trombosis y relacionaron la coagulopatía con la gravedad de la infección (23). También se ha estudiado en la COVID-19 la relación de los AAF con el dominio I de la β GPI. Sólo aparece en un 5 % de los pacientes por lo que se consideran como anticuerpos no patogénicos que se dirigen frente a otros epítomos de la molécula (27). En un estudio realizado en 35 pacientes fallecidos por COVID-19 con signos de coagulopatía y trombosis multiorgánica en más de 3 órganos en las autopsias, la prevalencia de AAF clásicos y extra criterio) se situó en el 8 %, sin asociación clínica aparente (30).

Por otro lado, también se han comparado los AAF en los pacientes con COVID-19 con los SAF primarios y otras en-

fermedades autoinmunes: Aunque la COVID-19 sí que se asocia a más complicaciones tromboticas, los AAF parecen no tener relevancia clínica puesto que su presencia en pacientes con trombosis no es distinta de la observada en pacientes sin estas complicaciones (31).

6. ¿POR QUÉ EXISTE TANTA HETEROGENEIDAD DE RESULTADOS?

La elevada prevalencia de AAF en pacientes con COVID-19 y su falta de asociación con las manifestaciones características del SAF han llevado a que se consideren como falsos positivos.

La alta prevalencia de los AAF clásicos, sobre todo de AL, puede deberse a la anticoagulación, tratamiento que se administra a casi la totalidad de los pacientes con COVID-19 grave (32). Otro hecho importante es que los estudios se han realizado de forma mayoritaria en pacientes de edad avanzada. Este grupo de población ha mostrado una mayor prevalencia de AAF en individuos sanos (33), por lo que para determinar la prevalencia real de los AAF deberían usarse grupos control de edades similares.

Los AAC y anti- β 2GPI de isotipo IgG/IgM, se han descrito en contexto de enfermedades infecciosas, sobre todo los AAC (34). Además, los AAF en COVID-19 raramente (5 %) reconocen el dominio I de β 2GPI (27).

La asociación clínica de los AAF de isotipo IgM con trombosis es bastante controvertida (35). La presencia de isotipos IgG e IgA al inicio de los síntomas posiblemente se deba a que ya estaban formados previamente a la infección. El cambio de clase de IgM a IgG o IgA es un proceso que requiere un tiempo de latencia, por lo que es poco probable que sean anticuerpos generados durante la infección. La infección podría incrementar el título de anticuerpos IgG e IgA preformados debido a la activación secundaria del sistema inmune.

En el caso de los AAF extra criterio, además de lo anteriormente mencionado, se suma la controversia acerca de su validez y de la falta de estandarización de las pruebas que implica una gran heterogeneidad en los resultados en función de cuál sea el sistema elegido para detectar estos anticuerpos (36). Actualmente solo se obtienen resultados fiables cuando se usan ensayos con sistemas de fase sólida (ELISA) debidamente acreditados. Con el empleo de sistemas semisólidos basados en antígenos adheridos a *beads*, se obtienen una gran proporción de falsos negativos (27,37).

El problema de la diversidad de resultados es especialmente común en los AAF de isotipos IgA. En algunos estudios es el isotipo más prevalente (25) y, en cambio, en otros detectan niveles como los de la población general (27).

También debe tenerse en cuenta que la mayoría de los estudios sobre AAF en la COVID-19 se han realizados con muestras de pacientes pequeñas y muy raramente se hace una segunda determinación confirmatoria pasadas las 12 semanas. En los pocos estudios en los que se ha evaluado, se ha podido determinar que son anticuerpos transitorios y se negativizan con el tiempo (29).

Para determinar de forma definitiva la posible asociación entre AAF y COVID-19, deberían realizarse estudios rigurosos con un número elevado de participantes en los que se deberían usar muestras de sangre extraída al menos 12 horas después de administrar anticoagulantes tipo heparina, valorar los títulos de anticuerpos con técnicas de fase sólida suficientemente contrastadas (especialmente para los anticuerpos extra-criterio) y confirmar de forma sistemática los resultados con una segunda determinación realizada al menos 12 semanas después de la primera.

7. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO EN COVID19

La hipercoagulabilidad asociada a COVID-19 parece estar directamente relacionado con la gravedad de la enfermedad y con un peor pronóstico de los pacientes, por lo que la tendencia general incluye el uso de anticoagulación en individuos de alto riesgo (38).

Los datos actuales sugieren el uso de anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular en pacientes hospitalizados con COVID-19. Es importante tener en cuenta que, con independencia de la presencia de los AAF, se debe asegurar la profilaxis antitrombótica debido al alto riesgo trombotico como consecuencia de múltiples factores de hiperinflamación, activación plaquetaria y disfunción endotelial y su positividad no debería cambiar la actitud terapéutica (39).

Los datos actuales sugieren que el tratamiento con anticoagulantes mejora las expectativas de vida. Sin embargo, a pesar de la anticoagulación, en un estudio los pacientes con COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo presentaron más complicaciones tromboticas que pacientes con distrés, pero sin COVID-19 11,7 % vs. 2,1 %, $p < 0,008$ (21). Esta situación tiene un cierto paralelismo con el SAF catastrófico por lo que podría ser útil usar el esquema terapéutico del mismo basado en la combinación de heparina, glucocorticoides y recambios plasmáticos (40).

8. REFLEXIÓN FINAL

Los datos que aporta la literatura muestran que existe una coagulopatía asociada a la COVID-19 que engloba un espectro de alteraciones que sugieren un mecanismo inmunomediado que recuerda al SAF, sobre todo a su variante catastrófica.

La introducción de la anticoagulación ha supuesto una mejoría en el pronóstico de estos pacientes.

Se ha descrito una elevada prevalencia de AAF en los pacientes con COVID-19, sobre todo en los más longevos y con peor evolución clínica, lo que puede actuar como factor de confusión y ayudar a la controversia sobre la relación de estos anticuerpos con las trombosis. Los resultados obtenidos hasta la fecha no permiten establecer una relación estadística ya que los estudios muestran carencias metodológicas importantes que dificultan una correcta interpretación de los AAF. Entre estas carencias destaca la selección incorrecta de los grupos control, la determinación única de los AAF sin confirmación posterior y la heterogeneidad en las pruebas de detección de AAF, que muestran grandes diferencias en porcentajes de positividad. Para minimizar este problema deberían usarse pruebas en fase sólida suficientemente contrastados.

Pese a que la controversia sobre la asociación clínica de los AAF persiste, el análisis de los resultados publicados sugiere que, en la mayor parte de los pacientes, los AAF no serían la causa directa de la situación procoagulante de la COVID-19. Posiblemente se trate de una coagulopatía multifactorial, en la que diversos mecanismos entre ellos los AAF) se vayan incorporando de forma aditiva. Es preciso evaluar si en el contexto de la infección se producen alteraciones de los parámetros de coagulación y reorganización tisular, como las proteasas o deficiencias de moléculas antitrombóticas (proteína S, proteína C, etc.) o proteínas de unión a fosfolípidos que contribuyan a favorecer un estado protrombótico en estos pacientes. Es probable que nos encontremos ante una nueva coagulopatía asociada a la infección por SARS-CoV2. Son necesarios nuevos estudios para poder explicar mejor este nuevo fenómeno inmunomediado.

En conclusión, es mandatorio realizar estudios sistemáticos sobre la presencia de AAF en grandes grupos de pacientes con COVID-19, para valorar la prevalencia real, así como realizar sucesivas determinaciones para conocer el comportamiento de estos anticuerpos y confirmar cuáles permanecen positivos, así como su posible relación con la aparición de complicaciones en los pacientes a medio y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020;395:497-506.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020;382:1708-20.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020;395:1033-4.
- Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*, 2020;1:e245-e53.
- Germain RN. The Cellular Determinants of Adaptive Immunity. *N Engl J Med*, 2019;381:1083-5.
- Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Front Immunol*, 2018;9:2147.
- McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*, 2020;2:e437-e45.
- Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*, 2020;191:148-50.
- Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*, 2020;5.
- Male C, Foulon D, Hoogendoorn H, Vegh P, Silverman E, David M et al. Predictive value of persistent versus transient antiphospholipid antibody subtypes for the risk of thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood*, 2005;106:4152-8.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006;4:295-306.
- Cervera R, Rodriguez-Pinto I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun*, 2018;92:1-11.
- Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Scotta A, Rolla R et al. Reliability of Lupus Anticoagulant and Anti-phosphatidylserine/prothrombin Autoantibodies in Antiphospholipid Syndrome: A Multicenter Study. *Front Immunol*, 2019;10:376.
- Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A, Bison E et al. Antiphospholipid syndrome: antibodies to Domain 1 of beta2-glycoprotein 1 correctly classify patients at risk. *J Thromb Haemost*, 2015;13:782-7.
- Morales JM, Serrano M, Martinez-Flores JA, Perez D, Castro MJ, Sanchez E et al. The Presence of Pretransplant Antiphospholipid Antibodies IgA Anti-beta-2-Glycoprotein I as a Predictor of Graft Thrombosis After Renal Transplantation. *Transplantation*, 2017;101:597-607.
- Cabrera O, Martinez-Flores JA, Perez D, Serrano M, Sevilla M, Mora S et al. IgA anti B2GPI Epidemiology in Suspected Antiphospholipid Syndrome Patients and Transplanted Patients During 16 years. *Lupus*, 2016;25:30.
- Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Cervera R. Role of Infectious Diseases in the Antiphospholipid Syndrome Including Its Catastrophic Variant). *Curr Rheumatol Rep*, 2018;20:62.
- Blank M, Asherson RA, Cervera R, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome infectious origin. *J Clin Immunol*, 2004;24:12-23.
- Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*, 2011;7:330-9.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2020;382:e38.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-

- CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 2020;46:1089-98.
22. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2020;383:288-90.
 23. Amezcua-Guerra LM, Rojas-Velasco G, Brianza-Padilla M, Vazquez-Rangel A, Marquez-Velasco R, Baranda-Tovar F et al. Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: case series study. *Ann Rheum Dis*, 2020.
 24. Zuo Y, Estes SK, Gandhi AA, Yalavarthi S, Ali RA, Shi H et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *medRxiv*, 2020.
 25. Xiao M, Zhang Y, Zhang S, Qin X, Xia P, Cao W et al. Antiphospholipid Antibodies in Critically Ill Patients With COVID-19. *Arthritis Rheumatol*, 2020.
 26. Hasan Ali O, Bomze D, Risch L, Brugger SD, Paprotny M, Weber M et al. Severe COVID-19 is associated with elevated serum IgA and antiphospholipid IgA-antibodies. *Clin Infect Dis*, 2020.
 27. Borghi MO, Beltagy A, Garrafa E, Curreli D, Cecchini G, Bodio C et al. Prevalence, specificity, and clinical association of anti-phospholipid antibodies in COVID-19 patients: are the antibodies really guilty? *medRxiv*, 2020.
 28. Siguret V, Voicu S, Neuwirth M, Delrue M, Gayat E, Stepanian A et al. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? *Thromb Res*, 2020;195:74-6.
 29. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation? *J Thromb Haemost*, 2020.
 30. Previtali G, Seghezzi M, Muioli V, Sonzogni A, Cerutti L, Marozzi R et al. The pathogenesis of thromboembolic disease in covid-19 patients: Could be a catastrophic antiphospholipid syndrome? *Thromb Res*, 2020;194:192-4.
 31. Gatto M, Perricone C, Tonello M, Bistoni O, Cattelan AM, Bursi R et al. Frequency and clinical correlates of antiphospholipid antibodies arising in patients with SARS-CoV-2 infection: findings from a multicentre study on 122 cases. *Clin Exp Rheumatol*, 2020;38:754-9.
 32. Galeano-Valle F, Oblitas CM, Ferreiro-Mazon MM, Alonso-Munoz J, Del Toro-Cervera J, di Natale M et al. Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thromb Res*, 2020;192:113-5.
 33. Goldman-Mazur S, Wypasek E, Karpinski M, Stanis A, Undas A. High detection rates of antithrombin deficiency and antiphospholipid syndrome in outpatients aged over 50years using the standardized protocol for thrombophilia screening. *Thromb Res*, 2019;176:67-73.
 34. Sene D, Piette JC, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and viral infections. *Rev Med Interne*, 2009;30:135-41.
 35. Swadzba J, Iwaniec T, Szczeklik A, Musial J. Revised classification criteria for antiphospholipid syndrome and the thrombotic risk in patients with autoimmune diseases. *J Thromb Haemost*, 2007;5:1883-9.
 36. Martinez-Flores JA, Serrano M, Alfaro J, Mora S, Paz-Artal E, Morales JM et al. Heterogeneity between diagnostic tests for IgA anti-beta2 glycoprotein I: explaining the controversy in studies of association with vascular pathology. *Anal Chem*, 2013;85:12093-8.
 37. Perez D, Martinez-Flores JA, Serrano M, Lora D, Paz-Artal E, Morales JM et al. Evaluation of three fully automated immunoassay systems for detection of IgA anti-beta 2-glycoprotein I antibodies. *Int J Lab Hematol*, 2016;38:560-8.
 38. Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, Di Mauro M, Migliaccio MG, Mottola FF et al. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2020.
 39. Gutierrez Lopez de Ocariz X, Castro Quismondo N, Vera Guerrero E, Rodriguez Rodriguez M, Ayala Diaz R, Martinez Lopez J. Thrombosis and antiphospholipid antibodies in patients with SARS-COV-2 infection COVID-19). *Int J Lab Hematol*, 2020.
 40. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gomez-Puerta JA, Ramos-Casals M et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum*, 2006;54:2568-76.

Naturaleza: Artículo de revisión.

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Enfermedad autoinmune: Síndrome antifosfolipídico

Recibido 09/03/2021

Aceptado 03/04/2021

Estado actual en los conocimientos del síndrome antifosfolipídico

Antiphospholipid syndrome

Adriana C. Testi

Jefa de Unidad de Internación y
Consulta Ambulatoria.
H.I.G.A. General José de San Martín.
Profesora Adepta Cátedra D
de Medicina Interna. Universidad
Nacional de La Plata. La Plata.
Prov. de Buenos Aires. Argentina

Resumen

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un trastorno autoinmune caracterizado por un mayor riesgo de trombosis y pérdidas de embarazos asociado con anticuerpos antifosfolipídicos (AAF)1-2, actualmente se considera la causa más frecuente de trombofilia adquirida. El cuadro clínico es muy heterogéneo e incluye manifestaciones no asociadas con lesiones trombóticas subyacentes muy características como livedo reticularis y trombocitopenia. Aproximadamente el 1 % puede desarrollar un cuadro catastrófico caracterizado por múltiples trombosis que afectan principalmente a vasos pequeños. La base del tratamiento del SAF trombótico es la anticoagulación a largo plazo con antagonistas de la vitamina K (AVK), en tanto que la combinación de aspirina (AAS) con heparina de bajo peso molecular (HBPM) es el pilar del tratamiento del SAF obstétrico. En todos los casos, deben corregirse los factores de riesgo cardiovascular modificables y prevenir las situaciones protrombóticas. La activación inmune contribuye al desarrollo de un fenotipo proinflamatorio y procoagulante que ha llevado a la utilización de fármacos inmunomoduladores. Se requieren estudios prospectivos multicéntricos y cuidadosamente diseñados para evaluar terapéuticas más específicas basadas en la patogenia que permitan optimizar el manejo de estos pacientes.

Palabras claves: anticuerpos antifosfolipídicos, trombosis, embarazo, anticoagulación, inmunoterapia.

Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disorder characterized by an increased risk of thrombosis and pregnancy loss associated with antiphospholipid antibodies, currently considered the most frequent cause of acquired thrombophilia. The clinical picture is very heterogeneous and includes manifestations not associated with underlying thrombotic lesions such as livedo reticularis and thrombocytopenia. Approximately 1% can develop a catastrophic picture characterized by multiple thrombosis that mainly affect small vessels. The basis of treatment for thrombotic APS is long-term anticoagulation with vitamin K antagonists (VKA), while the combination of aspirin with low molecular weight heparin (LMWH) is the mainstay of obstetric APS treatment. In all cases, modifiable cardiovascular risk factors should be corrected and prothrombotic situations should be prevented. Immune activation contributes to the development of a pro-inflammatory and procoagulant phenotype that has led to the use of immunomodulatory drugs. Carefully designed multicenter prospective studies are required to evaluate more specific therapies based on pathogenesis to optimize the management of these patients.

Keywords: antiphospholipid antibodies, thrombosis, pregnancy, anticoagulation, immunotherapy.

Conflicto de intereses:
La autora declara no tener
conflicto de intereses
con respecto a este trabajo.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Adriana Testi
Servicio de Reumatología.
H.I.G.A. General José de San Martín
Calle 1 y 69. La Plata.
Prov. de Buenos Aires. Argentina.
Correo: atesti@med.unlp.edu.ar



INTRODUCCIÓN

El SAF es una trombofilia autoinmune sistémica caracterizada por el desarrollo de trombosis vascular y/o morbilidad obstétrica, asociadas a la presencia confirmada AAF. Se han reconocido más de veinte AAF diferentes, algunos de los cuales pueden participar en la patogénesis; los AAF incluidos actualmente en los criterios de clasificación son el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y los anti- β 2 glicoproteína I (a β 2GPI) (1-3) (Tabla 1).

El SAF puede presentarse de forma aislada, denominándose SAF primario, puede estar asociado a otras enfermedades autoinmunes, principalmente al lupus eritematoso sistémico (LES) o, excepcionalmente, presentarse como un cuadro con múltiples eventos trombóticos en un corto período de tiempo (SAF catastrófico) (4,5) (Tabla 2).

Los mecanismos por los cuales los AAF inducen trombosis o pérdidas de embarazos no se han dilucidado por completo, aunque se sabe que estos anticuerpos son capaces de interferir en distintos niveles de la hemostasia. En los últimos años, se ha relacionado a la activación del complemento con complicaciones trombóticas y obstétricas del SAF (6,7).

Algunos pacientes desarrollan eventos clínicos recurrentes aún con un tratamiento adecuado, lo que refleja la necesidad de terapéuticas más específicas basadas en la patogenia. El futuro parece ser muy prometedor con la identificación de múltiples objetivos, muchos de los cuales se están investigando actualmente y requieren de ensayos multicéntricos prospectivos cuidadosamente diseñados (8).

En esta revisión, se discutirán especialmente aspectos recientes vinculados con la patogenia y tratamiento el SAF.

Tabla 1. Criterios revisados de clasificación del síndrome antifosfolípido

Criterios Clínicos

Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido del organismo, confirmado por pruebas de imagen apropiadas y/o análisis histopatológico (debiendo estar presente la trombosis sin evidencia de inflamación de pequeño vaso)

Morbilidad durante el embarazo

Una o más muertes de un feto morfológicamente normal de al menos 10 semanas de gestación, con morfología normal del feto documentada mediante ecografía o examen directo del feto

Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a: 1) eclampsia o preeclampsia grave, o 2) características reconocibles de insuficiencia placentaria.

Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación, habiendo descartado anomalías anatómicas y hormonales de la madre y anomalías tanto maternas como paternas

Criterios de laboratorio

Se deben obtener resultados positivos en suero o plasma en dos o más ocasiones separadas al menos 12 semanas:

Anticoagulante lúpico (AL) determinado de acuerdo con las recomendaciones de la International Society of Thrombosis and Hemostasis

Anticuerpos anticardiolipina (aCL) tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (> 40 GPL o MPL o > percentil 99)

Anticuerpos anti- β 2glicoproteína I (a β 2GPI) tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (> percentil 99)

SAF definido

Presencia de al menos un criterio clínico y uno de laboratorio. La prueba de laboratorio debe ser positiva en dos o más ocasiones separadas 12 semanas

Tabla 2. Criterios preliminares para la clasificación del síndrome antifosfolípido catastrófico

Criterios diagnósticos

1. Evidencia de la afectación de tres o más órganos, sistemas o tejidos
2. Desarrollo de las manifestaciones de forma simultánea o en menos de una semana
3. Confirmación histopatológica de la oclusión de pequeño vaso en al menos un órgano o tejido
4. Confirmación de la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos (anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina y/o anti- β 2glicoproteína I)

SAF catastrófico definido

Los cuatros criterios

SAF catastrófico probable

☞ Los cuatros criterios, pero solo dos áreas afectadas

☞ Los cuatro criterios, en ausencia de confirmación analítica

☞ Criterios 1, 2 y 4.

☞ Criterios 1, 3 y 4 y el desarrollo de un tercer episodio entre una semana y un mes después de su presentación, a pesar de anticoagulación; pero menos de un mes, a pesar de la anticoagulación.

MECANISMOS PATOGENICOS

El SAF es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la presencia de una familia heterogénea de autoanticuerpos específicos denominados AAF que se unen a proteínas fijadoras de fosfolípidos. Dentro de este grupo, los $\alpha\beta$ 2GPI son los anticuerpos patogénicos primarios⁶, aunque también se han descrito AAF dirigidos contra otros antígenos como protrombina y fosfatidilserina, componentes del sistema de la proteína C, anexina A5, inhibidor del factor titular, proteínas del sistema fibrinolítico y de la cascada de la coagulación entre otros. Aunque la β 2GPI es el antígeno principal, su inhibición no tiene efectos tromboticos directos como lo demuestra la falta de un fenotipo trombotico en individuos con deficiencia de β 2GPI. Los AAF pueden interferir con casi todas las reacciones hemostáticas y endoteliales conocidas por lo que se describen mecanismos patogénicos múltiples entre los que se encuentran la inhibición de anticoagulantes naturales y del sistema fibrinolítico, la activación de las células vasculares incluyendo células endoteliales, plaquetas y monocitos, efectos procoagulantes de vesículas extracelulares, trampas extracelulares de neutrófilos (NET), alteración del efecto anticoagulante de la anexina A5 en las superficies celulares y la activación del sistema de complemento (9,10). Dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, es probable que intervenga más de un proceso fisiopatológico: en los pacientes con hemorragia alveolar difusa, por ejemplo, la capilaritis pulmonar y no la trombosis pareciera ser el mecanismo patogénico predominante y los AAF podrían inducir el desarrollo de una vasculitis asociada a la activación de moléculas de adhesión de las células endoteliales con posterior reclutamiento y migración de neutrófilos hacia los septos alveolares, destrucción del tejido y hemorragia. Los mecanismos por los cuales se inducen trombosis y morbilidad obstétrica no se comprenden completamente (11-12).

Las investigaciones de los últimos años señalan un papel crítico del complemento en la trombosis (13,14) y en las complicaciones obstétricas (15,16) mediadas por AAF. El complemento está constituido por un sistema de enzimas y proteínas reguladoras del sistema inmunológico innato que juega un papel clave en la respuesta inflamatoria a estímulos patógenos; las vías del complemento y de la coagulación están estrechamente relacionadas, el complemento puede activarse en pacientes con AAF y funcionar como un cofactor en la patogenia (7). Se han demostrado niveles elevados de productos de activación del complemento en sueros de pacientes con AAF, aunque la asociación con los eventos clínicos sigue sin aclararse. La activación del complemento por AAF puede producir un desequilibrio de los factores angiogénicos necesarios para el desarrollo de embarazos normales y generar C5a que induce la actividad procoagulante dependiente del factor tisular de los neutrófilos. La β 2GPI tiene efectos reguladores del complemento *in vitro* y se ha demostrado que los AAF no pueden inducir pérdidas fetales o trombosis en ratones deficientes de componentes específicos del complemento (C3, C5, C6) o en presencia de

un inhibidor de C5 (16,17). El eculizumab, un inhibidor del complemento terminal, se ha utilizado con éxito para tratar el SAF catastrófico y prevenir la microangiopatía trombotica relacionada. Sin embargo, los mecanismos de activación del complemento en el SAF, su papel en la patogénesis de las complicaciones en humanos y la inhibición potencial de sus componentes como diana terapéutica requieren de más estudios (7).

El conocimiento de nuevos mecanismos patogénicos podría identificar nuevos objetivos terapéuticos y, por lo tanto, mejorar el manejo y la evolución de estos pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico clásico se caracteriza por trombosis venosa, arterial o de vasos pequeños y pérdidas fetales en asociación con la presencia de AAF.

La trombosis venosa profunda de miembros inferiores (TVP) con o sin embolia pulmonar es la forma más frecuente de trombosis venosa en el SAF, mientras que el accidente cerebrovascular (ACV) constituye el principal evento trombotico arterial. Las pérdidas de embarazo tempranas recurrentes, la pérdida fetal tardía, los nacimientos prematuros y la preeclampsia son las complicaciones obstétricas más características (18).

Trombocitopenia, lívido reticularis, enfermedad valvular cardíaca (disfunción, engrosamiento y vegetaciones tromboticas asépticas) y nefropatía constituyen otras manifestaciones clínicas. Menos comúnmente, se ha descrito anemia hemolítica, arteriopatía trombotica de miembros inferiores o necrosis ósea avascular (6).

Otras manifestaciones, no directamente asociadas con lesiones tromboticas subyacentes incluyen disfunción cognitiva, migraña, corea, lesiones desmielinizantes, mielitis transversa, el síndrome de distress respiratorio del adulto y hemorragia alveolar difusa asociada a SAF⁶.

Un pequeño número de pacientes (<1 %) padece una variante potencialmente mortal que caracteriza por trombosis múltiple de vasos pequeños que puede desencadenar en una insuficiencia multiorgánica. Este cuadro se desarrolla durante un período corto de tiempo, con evidencia histopatológica de microtrombosis asociada a la presencia de AAF⁴.

TRATAMIENTO

Nuestro conocimiento sobre el SAF ha mejorado enormemente en las últimas décadas, sin embargo, el pilar del tratamiento continúa siendo la anticoagulación y no se han aprobado aún, tratamientos más específicos basados en la patogenia. Se están investigando, nuevos objetivos terapéuticos con el fin de abordar las necesidades insatisfechas de

una terapia mejor, más segura e idealmente dirigida. Entre estos se incluyen bloqueo de las células B, anticoagulantes de nueva generación, inhibidores de la activación del sistema del complemento.

TROMBOPROFILAXIS PRIMARIA

Se debate si el tratamiento profiláctico es necesario en todos los sujetos con AAF persistentemente positivos si no tienen antecedentes de trombosis. Los AAF son frecuentes en la población general pero no todos los individuos presentan el mismo riesgo. A pesar de las controversias, los expertos coinciden en la necesidad de estratificar el riesgo de trombosis, en corregir los factores de riesgo cardiovascular y en realizar profilaxis con HBPM y/o AAS en todos sujetos portadores de AAF en situaciones de alto riesgo trombótico como inmovilización prolongada, cirugía, embarazo, puerperio, estimulación ovárica, etc. (3,8).

Los factores que han demostrado ser útiles en la estratificación del riesgo de trombosis se muestran en la tabla 3 y han permitido el diseño de escalas para la valoración del riesgo. Otomo y col. demostraron que los altos títulos de aCL IgG, anti-β2GPI y aPS/PT se relacionan estrechamente con las manifestaciones clínicas del SAF (19). El *score* GAPSS que combina el perfil de anticuerpos con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales ha sido validado como una herramienta eficaz para identificar a los pacientes según su riesgo trombótico (20-21); existe un modelo ajustado del *score* GAPSS (aGAPSS) que resulta más sencillo en la prác-

Tabla 3. Factores de riesgo clínicos y serológicos para el desarrollo de manifestaciones clínicas en pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos

Clínicos

☞ Factores de riesgo cardiovascular clásicos

- ☞ Tabaquismo
- ☞ HTA
- ☞ Dislipemia

☞ Enfermedad autoinmune asociada

- ☞ LES

☞ Manifestaciones asociadas al SAF

- ☞ Trombocitopenia

Serológicos

☞ Perfil de alto riesgo

- ☞ AL positivo
- ☞ Triple positividad (AL + aCL + aβ2GPI)
- ☞ aCL positivo de forma persistente a título medio-alto

☞ Perfil de bajo riesgo

- ☞ aCL o aβ2GPI positivo de forma intermitente a títulos medio-bajo

aβ2GPI: anti-β2glicoproteína I. aCL: anticuerpos anticardiolipina. AL: anticoagulante lúpico. HTA: hipertensión arterial. LES: lupus eritematoso sistémico.

tica clínica porque excluye la determinación del anticuerpo aPS/PT. En Argentina hemos validado esta escala en una cohorte multicéntrica de pacientes con LES, demostrando que un punto de corte ≥ 4 se asoció con mayor riesgo de trombosis y de complicaciones en el embarazo (22).

En los pacientes con una enfermedad autoinmune sistémica subyacente, principalmente LES con AAF en títulos medios-altos se puede considerar la tromboprolifaxis primaria con AAS y con hidroxicloroquina (HCQ 200–400 mg/día). Esta recomendación se basa en estudios que han demostrado un papel protector de la HCQ contra eventos trombóticos en estos pacientes. En estos casos, los agentes antiplaquetarios ofrecerían una protección adicional y deben ser considerados de manera individual, aunque la evidencia que apoya su uso es anecdótica (23).

En sujetos sin enfermedad autoinmune subyacente, la decisión con respecto a la tromboprolifaxis con AAS debe basarse en el perfil de anticuerpos y se recomienda para aquellos con un perfil de alto riesgo (AL y/o triple positividad con títulos medios-altos) (24-27), mientras que, en los portadores de un perfil de bajo riesgo, las dosis profilácticas de AAS en forma continua no estarían justificadas. Un metaanálisis de estudios observacionales mostró un efecto protector de la AAS en portadores asintomáticos de AAF y en pacientes con LES para la trombosis arterial pero no para la trombosis venosa. El ensayo clínico de Erkan no demostró evidencia favorable para la profilaxis primaria con ASS a dosis bajas, sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela por las numerosas limitaciones de este estudio (3).

De las diversas manifestaciones clínicas no incluidas en los criterios de clasificación, la trombocitopenia es la única que ha demostrado relacionarse con mayor riesgo de trombosis, por lo cual algunos autores recomiendan profilaxis con ASS a bajas dosis en estos casos.

Debido a sus efectos protrombóticos, los anticonceptivos orales que contienen estrógenos o la terapia de reemplazo con estrógenos deben evitarse en mujeres portadoras de AAF (28).

No existe ningún estudio bien diseñado que evalúe la eficacia de la anticoagulación en portadores de AAF sin antecedentes de trombosis. El ALIWAPAS fue un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado realizado en pacientes con LES y/o SAF obstétrico, en los que se evaluó la eficacia y seguridad de AAS vs. AAS más anticoagulación con warfarina de baja intensidad (RIN de 1,5) para la profilaxis primaria de fenómenos trombóticos (29). A pesar de sus limitaciones, el estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en el número de eventos entre ambos grupos. Sin embargo, se detectaron más episodios de sangrado en el grupo que recibió warfarina, aunque debe considerarse que el tratamiento con AAS sola también se asocia con un mayor riesgo de episodios hemorrágicos (30).

La evidencia para profilaxis de complicaciones obstétricas en mujeres portadoras de AAF es todavía más confusa. El tratamiento con HBPM asociado a AAS es eficaz en la prevención de pérdidas de embarazos tempranos, sin embargo, dicha combinación no ha mostrado eficacia en la prevención de complicaciones tardías. Las pacientes con SAF obstétrico tienen mayor riesgo de desarrollar trombosis en el futuro y los factores que se han asociado a un desenlace obstétrico desfavorable incluyen triple positividad de AAF, presencia concomitante de otros factores de riesgo, principalmente cardiovasculares y presencia de manifestaciones clínicas de SAF y/o LES-like (8).

TROMBOPROFILAXIS SECUNDARIA

El primer episodio de una trombosis venosa se debe tratar con heparina no fraccionada o HBPM durante al menos 5 días, seguido de AVK. La duración y la intensidad de la anticoagulación son aspectos esenciales, sin embargo, la evidencia científica es escasa o de baja calidad dejando abiertos muchos interrogantes respecto a estas cuestiones (8).

La anticoagulación se debe mantener a largo plazo o de forma indefinida para evitar recurrencias (31) ya que la tasa de éstas es alta y se asocia con mayor mortalidad que las complicaciones hemorrágicas provocadas por la anticoagulación. Se podría considerar una reducción de la duración del tratamiento con AVK en pacientes con factores protrombóticos claramente provocadores (cirugía, inmovilización) en el momento de la trombosis y con un perfil de anticuerpos de bajo riesgo.

Los expertos recomiendan que la anticoagulación para la primera trombosis venosa se realice con una intensidad estándar (RIN 2-3) y que solo en eventos recurrentes se utilice una dosis suficiente para mantener un RIN \geq 3. Dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) no encontraron diferencias significativas en términos de eficacia o de seguridad al comparar un régimen de anticoagulación de alta intensidad (RIN 3-4) con un régimen de intensidad estándar (RIN 2-3) (32,33).

El AVK más utilizado en nuestro país es el acenocumarol. Aunque la mayoría de las publicaciones hacen referencia a la warfarina, se podrían extrapolar los resultados ya que ambos tienen el mismo mecanismo de acción con diferente farmacocinética.

El manejo de los eventos arteriales es más controvertido y se discute si se debe utilizar antiagregación, anticoagulación o ambas. El estudio APASS (Antiphospholip Antibodies and Stroke Study) no mostró diferencias significativas entre el uso de AAS y warfarina y concluyó que los pacientes con ACV y AAF se deben tratar como la población general con AAS a bajas dosis (34); sin embargo, estudios retrospectivos encontraron que un enfoque más agresivo con anticoagulación intensa con AVK es más efectivo que el

régimen estándar a pesar del mayor riesgo de hemorragia (35,36). Como el riesgo de recurrencia y/o mortalidad de las trombosis arteriales es mayor que las complicaciones por sangrado, los expertos recomiendan la anticoagulación estándar asociada a antiagregantes o anticoagulación de alta intensidad para las recurrencias o en pacientes con factores de riesgo (3).

Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD): (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán) han demostrado eficacia en el tratamiento de la tromboembolia venosa en la población general con eficacia similar a la warfarina y beneficios adicionales como no requerir monitorización, tener menos interacciones con otros fármacos y/o alimentos y mayor seguridad en cuanto al riesgo de hemorragias. Sin embargo, los AVK continúan siendo la estrategia terapéutica de elección en pacientes con SAF trombótico debido a que los resultados de los estudios con los ACOD son poco concluyentes (3,8). Un ECA sobre rivaroxabán vs. warfarina en pacientes con SAF se interrumpió prematuramente debido a un exceso de acontecimientos tromboembólicos (principalmente arteriales) en la rama de rivaroxabán (37). Con el nivel actual de evidencia, los ACOD no se recomiendan en pacientes con eventos arteriales y triple positividad (38,39); podrían ser una alternativa en pacientes con trombosis venosa y perfil de AAF de bajo riesgo, alérgicos a los dicumarínicos o con dificultad para mantener el rango adecuado de anticoagulación (38-40). Se están realizando diversos ensayos clínicos fase II/III para investigar la eficacia y seguridad de estos agentes en pacientes con SAF.

TROMBOSIS RECURRENTE: ENFOQUES ALTERNATIVOS

A pesar de la estrategia de tratamiento adecuada, los pacientes con SAF pueden experimentar recurrencias trombóticas. En este caso representa una opción útil y atractiva agregar otros fármacos a la terapia habitual (41,42), después de evaluar la intensidad de anticoagulación, la adherencia al tratamiento, el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y la prevención de situaciones protrombóticas.

Hidroxicloroquina

Mostró su eficacia en trombopprofilaxis primaria y secundaria, tanto en pacientes con SAF primario como asociado a LES con excelente perfil de seguridad (43-46). Distintos estudios han mostrado su capacidad de reducir el título de AAF, la incidencia de trombosis arterial y el riesgo de recurrencias trombóticas venosas asociada a la anticoagulación estándar.

Estatinas

Poseen propiedades que pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de los pacientes con trombosis. La fluvastatina demostró en un estudio, capacidad para reducir biomarcadores proinflamatorios y protrombóticos relacionados a la presencia de AAF (3).

Heparinas de bajo peso molecular

Representan una alternativa a los AVK, considerando su excelente biodisponibilidad y perfil de seguridad aceptable (36,47). La administración subcutánea supone un desafío para el cumplimiento, y los efectos adversos como la trombocitopenia inducida y la osteoporosis constituyen una limitación para esta alternativa. La recomendación de su uso en pacientes con SAF trombótico refractario se basan en estudios con un número limitado de pacientes.

Antiagregantes

La combinación de AAS con AVK o la doble antiagregación puede ser más eficaz que la monoterapia en SAF trombótico refractario.

Rituximab

Los datos sobre la prevención trombótica y la disminución del título de AAF inducida por RTX son extremadamente heterogéneos y, por lo tanto, no concluyentes. Las recomendaciones sustentan su uso en SAF refractario, particularmente en pacientes con manifestaciones hematológicas, cutáneas, deterioro cognitivo y/o afectación renal con cuadros microtrombóticos o microangiopáticos (48).

Inmunoglobulinas intravenosas

Tienen efecto inmunomodulador, antiinflamatorio y han demostrado inhibir la producción de AAF. Estudios pequeños mostraron ausencia de recurrencias trombóticas después de su uso, pudiendo representar un enfoque de tratamiento para pacientes con SAF trombótico refractario (49). A pesar del buen perfil de seguridad, se han reportado eventos secundarios severos, como trombosis y su uso en SAF es todavía un tema de debate (50).

TROMBOSIS RECURRENTE: NUEVAS PERSPECTIVAS

La desregulación inmunitaria en pacientes con SAF contribuye al desarrollo de un fenotipo proinflamatorio y procoagulante que ha cambiado progresivamente el paradigma del tratamiento hacia la utilización de fármacos inmunomoduladores:

Belimumab

Aprobado para pacientes con LES activo, se sabe poco de su utilidad en las trombosis del SAF. Puede inducir negativización de AAF y se ha asociado con mejoría de manifestaciones "extracriterio" (hemorragia alveolar difusa y ulceración cutánea) permitiendo la reducción de esteroides (51,52). Podría tener un papel en pacientes con AAF positivos, perfil de riesgo trombótico alto y manifestaciones no trombóticas.

Ecuzimab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une a C5, bloqueando la formación del complejo terminal C5b-9 del sistema de

complemento. Puede ser útil en pacientes con SAF, especialmente con hipocomplementemia, SAF severo y refractario o SAF catastrófico con microangiopatía trombótica (MAT) sin respuesta a la terapia triple (anticoagulante, esteroides y plasmaféresis o IVIG). Ecuzimab mejoró el recuento de plaquetas y las alteraciones hematológicas de la MAT refractaria al tratamiento estándar que se asocia a LES/SAF. Puede ser una alternativa en formas graves asociadas al embarazo ya que atraviesa mínimamente la placenta sin afectar al feto (8,53,54). Los pacientes se deben vacunar contra *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.

Sirolimus

Los AAF son capaces de regular positivamente la vía de la rapamicina (mTOR) y su activación induce la expresión de TNF y citocinas proinflamatorias, como la IL-8, que contribuyen a la vasculopatía del SAF (55). Sirolimus tiene la capacidad de inhibir esta vía específica y ha mostrado utilidad en la prevención del rechazo del aloinjerto renal en pacientes con AAF, en casos microangiopatía miocárdica asociada a SAF y en la prevención de activación y agregación plaquetaria, que es uno de los mecanismos subyacentes de la trombocitopenia (8).

Bortezomib

Se limita a experiencias anecdóticas para el tratamiento de casos complejos de SAF (8).

TRATAMIENTO DE LA MORBILIDAD RECURRENTE DEL EMBARAZO Y SAF OBSTÉTRICO REFRACTARIO

La morbilidad recurrente del embarazo representa una de las principales características clínicas del SAF, un importante problema de salud reproductiva y un desafío incluso para médicos expertos. La prevalencia de SAF obstétrico varía ampliamente entre diferentes estudios (5% al 20%). Durante las últimas décadas, los resultados han mejorado debido a la combinación de manejo multidisciplinario, del tratamiento farmacológico y del asesoramiento preconcepcional (8,54).

La terapia estándar en pacientes con SAF obstétrico definido se basa en AAS a dosis bajas y HBPM en dosis profilácticas, independientemente de la presencia o no de una enfermedad autoinmune concomitante como LES. Los AVK deben evitarse especialmente durante el primer trimestre de gestación debido a su teratogenicidad (8).

La aspirina debe iniciarse antes de la concepción y detenerse 4 semanas antes del parto, mientras que la HBPM (enoxaparina SC 40 mg/d) o la heparina no fraccionada (HNF), se inician con una prueba de embarazo positiva y se continúan durante 3-6 semanas durante el puerperio. La duración de la anticoagulación depende de la presencia de factores de riesgo adicionales.

La HBPM y la HNF tienen una eficacia comparable, pero en la en práctica clínica se prefiere la HBPM ya que la osteopenia parece estar más asociada con el uso de HNF.

Los pacientes con antecedentes de morbilidad del embarazo pero que no cumplen los criterios de clasificación de SAF obstétrico se pueden tratar con AAS sola o en combinación con HBPM según el perfil de riesgo individual. En este contexto, la decisión del tratamiento se basa en la opinión de expertos, ya que la evidencia disponible proviene de estudios pequeños.

A pesar del estricto seguimiento y del uso de AAS combinada con heparina, una proporción de mujeres (alrededor del 30 %) experimentan complicaciones recurrentes y abortos espontáneos. Por tanto, se han propuesto varios fármacos en combinación con los agentes anticoagulantes y antiplaquetarios para potenciar la eficacia del tratamiento. El uso de heparina en dosis terapéuticas (enoxaparina SC 1 mg/kg cada 12 horas) en combinación con AAS no se encuentra respaldado con evidencia científica y se limita a pacientes con SAF trombótico. En este contexto, el cambio de AVK a HBPM debe lo más precozmente posible.

Los corticoides a dosis altas son útiles en reducir la inflamación y la activación del complemento, pero deben evitarse en SAF obstétrico refractario ya que se relacionan con un mayor riesgo de parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación) y morbilidad materna (HTA, diabetes mellitus gestacional y cataratas). Algunos autores sugieren la utilización de bajas dosis (prednisolona 10 mg/día) asociado a la terapia estándar durante el primer trimestre de gestación en pacientes con pérdidas fetales refractarias (56). Otros enfoques alternativos incluyen la adición de estatinas y

de HCQ ya que una cantidad creciente de datos respaldan la utilidad y el perfil de seguridad de esta última (57); ambos enfoques, aunque prometedores, requieren una mayor validación clínica. Se ha propuesto también el uso de escalas de valoración de riesgo como el *score* GAPSS como herramienta para guiar las opciones terapéuticas (58).

CONCLUSIONES

El síndrome antifosfolípídico es una enfermedad autoinmune cuyo tratamiento permaneció confinado a los distintos esquemas de anticoagulación y sin poder asimilar los progresos que se fueron realizando en la comprensión de sus mecanismos patogénicos. Dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, así como las variaciones en el tipo y título de anticuerpos, la asociación con otras enfermedades autoinmunes y/o la presencia de otros factores de riesgo vascular, la elección de la terapia debe ser individualizada, con un análisis detallado las distintas posibilidades terapéuticas en la cual, la toma de decisiones compartida con el paciente es clave.

Es de esperar que las opciones actuales de tratamiento sean paulatinamente desplazadas por terapias dirigidas o inmunomoduladoras en la medida en que los mecanismos subyacentes a la enfermedad se conozcan con mayor profundidad y esto posibilite el hallazgo de blancos terapéuticos más específicos.

Agradecimientos

Dr. Luis M Reggiani por su colaboración en la redacción de este manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295–306
2. Hughes GR. The antiphospholipid syndrome: Ten years on. *Lancet.* 1993; 342:341–4
3. Cáliz R, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte I: Diagnóstico, evaluación y tratamiento. *Reumatología Clínica*, 2020; 16 (2): 71-86.
4. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12:530–4.
5. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 2011 Feb;20(2):165–73.
6. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, 2008;10:230.
7. Chaturvedi S, Brodsky RA and McCrae KR (2019) Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Front. Immunol.* 10:449. doi: 10.3389/fimmu.2019.00449
8. R. Massimo, C. Irene, R. Elena, et al., Treatment of antiphospholipid syndrome, *Clinical Immunology* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108597>
9. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, Tincani A, Balestrieri G: Antiphospholipid antibodies and the endothelium. *Rheum Dis Clin North Am* 2001, 27:587-602.
10. Pierangeli SS, Colden-Stanfield M, Liu X, Barker JH, Anderson GL, Harris EN: Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo. *Circulation* 1999, 99:1997-2002.
11. Deane KD, West SG: Antiphospholipid antibodies as a cause of pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage: a case series and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2005,35:154-165
12. Salmon JE, de Groot PG: Pathogenic role of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2008;17:405-411.
13. Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum.* (2005) 52:2120–24. doi: 10.1002/art.21157.
14. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood.* (2005) 106:2340–6. doi: 10.1182/blood-2005-03-1319.
15. Girardi G, Berman J, Redecha P, Spruce L, Thurman JM, Kraus D, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* (2003) 112:1644–54. doi: 10.1172/JCI200318817.
16. Tedesco F, Borghi MO, Gerosa M, Chighizola CB, Macor P, Lonati PA, et al. Pathogenic role of complement in antiphospholipid syndrome and therapeutic implications. *Front Immunol.* (2018) 9:1388. doi: 10.3389/fimmu.2018.01388.
17. Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med.* (2002) 195:211–20. doi: 10.1084/jem.200116116.
18. Cervera R: Lessons from the 'Euro-Phospholipid' project. *Autoimmun Rev* 2008;7:174-178.
19. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):504-12.
20. Sciascia S, Radin M, Sanna G, Cecchi I, Roccatello D, Bertolaccini ML. Clinical utility of the global anti-phospholipid syndrome score for risk stratification: a pooled analysis. *Rheumatology (Oxford) [Internet]*. 2018 [cited 2019 Oct 16];57(4):661–5.
21. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology.* 2013 Aug;52(8):1397–403.
22. García L, Velloso MS, Martire MV, Savy F, Arizpe F, et al. Validation of the adjusted global antiphospholipid syndrome score in systemic lupus erythematosus patients in Argentina. *Lupus*, 2020, vol. 29, no 14, p. 1866-1872.
23. Wahl DG, Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies: do the benefits outweigh the risks? A decision analysis. *Arch Intern Med.* 2000 Jul;160(13):2042–8.
24. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1992 Dec;117(12):997–1002.
25. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012 May;366(21):1959–67.
26. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: A multicenter prospective study. *Blood.* 2011;118(17):4714–8.
27. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum.* 2007 Jul;56(7):2382–91.
28. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2009 Jan;61(1):29–36.
29. Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT, Tektonidou MG, Aguirre A, Mico L, et al. Lowdose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). *Rheumatology (Oxford).* 2014 Feb;53(2):275–84.
30. Lanás A, Polo-Tomás M, Casado-Arroyo R. The aspirin cardiovascular / gastrointestinal risk calculator - A tool to aid clinicians in practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(7):738–48.
31. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Apr;332(15):993–7.
32. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A Comparison of Two Intensities of Warfarin for the Prevention of Recurrent Thrombosis in Patients with the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *N Engl J Med.* 2003 Sep;349(12):1133–8.
33. Finazzi G, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, Baudo F, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost.* 2005 May;3(5):848–53.
34. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JLP, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid Antibodies and Subsequent Thrombo-occlusive Events in Patients With Ischemic Stroke. *JAMA.* 2004 Feb;291(5):576.
35. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, Escudero A, Cuadrado MJ, Hughes GRV. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: Analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med.* 2002 May;162(10):1164-9.
36. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. Vol. 57, *Arthritis Care and Research* 2007. p. 1487–95.
37. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018 Sep;132(13):1365–71.

38. Zuily S, Cohen H, Isenberg D, Woller S. C, Crowther M, Dufrost V, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18(9), 2126-2137.
39. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the rheumatic diseases*, 2019, vol. 78, no 10, p. 1296-1304.
40. Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr; 366(14):1287-97.
41. Dobrowolski C, Erkan D. Treatment of antiphospholipid syndrome beyond anticoagulation. *Clin Immunol [Internet]*. 2019; 206:53-62.
42. Cohen H; Isenberg DA. How I treat anticoagulant-refractory thrombotic antiphospholipid syndrome. *Blood*, 2021, vol. 137, no 3, p. 299-309.
43. Ramos-Casals M, Bove A, Soria N, Muñoz S, Testi A, Plaza J, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: Influence on outcomes and survival. *Lupus*. 2008;17(4):281-8.
44. Rand JH, Wu X-X, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug *Blood*. 2010 Mar;115(11):2292-9.
45. Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Nigel Harris E. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation*. 1997;
46. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(01):20-8.
47. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. In: *Lupus*. 2011. p. 206-18.
48. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014 Jun;13(6):685-96.
49. Hsiao GR, Wolf RE, Kimpel DL. Intravenous immunoglobulin to prevent recurrent thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2001 Oct;7(5):336-9.
50. Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmunity Reviews*. 2016.
51. Sciascia S, Rubini E, Radin M, Cecchi I, Rossi D, Roccatello D. Anticardiolipin and anti-beta 2 glycoprotein-I antibodies disappearance in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome while on belimumab. *Ann Rheum Dis*. 2018 Nov;77(11):1694-5.
52. Yazici A, Yazirli B, Erkan D. Belimumab in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2017;26(10):1123-4.
53. Kello N, Khoury L El, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):74-83.
54. Gerardi MC, Fernandes MA, Tincani A, Andreoli L. Obstetric Anti-phospholipid Syndrome: State of the Art. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(10).
55. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël LH, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(4):303-12.
56. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester lowdose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody - related pregnancy loss. *Blood*. 2011 Jun;117(25):6948-51.
57. Sciascia S, Branch DW, Levy RA, Middeldorp S, Pavord S, Roccatello D, et al. The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies: Evidence and clinical judgment. *Thromb Haemost*. 2016;115(2):285-90.
58. Radin M, Cecchi I, Schreiber K, Rubini E, Roccatello D, Cuadrado MJ, et al. Pregnancy success rate and response to heparins and/or aspirin differ in women with antiphospholipid antibodies according to their Global Antiphospholipid Syndrome Score. *Semin Arthritis Rheum [Internet]*. 2020;50(3):553-6.

Naturaleza: Artículo de revisión.

Área: Inmunooftalmología

Enfermedad autoinmune: Uveítis

Recibido 22/02/2021

Aceptado 24/03/2021

Uveítis: una enfermedad con importancia reumatológica

Uveitis: an important rheumatic disease

Ignacio J. Gandino^{1,2}, Ramiro A. Gómez^{3,4}, Sebastián A. Muñoz⁵

Resumen

La uveítis es la inflamación de la úvea, que involucra el iris, el cuerpo ciliar, el cuerpo vítreo y la coroides. Es causada por múltiples entidades y su importancia radica en que pueden terminar en la ceguera, afectando principalmente a población joven, lo que produce un gran impacto socioeconómico. Las uveítis inflamatorias son enfermedades poco frecuentes en la práctica reumatológica, sin embargo existe una necesidad creciente por parte del oftalmólogo de recurrir al reumatólogo para su abordaje diagnóstico y terapéutico. Esta revisión propone una mirada general de las uveítis para los reumatólogos e inmunólogos no dedicados a estas enfermedades, con la intención de despertar el interés por las mismas, destacando la importancia del abordaje multidisciplinario

Palabras claves: uveítis, Behçet, sarcoidosis, Vogt-Koyanagi-Harada, espondiloartritis, artritis idiopática juvenil.

Abstract

Uveitis is inflammation of the uvea, which involves the iris, ciliary body, the vitreous body, and the choroid. It is caused by multiple entities that can lead to blindness. The young population is the most commonly affected, developing an important socioeconomic impact. Inflammatory uveitis are rare diseases in rheumatology practice. However there is increasing need on the part of the ophthalmologist to work along with the rheumatologist with the aim to achieve an optimal diagnostic and therapeutic approach. This review proposes an overview of uveitis, for rheumatologists and immunologists who are not familiar with these diseases, and has the intention of awakening interest in them, highlighting the importance of a multidisciplinary approach between ophthalmologists and clinical disciplines such as rheumatology, immunology or internal medicine.

Keywords: uveitis, Behçet, sarcoidosis, Vogt-Koyanagi-Harada, spondyloarthritis, juvenile idiopathic arthritis.

¹Sección Reumatología.
Hospital Italiano de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina.

²División Clínica Médica.
H. G. A. Juan Antonio Fernández.
Buenos Aires, Argentina.

³Servicio de Reumatología. Hospital de
Clínicas José de San Martín,
Universidad de Buenos Aires,
Buenos Aires, Argentina.

⁴Servicio de Reumatología.
Hospital Nacional "Alejandro Posadas",
Buenos Aires, Argentina.

⁵Consultorio de Enfermedades
Autoinmunes (CEA). CABA.
Medical Science Liaison (MSL). Abbvie.

Conflicto de intereses financieros, de
consultoría externa
y/o relación institucional.
Ignacio J. Gandino y Ramiro A. Gómez
ninguno declarado.
Sebastián A. Muñoz. MSL Abbvie.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Ignacio Javier Gandino
Perón 4190.

C1199ABB Buenos Aires. Argentina
Correo:
ignacio.gandino@hospitalitaliano.org.ar



INTRODUCCIÓN

La uveítis es la inflamación de la úvea, que involucra el compromiso de distintas estructuras internas del ojo, como el iris, el cuerpo ciliar, el cuerpo vítreo y la coroides, generando así un grupo muy heterogéneo de fenotipos causados por múltiples entidades. En muchas ocasiones la etiología es difícil de establecer, denominándose estas como idiopáticas o indiferenciadas. Estudios de series de casos identificaron las causas en el 56-72 % de los pacientes y existen unas 60 entidades informadas que se describen en cinco grupos: infecciosas, inflamatorias, pseudouveitis o síndrome de enmascaramiento (traumáticas o tumorales), entidades exclusivamente oftalmológicas y las producidas por drogas (1). Su importancia radica en que generan morbilidad ocular, oscilando entre el 5-10 % de las causas de discapacidad visual en todo el mundo, afectando principalmente a población joven, lo que produce un gran impacto socioeconómico (2,3). En este apartado profundizaremos en las no infecciosas, fundamentalmente en las de origen inflamatorio.

Con respecto a su fisiopatología esta poco dilucidada y lo que sabemos actualmente surge de modelos animales y de la especulación clínica. Es bien conocido que predomina una respuesta Th1 mediada por linfocitos T CD4, linfocitos T CD8 y macrófagos que liberan interferón gamma (INFg), interleuquina (IL) 6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) (4). Otra respuesta descrita es la Th17, con liberación de IL-17,

observándose que las proporciones de estas subpoblaciones linfocitarias son cambiantes en el tiempo (4,5).

Existen múltiples formas de clasificar a las uveítis, pero la propuesta por la nomenclatura SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) es la más usada en la práctica diaria y también es la consensuada con respecto a su abordaje diagnóstico y terapéutico (6). Esta comprende una clasificación anatómica en formas anteriores (iris y parte anterior del cuerpo ciliar), intermedias (pars plana o parte posterior del cuerpo ciliar y la hialoides), posterior (coroides y retina) y panuveitis (compromiso generalizado de la úvea). En la tabla 1 se resume lo descrito con sus potenciales causas inflamatorias. También se las clasifica según su forma de inicio (súbita o insidiosa), duración (limitada o persistente si dura más o menos de tres meses) y según su curso clínico (aguda, crónica o recurrente). Las formas agudas se caracterizan por un inicio súbito y por ser limitadas. Las recurrentes por episodios repetidos con periodos de inactividad igual o mayores a tres meses sin tratamiento, y por último las crónicas por extenderse más allá de los tres meses y tener recaídas antes de los tres meses (6,7).

Si bien la frecuencia de cada tipo anatómico de uveítis depende del escenario clínico donde se estudie, el compromiso del segmento anterior es el más frecuente (50-60 %), siguiéndole el posterior o la pan-uveítis, dependiendo de los distintos artículos (15-30 %). Todas las series concuerdan que las formas intermedias son las menos prevalentes (15 %) (2). En

Tabla 1. Uveítis de acuerdo a su clasificación anatómica, valoración de su actividad y potenciales etiologías inflamatorias

Segmento comprometido	Estructura ocular	Valoración de la inflamación	Etiologías
Uveítis anterior	Iris, parte anterior del cuerpo ciliar	Recuento de células en cámara anterior	Idiopáticas, asociadas a HLA-B27 y espondiloartropatías seronegativas, AIJ, sarcoidosis, e iridociclitis heterocromica de Fuchs. Menor frecuencia: TINU, oftalmía simpática, VKH, LES, AR, vasculitis (Behçet, granulomatosis con poliangiitis, Kawasaki) policondritis recidivante
Uveítis intermedia	Pars plana, parte posterior del cuerpo ciliar, hialoides	Turbidez del humor vítreo	Idiopática, sarcoidosis, esclerosis múltiple
Uveitis posterior	Coroides, retina	Vasculitis, coroiditis, retinitis, coriorretinitis, neuroretinitis	Idiopática, sarcoidosis, Behçet, VKH, corioideopatia en perdigonada, corioideopatia serpiginosa. Menor frecuencia: oftalmía simpática, LES, vasculitis (PAN, granulomatosis con poliangiitis, arteritis de la temporal), esclerosis múltiple
Panuveítis	Iris, parte anterior del cuerpo ciliar, pars plana, parte posterior del cuerpo ciliar, hialoides, coroides, retina	Recuento de células en cámara anterior, turbidez del humor vítreo, vasculitis, coroiditis, retinitis, coriorretinitis, neuroretinitis	Sarcoidosis, Behçet, VKH, coroiditis multifocal. Menor frecuencia: LES, asociadas a HLA B-27, policondritis recidivante, PAN, dermatomiositis, esclerosis múltiple, oftalmía simpática

AIJ: artritis idiopática juvenil; TINU: nefritis túbulo-intersticial asociado a uveítis; LES: lupus eritematoso sistémico; AR: artritis reumatoidea; VKH: Vogt Koyanagi Harada; PAN: poliarteritis nodosa.

Adaptado de: Sève P, Kodjikian L, Adélaïde L, Jamilloux Y. Uveitis in adults: What do rheumatologists need to know?. *Joint Bone Spine*. 2015 Oct;82(5):308-14. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):509-16. Rodriguez, A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Akova YA, Messmer EM, D'Amico DJ, Foster CS (1996). "Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center." *Arch Ophthalmol* 114(5): 593-9.

general la mayoría de las publicaciones evidencian que las idiopáticas son las más observadas (2). Las etiologías más comunes de uveítis no infecciosas involucran: las asociadas a HLA-B27, el síndrome de Fuchs, la sarcoidosis, el síndrome de Vogt Koyanagi Harada (VKH), la oftalmía simpática, la coriorretinopatía en perdigonada, la coroiditis multifocal, la coroiditis serpigínea y la enfermedad de Behçet (2,8). En los niños la causa más frecuentemente documentada es la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil (AIJ) (9).

En general las causas de uveítis no infecciosas generan inflamación en ambos ojos, con excepción de algunas formas idiopáticas, las asociadas a HLA-B27 y la heterocrómica de Fuchs (1) que suelen ser unilaterales

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de manifestaciones clínicas de estos pacientes puede variar desde asintomáticos hasta la consulta por pérdida de la visión. En general las formas anteriores agudas suelen tener una presentación más evidente. Se pueden manifestar con dolor, fotofobia, lagrimeo, congestión, y visión borrosa. La visión borrosa en las afecciones anteriores puede deberse a varios motivos. En la iridociclitis aguda, la visión borrosa en las primeras etapas se debe con mayor frecuencia a la exudación intensa hacia la cámara anterior. Otras veces, el depósito de células y detritos en la parte posterior de la córnea reduce la visión. Esto último también puede provocar queratitis y edema corneal, lo que disminuye aún más la agudeza visual. Cabe agregar que en algunas ocasiones las formas anteriores intensas pueden producir edema macular. En el caso de las iridociclitis crónicas y prolongadas generan depósitos de pigmento y proliferación de tejido fibroso desde el iris hacia la cápsula del cristalino afectando así la visión (10). La valoración de la inflamación y actividad de la enfermedad en la cámara anterior se realiza mediante la lámpara de hendidura, en un campo de 1x1 mm, contándose las células que se observan suspendidas en el humor acuoso (efecto Tyndall), que provienen del iris y el cuerpo ciliar inflamados (6).

En relación a las uveítis intermedias y posteriores pueden presentarse asintomáticas o con distintos grados de pérdida de la visión. En ambas la valoración se realiza mediante el fondo de ojo. En el caso de las intermedias el humor vítreo se encuentra infiltrado por células inflamatorias, generando opacidades predominantemente inferiores, que pueden ser redondeadas conocidas como bolas de nieve, y a veces también con infiltrados en la pars plana, denominándose bancos de nieve. La intensidad de la actividad inflamatoria se define de acuerdo a la turbidez que hay en el humor vítreo, examinando la capacidad de distinguir adecuadamente las estructuras anatómicas del fondo de ojo, principalmente el disco óptico (6,11,12). En las posteriores lo que se buscan son signos de vasculitis, retinitis, coroiditis, coriorretinitis y neuroretinitis (6,12).

DIAGNÓSTICO

Un problema complejo que surge en la valoración y seguimiento de los pacientes con patología autoinmune ocular es que requiere de manejo multidisciplinario entre oftalmólogos expertos y médicos reumatólogos, inmunólogos o internistas para intentar determinar la etiología de la uveítis y plantear el mejor tratamiento. Esto es así porque por lo general los médicos clínicos no pueden evaluar que estructura del ojo está afectada, y por lo tanto son incapaces de establecer un diagnóstico para comenzar con el estudio de una posible patología sistémica de forma estructurada, y además habitualmente los oftalmólogos no están familiarizados con las manifestaciones extraoculares de las enfermedades reumáticas ni con el manejo de las terapias inmunosupresoras sistémicas.

El abordaje diagnóstico de estos pacientes se basa fundamentalmente en la opinión de expertos, dado que solo ha sido evaluado en unos pocos estudios retrospectivos (1). En primera instancia, el oftalmólogo debe descartar patologías infecciosas y definir claramente que estructura ocular está afectada, para así poder dar inicio a una evaluación estructurada de acuerdo al tipo de uveítis. En muchas de ellas el diagnóstico no puede realizarse mediante un estudio con un biomarcador específico, como sucede con el síndrome de VKH o la enfermedad de Behçet, mientras que en otras se requiere de una biopsia, como con la sarcoidosis o la enfermedad inflamatoria intestinal (13). Muchas veces, los hallazgos del examen oftalmológico son tan característicos que permiten orientar el diagnóstico, como en el caso del VKH, la sarcoidosis ocular, el síndrome de Fuchs o la pars planitis. Varios autores han establecido que en cualquier forma de uveítis nunca debe dejarse de estudiar sífilis, y realizar una radiografía de tórax (1,13-15). Probablemente el resto de los estudios complementarios se realicen en la medida de lo que estemos sospechando con el interrogatorio, examen físico reumatológico, y la información proporcionada por el oftalmólogo, sumado al probable tratamiento inmunosupresor que estemos pensando indicar (1). En todo paciente con uveítis que no presente respuesta alguna al tratamiento inmunosupresor, deben reevaluarse causas infecciosas o la posibilidad de un síndrome de enmascaramiento (13).

La enfermedad sistémica más comúnmente asociada con uveítis es la espondiloartritis. Entre un 23-50 % de todos los pacientes con uveítis anterior no infecciosa aguda son positivos para el alelo HLA-B27 (16,17). La uveítis es la manifestación extra-articular más común de las espondiloartritis, encontrándose en el 33 % de los pacientes (18). Estas uveítis suelen ser unilaterales, agudas y recurrentes. La artritis psoriásica y la artritis reactiva presentan prevalencias más bajas, siendo alrededor del 25 % (1). El algoritmo validado Dublin Uveitis Evaluation Tool (DUET) propone como corresponderían ser abordadas las uveítis anteriores agudas para identificar las que deberían ser derivadas al reumatólogo. Los menores de 45 años, el do-

lor lumbar crónico (por más de 3 meses), las artralgias, el HLA-B27 positivo y/o la presencia de psoriasis deberían ser los motivos de su derivación. Este algoritmo tiene 95 % de sensibilidad y 98 % especificidad para espondiloartritis. Según ese mismo artículo, aproximadamente el 40 % de los pacientes que presentan uveítis anterior idiopática tienen una espondiloartritis no diagnosticada, incluso al momento del primer episodio uveítico, enfatizando el uso de estas herramientas para lograr un manejo multidisciplinario; fundamental en estas patologías (19).

En el caso de la enfermedad de Behçet el compromiso ocular oscila entre el 40 % al 70 % (1,20,21). Generalmente se desarrolla 2-3 años después de la aparición de las úlceras orales. El 90 % son posteriores o panuveítis, y habitualmente bilaterales (22). El alelo HLA-B51 es el factor de riesgo genético más fuertemente asociado con esta entidad. Si bien su prevalencia es muy variable el único estudio realizado en nuestro medio evidenció una frecuencia del 38 % (21), mostrando sus limitaciones como herramienta diagnóstica. En ciertas ocasiones puede resultar difícil definir la enfermedad, dado que no hay un estudio específico y sobre todo en aquellos pacientes que no presentan úlceras orales. Actualmente el diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos que involucran lesiones oculares, úlceras genitales, úlceras orales, lesiones cutáneas, compromiso neurológico, manifestaciones vasculares y la prueba de patergia (23). Por otro lado, Tugal-Tutkun y colaboradores propusieron

un algoritmo basado solo en los hallazgos oftalmológicos para arribar al diagnóstico de esta enfermedad. Esto podría ser de ayuda en los casos limitados al ojo o sin úlceras orales (24).

En la sarcoidosis el compromiso ocular reportado es muy variable (13-79 %) (25), pudiendo afectar cualquiera de sus estructuras. Lo más frecuente es la uveítis, la queratoconjuntivitis sicca y los nódulos conjuntivales. Con respecto a la clasificación anatómica de las uveítis las series varían en la frecuencia de su localización predominando en algunas las formas anteriores y en otras las intermedias. Son granulomatosas y en la mayoría de los casos bilaterales y crónicas. Si bien la radiografía y la tomografía de tórax pueden contribuir ante su sospecha, el diagnóstico de certeza es por anatomía patológica, a la cual muchas veces no es posible acceder. Los tejidos que habitualmente se biopsian son: pulmones, ganglios linfáticos, piel, conjuntivas, glándulas lagrimales y tejido orbitario (25). Vale agregar que existen algunos hallazgos oculares característicos, en los cuales expertos se apoyaron para desarrollar los criterios internacionales de sarcoidosis ocular (International Workshop on Ocular Sarcoidosis-IWOS) mundialmente usados y aceptados ante su duda diagnóstica (ver tabla 2)(25,26).

En los niños las formas más comunes de uveítis son las asociadas a AIJ. El 12-30 % de las AIJ tienen uveítis y en general la desarrollan dentro de los primeros cuatro años

Tabla 2. Resumen de los criterios internacionales de diagnóstico de sarcoidosis ocular

Signos sugestivos de sarcoidosis ocular

1. Precipitados queráticos en grasa de carnero y/o nódulos en iris (Koeppel/Bussaca)
2. Nódulos en mallas trabecular y/o sinequias anteriores periféricas en tienda de campaña
3. Opacidades vítreas en bolas de nieve o collar de perlas
4. Múltiples lesiones periféricas coriorretinianas (activas y/o atróficas)
5. Periflebitis segmentaria y/o nodular y/o macroaneurismas en un ojo inflamado
6. Nódulos o granulomas en el disco óptico y/o nódulo coroideo solitario
7. Inflamación bilateral

Pruebas complementarias sugestivas de sarcoidosis ocular

1. Prueba de la tuberculina negativa en pacientes vacunados con BCG o en uno que haya tenido Mantoux positivo previamente
2. Enzima convertidora de angiotensina (ECA) elevada y/o lisozima elevada
3. Radiografía de tórax con adenopatías hiliares bilaterales
4. Alteración de enzimas hepáticas (dos de las siguientes: fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, lactato deshidrogenasa, o gamma glutamyl transpeptidasa).
5. Tomografía de tórax en pacientes con radiografía negativa

Criterios

- ↗ Sarcoidosis ocular definida: biopsia que demuestre sarcoidosis en paciente con uveítis
- ↗ Presunta sarcoidosis ocular: biopsia no realizada; en un paciente con adenopatía hilar bilateral con uveítis
- ↗ Probable sarcoidosis ocular: biopsia no realizada, y no se detectó adenopatía hilar, con 3 signos oculares sugestivos y 2 pruebas de laboratorio positivas
- ↗ Posible sarcoidosis ocular: biopsia negativa; con 4 signos oculares sugestivos y 2 pruebas de laboratorio positivas.

de su diagnóstico. El 80 % son uveítis no granulomatosas, anteriores, bilaterales, asintomáticas y crónicas. Los factores de riesgo son la edad de inicio menor a 6 años, el sexo femenino, el compromiso oligoarticular y la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) (9). Según las guías internacionales todos los pacientes con AIJ tienen que ser derivados al oftalmólogo para el tamizaje de enfermedad ocular dado que puede ser silente y dejar secuelas, por más que la enfermedad sistémica u extra ocular este controlada (9,27-29). El oftalmólogo debe inspeccionar la agudeza visual, la presión intraocular y el segmento anterior y posterior del globo ocular (9).

Por último es importante mencionar al síndrome de VKH. Esta entidad es un síndrome úveo-meníngeo que produce una coroiditis difusa y es causa sistémica de uveítis. Los reumatólogos deberían familiarizarse y acompañar más a los oftalmólogos con esta enfermedad, principalmente porque en nuestra región tiene una prevalencia muy relevante (2,30). Esta patología se produce por una reacción inmune contra antígenos de células con melanina. Presenta cuatro fases: prodrómica, uveítica aguda, crónica convalescente y crónica recurrente. La primera suele iniciar como un cuadro pseudogripal con fiebre, cefalea, náuseas y dolor orbitario, y en algunos casos asociados con acufenos. La segunda etapa puede durar entre dos y tres meses, y

se presenta con uveítis posterior o panuveitis bilateral pudiéndose acompañar de disacusia (a altas frecuencias), meningismo y trastornos endocrinológicos por inflamación hipotalámica. La fase crónica convalescente suele comenzar tres meses después de la aguda y aparecen síntomas cutáneos (canicie, poliosis, alopecia, vitíligo), parestesias, despigmentación uveal progresiva, alteraciones del epitelio pigmentario de la retina y despigmentación en el limbo esclerocorneal, conocido como signo de Sugiura o vitíligo perilímbico, que se limita casi exclusivamente a la población japonesa. En la fase crónica recurrente suelen haber episodios repetidos de uveítis anterior granulomatosa. La afección concomitante de los ojos, los oídos y la piel se produce en un porcentaje bajo de casos (31). A la fecha no existe ningún estudio específico y el diagnóstico se realiza mediante criterios clínicos (ver tabla 3) (32).

TRATAMIENTO

El tratamiento de estas entidades es fundamental dado que, como hemos mencionado, pueden terminar en la ceguera. Sus complicaciones son: bandas queratopáticas, sinequias (posteriores con mayor frecuencia), cataratas, glaucoma, hipotonía, desprendimiento de retina y edema macular cistoide (7,12).

Tabla 3. Criterios de clasificación del Vogt-Koyanagi-Harada

VKH completo

1. Sin antecedentes de traumatismo penetrante ocular o cirugía antes del inicio de la uveítis.
2. No hay evidencia clínica o de laboratorio que sugiera otras entidades patológicas oculares
3. Afectación ocular bilateral (deben cumplirse los criterios a o b, según el estadio de la enfermedad en el que se examine al paciente).
 - a. Manifestaciones tempranas
 - 1) coroiditis difusa, áreas focales de líquido subretiniano, o desprendimiento de retina bulloso
 - 2) Hallazgos equívocos en el fondo de ojo; ambos de los siguientes deben estar presentes
 - a) Áreas focales de retraso en la perfusión coroidea, áreas multifocales de fuga puntiforme, áreas placoides de hiperfluorescencia, acumulación de líquido subretiniano, y tinción del nervio óptico
 - b) Engrosamiento coroideo difuso, sin escleritis posterior por ecografía.
 - b. Manifestaciones tardías
 - 1) Historia sugestiva de hallazgos tempranos con un hallazgo de 2 y 3 o varios del 3
 - 2) Despigmentación ocular: Sunset glow fundus (despigmentación difusa del epitelio pigmentario) o Signo de Sugiura (despigmentación en el limbo esclerocorneal)
 - 3) Otros signos oculares:
 - a) Cicatrices coriorretinianas numerales despigmentadas
 - b) Aglutinación y/o migración de pigmento retiniano
 - c) Uveítis anterior recurrente o crónica.
4. Manifestaciones neurológicas (puede haber resuelto): meningismo (el dolor de cabeza por sí solo no es suficiente), tinnitus, o pleocitosis en líquido cefalorraquídeo
5. Manifestaciones dermatológicas (que no preceden al inicio del compromiso ocular): alopecia, poliosis, o vitíligo

VKH incompleto: criterios 1 a 3 y 4 o 5 deben estar presentes

VKH probable (enfermedad ocular aislada): solo criterios de 1 a 3

VKH: Vogt-Koyanagi-Harada.

Adaptado de: Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, et al., Revised Diagnostic Criteria for Vogt Koyanagi Harada Disease: Report of an International Committee on Nomenclature. Am J Ophthalmol, 2001;131:647-52.

Los objetivos del tratamiento son: preservar la visión, lograr la inactividad de la enfermedad, prevenir la recurrencia y minimizar los efectos adversos de la medicación (33).

Las uveítis tienen un contexto clínico muy complejo debido a que engloban múltiples etiologías dificultando la generación de ensayos clínicos (34). La consecuencia de esto es que en la actualidad son muy pocos los medicamentos aprobados para su uso y la gran mayoría de los fármacos empleados en la práctica diaria tienen estudios de baja calidad de evidencia. Tampoco existe un algoritmo definido, pero en general los especialistas abordan la patología como se explicara a continuación.

En el caso de una uveítis anterior aguda, sin compromiso extraocular que determine otra ruta de manejo, se indica tratamiento local con gotas de corticoides y midriáticos-ciclopléjicos. Estos últimos se usan fundamentalmente para aliviar el dolor y romper o evitar sinequias posteriores. En general, la gran mayoría de los casos resuelve de esta manera. Si el cuadro clínico persiste algunos oftalmólogos proponen realizar una infiltración local con esteroides y de fracasar indicar corticoides sistémicos. En cuadros de uveítis anterior recurrente con múltiples episodios o con desarrollo de edema macular, podría plantearse el inicio de inmunosupresores sistémicos. Se sugieren dosis de 40-60mg de prednisona por día y si a los tres meses persiste o no se pueden descender a menos de 10mg diarios se debería adicionar un inmunomodulador.

En las intermedias y posteriores, dependiendo el caso, algunos intentan con algún corticoide local, pero en general la indicación es iniciar con prednisona 40-60mg diarios, y nuevamente de no poder descender a menos de 10mg por día a los tres meses se debería adicionar un inmunomodulador (1,34). Las guías actuales recomiendan el uso de terapia sistémica en pacientes con uveítis con amenaza de la visión, o crónicas persistentes, en pacientes con desprendimiento seroso de retina, compromiso posterior, o edema macular. En la enfermedad de Behçet y el VKH se propone que el inicio de los inmunosupresores sea más temprano, junto a los esteroides, dado que se sabe que a los tres meses continuaran requiriendo del corticoide, disminuyendo así las recaídas. Es más, algunos autores sugieren que en las formas severas de estas entidades el inmunosupresor de inicio debería ser un agente anti-TNF alfa (20,35,36).

Con respecto a los pulsos de metilprednisolona la recomendación actual es utilizarlos ante situaciones de grave amenaza visual como lo es la vitreítis intensa, la retinitis macular, la vasculitis oclusiva y la neuropatía óptica (20,34). En general dependiendo de cada experto puede variar la dosis empleada, pero las recomendaciones actuales aún proponen 1000mg diarios tres días consecutivos (34).

En cuanto a los inmunomoduladores las guías incluyen al metotrexato, azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, ciclosporina y tacrolimus. La elección de estos medicamentos dependerá de la etiología y la agresividad del cuadro clínico. Los casos resistentes de uveítis pueden requerir de otros medicamentos, como agentes anti-TNF alfa. Infliximab y adalimumab son los que presentan más evidencia, habiendo demostrado eficacia y seguridad (36).

En el caso de la enfermedad de Behçet los inmunomoduladores de preferencia son la azatioprina, la ciclosporina, INF alpha-2a, adalimumab e infliximab. La ciclosporina no debe ser usada cuando hay compromiso neurológico (20). En la sarcoidosis las drogas comúnmente utilizadas son: metotrexate, azatioprina, micofenolato, ciclosporina, y agentes anti-TNF alfa; desaconsejándose los INF (25). En el VKH se recomiendan la ciclosporina, la azatioprina, el metotrexate, el micofenolato y los agentes anti-TNF alfa (35).

Las uveítis anteriores de la AIJ son crónicas, con lo cual en estos casos se tratan de evitar los esteroides sistémicos y se comienza con corticoides tópicos. De no haber una respuesta adecuada a los tres meses la indicación es metotrexate. Ante su fracaso la recomendación actual, de acuerdo a las guías ACR (American College of Rheumatology) 2019, es adalimumab (9,37).

Existen otros tratamientos promisorios, con menor evidencia, que actualmente se emplean en situaciones refractarias, como los inhibidores de la vía de la IL-6 (tocilizumab y sarilumab) y drogas anti CD20 (rituximab) (36).

CONCLUSIONES

Las uveítis comprenden un complejo escenario dado que afectan diversas estructuras internas del ojo y son causadas por múltiples entidades diferentes. Actualmente la toma de decisiones frente a estos pacientes es muy variable dependiendo de la experiencia individual de cada médico. Es altamente recomendable para la correcta interpretación y seguimiento un enfoque multidisciplinario, en unidades de gestión y terapéutica conjunta conformadas por especialistas en oftalmología y disciplinas clínicas como reumatología, inmunología o medicina interna. Estos consultorios están ampliamente difundidos en Europa y América del Norte, habiendo demostrado mejorar notablemente los resultados en estos pacientes y reducir los costos en salud (38-40). En un futuro cercano, con mayor evidencia científica y acompañado del desarrollo de guías locales, se podrían unificar procesos de toma de decisión mejorando el impacto socio económico causado por la discapacidad de esta enfermedad y sus tratamientos, en una patología que al presente es potencialmente tratable.

REFERENCIAS

- Sève P, Kodjikian L, Adélaïde L, Jamilloux Y. Uveitis in adults: What do rheumatologists need to know?. *Joint Bone Spine*. 2015 Oct;82(5):308-14.
- Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, Androudi S. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocular Immunology & Inflammation*, 2016; 00(00): 1–15.
- Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23:705–717.
- Lee RW, Nicholson LB, Sen HN, Chan CC, Wei L, Nussenblatt RB, Dick AD. Autoimmune and autoinflammatory mechanisms in uveitis. *Semin Immunopathol*. 2014 Sep;36(5):581-94.
- Kerr EC, Raveney BJ, Copland DA, Dick AD, Nicholson LB (2008) Analysis of retinal cellular infiltrate in experimental autoimmune uveoretinitis reveals multiple regulatory cell populations. *J Autoimmun* 31:354–361.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):509-16.
- Generali E, Cantarini L, Selmi C. Ocular Involvement in Systemic Autoimmune Diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2015 Dec;49(3):263-70.
- Rodriguez, A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Akova YA, Messmer EM, D'Amico DJ, Foster CS (1996). "Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center." *Arch Ophthalmol* 114(5): 593-9.
- Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Aug;31(4):517-534
- Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and Symptoms of Uveitis*: I. Anterior Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1959 May;47(5 Pt 2):155-70.
- Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985;92(4):467–471.
- Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis. II. Classification of the posterior manifestations of uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1959 May;47(5 Pt 2):171-6.
- Rosenbaum JT, Dick AD. The Eyes Have it: A Rheumatologist's View of Uveitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Oct;70(10):1533-1543.
- Jabs DA, Busingye J. Approach to the diagnosis of the uveitides. *Am J Ophthalmol* 2013;156:228–36.
- Rosenbaum JT, Smith JR. Management of uveitis: a rheumatologic perspective. *Arthritis Rheum* 2002;46:309–18.
- Sykes MP, Hamilton L, Jones C, Gaffney K. Prevalence of axial spondyloarthritis in patients with acute anterior uveitis: a cross-sectional study utilising MRI. *RMD Open*. 2018; 4(1): e000553.
- Juanola X, Loza Santamaría E, Cordero-Coma M. Description and Prevalence of Spondyloarthritis in Patients with Anterior Uveitis: The SENTINEL Interdisciplinary Collaborative Project. *Ophthalmology*. 2016 Aug;123(8):1632-1636.
- Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008;67:955–9.
- Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, Murphy CC, FitzGerald O. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):1990-5.
- Ksiai I, Abroug N, Kechida M, Zina S, Jelliti B, Khochtali S, et al. Eye and Behçet's disease. *J Fr Ophtalmol*. 2019 Apr;42(4):e133-e146.
- Muñoz SA, Orden AO, Kostianovsky A, Pisoni CN, Scolnik M, Luissi A, et al. The HLA-B*51 Allele is strongly associated with Behçet Disease in an Argentinean population. *Reumatol Clin*. Jul-Aug 2020;16(4):282–285.
- Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138:373–80.
- Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):338–47.
- Tugal-Tutkun I, Onal S, Stanford M, Akman M, Twisk JWR, Boers M, et al. An Algorithm for the Diagnosis of Behçet Disease Uveitis in Adults. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Apr 14;1-10.
- Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015 December ; 36(4): 669–683.
- Mochizuki M, Smith JR, Takase H, Kaburaki T, Acharya NR, Rao NA; International Workshop on Ocular Sarcoidosis Study Group. Br J Ophthalmol. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 2019 Oct;103(10):1418-1422.
- British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology. Guidelines for screening for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. Royal College of Ophthalmology; 2006.
- Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. German uveitis in childhood study group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(6):1015e9.
- National Guideline Clearinghouse. Best evidence statement (BEST). Screening for uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). 2012.
- Couto C, Merlo JL. Epidemiological study of patients with uveitis in Buenos Aires, Argentina. In: Dernouchamps JP, Verougstraete C, Caspers-Velu L, et al., eds. *Recent Advances in Uveitis: Proceedings of the Third International Symposium on Uveitis*, Brussels, Belgium, 1992. Amsterdam: Kugler; 1993:171–174.
- Datoo O'Keefe GA, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Surv Ophthalmol*. Jan-Feb 2017;62(1):1-25.
- Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, et al., Revised Diagnostic Criteria for Vogt Koyanagi Harada Disease: Report of an International Committee on Nomenclature. *Am J Ophthalmol*, 2001; 131:647-52.
- Hassan M, Karkhur S, Bae JH, Halim MS, Ormaechea MS, Onganseng N, et al. New therapies in development for the management of non-infectious uveitis: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Apr;47(3):396-417
- Lin P, Suhler EB, Rosenbaum JT. The future of uveitis treatment *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):365-376.
- Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the Use of Immunosuppressive Drugs in Patients With Ocular Inflammatory Disorders: Recommendations of an Expert Panel. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):492-513.
- Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R Jr, Brézín AP, Phaik Chee S, et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology*. 2018 May;125(5):757-773.
- Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):703-716.
- Fanlo P, Espinosa G, Adan A, Fonollosady A, Segura A. Unidades y asistencia multidisciplinar de uveitis en los servicios de medicina interna en España: encuesta del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. *Rev Clin Esp*. 2020 Feb 25;S0014-2565(20)30031-X.
- De Parisot A, Kodjikian L, Errera MH, Sedira N, Heron N, Péard L, et al. Randomized controlled trial evaluating a standardized strategy for uveitis etiologic diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol*. 2017;178:176-85.
- Nguyen AM, Sève P, Le Scanff J, Gambrelle J, Fleury J, Broussolle C, et al. Clinical and etiological aspects of uveitis: A retrospective study of 121 patients referred to a tertiary centre of ophthalmology. *Rev Med Interne*. 2011;32:9-16.

Naturaleza: Artículo de revisión.

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Enfermedad autoinmune: Artritis reumatoidea.

Recibido 09/12/2020

Aceptado 02/02/2021

Tratamientos biológicos y sintéticos dirigidos en artritis reumatoidea

Biological and targeted synthetic treatments in reumathoid arthritis

Gustavo C. Casado.

Jefe del Servicio de Reumatología .
Hospital Militar Central.
Buenos Aires, Argentina

Resumen

Este artículo de revisión proporciona una actualización sobre los agentes biológicos y pequeñas moléculas ya aprobados y empleados actualmente en el tratamiento de la artritis reumatoidea como los inhibidores del factor de necrosis tumoral, interleuquina-6, clúster de diferenciación 20 y de la coestimulación de células T, así como drogas modificadoras de la artritis reumatoidea sintéticas dirigidas inhibidoras de janus quinasas y nuevos agentes en desarrollo, particularmente en sus mecanismos de acción como inhibición de las vías de señalización de janus quinasas, proteína quinasas activadas por mitógenos, factor nuclear kappa B, tirosina quinasa del bazo, tirosina quinasa de Bruton, fosfoinosítido-3-quinasa, así como a activadores de caspasas derivados de mitocondrias miméticos, inhibidores de proteínas quinasas de serina-treonina que interactúan con receptores y otros biológicos como inhibidores del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. La introducción de todos estos fármacos ha supuesto una auténtica revolución en el manejo de la enfermedad y la investigación de nuevos blancos terapéuticos representa una enorme oportunidad de responder a las necesidades insatisfechas que aún tenemos de la misma.

Palabras claves: artritis reumatoidea, agentes biológicos, pequeñas moléculas, tratamiento, tsDMARDs.

Abstract

This review article provides an update on the biological agents and small molecules already approved and currently used in the treatment of rheumatoid arthritis such as tumor necrosis factor inhibitors, interleukin-6, cluster of differentiation 20 inhibitors and T-cell costimulation inhibitors, as well as targeted synthetic rheumatoid arthritis modifying drugs like janus kinases inhibitors and new agents under development, particularly in their mechanisms of action such as inhibition of janus kinases, mitogen-activated protein kinases, nuclear factor kappa B, spleen tyrosine kinase, Bruton's tyrosine kinase, phosphoinositide-3-kinases signaling pathways, as well as mimetic mitochondria-derived caspase activators, receptor-interacting serine-threonine protein kinase inhibitors and other biologics like granulocyte and macrophage colony stimulating factor inhibitors. The introduction of all these drugs has been a real revolution in the management of rheumatoid arthritis and the investigation of new therapeutic targets represents an enormous opportunity to respond to the unmet needs that we still have in this disease.

Keywords: Rheumatoid arthritis, biological agents, small molecules, treatment, tsDMARDs.

Conflicto de intereses :
El autor no posee conflicto
de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Gustavo Christian Casado
Ventura Bustos 3432. Castelar.
Prov. de Buenos Aires. Argentina
Correo: gucasado@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

Desde su aparición a finales de la década de 1990 los fármacos biológicos, que consisten en anticuerpos monoclonales o receptores de fusión dirigidos a vías moleculares o celulares específicas, mejoraron notablemente el curso clínico de la artritis reumatoidea (AR), permitiendo el logro de una baja actividad de la enfermedad o incluso la remisión en un gran porcentaje de casos (1). Además, en los últimos años, la formulación de otras drogas modificadoras de la AR (DMARD por sus siglas en inglés), los sintéticos dirigidos (tsDMARD por sus siglas en inglés), compuestos orales conocidos como moléculas pequeñas capaces de bloquear algunos pasos cruciales de la cascada inflamatoria, ha enriquecido aún más el arsenal terapéutico de la AR (2).

Los primeros biológicos fueron los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi por sus siglas en inglés), que fueron aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) en 1998. Posteriormente, aparecieron otros agentes como los inhibidores de las citocinas proinflamatorias, interleuquina (IL) 1 e IL-6 o neutralizantes de antígenos de la superficie celular como el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4 por sus siglas en inglés) o clúster de diferenciación (CD por sus siglas en inglés) 20. En 2012 la FDA aprobó el tofacitinib, primer tsDMARD que inhibe las Janus kinasas (JAK). Esta nueva clase de fármacos representa una gran familia de moléculas pequeñas que se dirigen a varios tipos de quinasas, como JAK, proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK por sus siglas en inglés), tirosina quinasa del bazo (SYK por sus siglas en inglés), tirosina quinasa de Bruton (BTK por sus siglas en inglés), fosfoinosítido-3-quinasa (PI3K por sus siglas en inglés) o factores nucleares, como el factor nuclear kappa B (NF- κ B por sus siglas en inglés) (2).

Este artículo de revisión se centra en el papel de los DMARD biológicos (bDMARD por sus siglas en inglés) y tsDMARD empleados actualmente en el tratamiento de la AR (tabla 1), así como en nuevos agentes en desarrollo (tabla 2), particularmente en sus mecanismos de acción.

AGENTES BIOLÓGICOS

Inhibición del factor de necrosis tumoral

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citocina proinflamatoria que está presente en concentraciones más altas en pacientes con AR y es clave en la patogenia de la enfermedad, ya que la secreción aumentada de TNF lleva a la activación de otras células que actúan como mediadores inflamatorios, conduciendo a una proliferación y secreción elevada de otras citocinas inflamatorias.

Los TNFi constituyen la primera ola de terapias biológicas que revolucionaron el tratamiento de la AR (3) y todavía

Tabla 1: Biológicos y DMARD sintéticos dirigidos aprobados en Argentina para artritis reumatoidea

Medicación	Mecanismo de acción	Vía de administración	Dosis
Infliximab	Biológico anti-TNF	Intravenoso	3 mg/Kg 0-2-6 y c/8 semanas
Etanercept	Biológico anti-TNF	Subcutáneo	50 mg semanal
Adalimumab	Biológico anti-TNF	Subcutáneo	40 mg cada 2 semanas
Certolizumab pegol	Biológico anti-TNF	Subcutáneo	200 mg cada 2 semanas o 400 mg mensual
Golimumab	Biológico anti-TNF	Subcutáneo	50 mg por mes
		Intravenoso	2 mg/Kg 0-4 y c/8 semanas
Tocilizumab	Biológico inhibidor IL-6	Subcutáneo	162 mg semanal
		Intravenoso	4-8 mg/kg c/4 semanas
Sarilumab	Biológico inhibidor IL-6	Subcutáneo	150-200 mg semanal
Abatacept	Biológico inhibidor CD80-CD86	Subcutáneo	125 mg semanal
		Intravenoso	10 mg/kg 0-2 y c/4 semanas (500 a 1000mg)
Rituximab	Biológico anti-CD 20	Intravenoso	1000 mg en 2 infusiones c/15 días y c/6 meses
Tofacitinib	DMARD sintético dirigido inhibidor de JAK 1-3	Oral	5 mg dos veces al día 11mg por día
Baricitinib	DMARD sintético dirigido inhibidor de JAK 1-2	Oral	2-4 mg por día
Upadacitinib	DMARD sintético dirigido inhibidor de JAK 1	Oral	15 mg por día

Tabla 2: Biológicos y DMARD sintéticos dirigidos que continúan en desarrollo para artritis reumatoidea

Medicación	Mecanismo de acción
Sirukumab, Gerilimumab, Olokizumab, Siltuximab, Clazakizumab	Biológico inhibidor IL-6 (se dirige a la citocina)
Vobarilizumab	Biológico inhibidor IL-6 (se dirige al receptor)
Olamkicept	Biológico inhibidor IL-6 (bloquea al complejo IL6-IL6R)
ASP2409	Biológico inhibidor CD80-CD86
Ocrelizumab, Ofatumumab	Biológico anti-CD 20
Otilimab	Biológico inhibidor GM-CSF
Peficitinib (aprobado en Japón)	DMARD sintético dirigido inhibidor de JAK3 y JAK1 y en menor medida JAK2
Filgotinib	DMARD sintético dirigido inhibidor de JAK1
Decernotinib	DMARD sintético dirigido inhibidor de JAK3
Ritlecitinib	DMARD sintético dirigido inhibidor de JAK3
PH-797804, dilmapimod (SB-681323), BMS-582949	DMARD sintético dirigido inhibidor de MAPK
Iguratimod (aprobado en Japón y China)	DMARD sintético dirigido inhibidor de NF- κ B
Entospletinib	DMARD sintético dirigido inhibidor de SYK
Tirabrutinib, Evobrutinib, Olmutinib, BMS-986142, PRN-1008, TAK-020	DMARD sintético dirigido inhibidor de BTK
GSK2982772	DMARD sintético dirigido antagonista de RIPK1
GT13072	DMARD sintético dirigido inhibidor de IAP

representan el primer biológico utilizado después de los DMARD sintéticos convencionales (csDMARD por sus siglas en inglés) en la mayoría de los pacientes según los datos de registros. Los cinco TNFi aprobados actualmente para el tratamiento de la AR se caracterizan por diferencias en sus estructuras moleculares, vidas medias, vías de administración, intervalos de dosificación e inmunogenicidad.

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal humano que se administra por vía subcutánea cada dos semanas.

Etanercept

Es una proteína de fusión del receptor de TNF que se administra por vía subcutánea semanalmente.

Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se administra por vía intravenosa cada ocho semanas.

Golimumab

Es un anticuerpo monoclonal humano contra el TNF que se puede administrar por vía subcutánea cada cuatro semanas o por vía intravenosa cada ocho semanas.

Certolizumab pegol

Es un fragmento pegilado de unión al antígeno de un anticuerpo monoclonal humanizado contra el TNF que se inyecta por vía subcutánea cada dos a cuatro semanas.

Inhibición de interleuquina-6

La IL-6 se une al receptor de IL-6 (IL-6R) y a la glicoproteína 130 (gp130) para formar un complejo hexamérico. Tanto el IL-6R unido a la membrana como el IL-6R soluble pueden ser parte del complejo hexamérico y están asociados con las rutas clásicas de señalización, transeñalización y transpresentación (4). Las vías de señalización intracelular implican a JAK y la vía del transductor de señal y activador de la transcripción (STAT por sus siglas en inglés). Los inhibidores farmacológicos de la señalización de IL-6 evitan que IL-6 se una a IL-6R al dirigirse a la citocina misma o al receptor.

Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal antirreceptor de IL-6 humanizado que está aprobado para el tratamiento de la AR. El tocilizumab se puede administrar por vía subcutánea o intravenosa.

Otros inhibidores de IL-6

Pueden ser agentes biológicos que se dirigen a la citocina IL-6 (sirukumab, gerilimumab, olokizumab, siltuximab y clazakizumab) o al receptor de IL-6 (sarilumab, vobarilimumab) (4).

Olamkicept

Inhibe la transeñalización al bloquear al complejo IL6-IL6R (5).

Sarilumab

Es el segundo inhibidor de IL-6 autorizado para el tratamiento de la AR, en forma subcutánea (6).

Inhibición de clúster de diferenciación 80 y 86

Abatacept

Es una proteína de fusión compuesta por la región Fc de la inmunoglobulina (Ig) G1 humana fusionada al dominio extracelular del antígeno CTLA-4. El abatacept se une a las moléculas CD80 y CD86 (también conocidas como B7-1 y B7-2) para prevenir la activación de las células T mediada por CD28 al bloquear la señalización coestimuladora, incluso cuando el antígeno unido a la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés) se presenta al receptor de células T. Sin embargo, la inhibición de la coestimulación de las células T puede no ser el mecanismo de acción principal por el que actúa el abatacept en la AR. Otras terapias anticélulas T, como anti-CD4, no han sido eficaces en el tratamiento de la AR (7). Se ha postulado que el abatacept puede ser eficaz en la AR al interferir con la migración de macrófagos (8).

ASP2409

Representa una nueva clase de moléculas CTLA4-Ig con mayor avidez de unión y selectividad a CD86. Un ensayo de fase I de ASP2409 en la AR mostró que este agente es tolerado y están pendientes más ensayos clínicos (9).

Inhibición de clúster de diferenciación 20

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se dirige a las células B CD20 positivas (7). El agotamiento de las células B actúa en la AR reduciendo la producción de autoanticuerpos e inhibiendo la presentación de antígenos a las células T.

Ocrelizumab

Es un anticuerpo anti-CD20 humanizado aprobado por la FDA para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Ocrelizumab induce una mayor depleción de células B que rituximab y ha demostrado eficacia en la AR (10).

Ofatumumab

Se dirige específicamente a un epítipo proximal a la membrana en la molécula CD20 distinto de otros anticuerpos anti-CD20, incluidos rituximab y ocrelizumab, ubicado en el asa grande de CD20, lo que produce una reducción más duradera de las células B (11). Ofatumumab se asocia con una mayor unión de C1q y una citotoxicidad dependiente del complemento más potente.

Inhibición de interleuquina-1

Anakinra

A pesar de las pruebas que implican a la IL-1 en la patogénesis de la AR, los antagonistas de la IL-1 como anakinra son relativamente menos eficaces que otros DMARD biológicos.

gicos aprobados en el tratamiento de la AR (12). En el caso de anakinra, esto puede estar relacionado en parte con las propiedades farmacológicas y la vida media corta. Se administra en dosis de 100 mg por día vía subcutánea.

Antiinterleuquina-12/23, antiinterleuquina-23 y antiinterleuquina-17A

A diferencia de la psoriasis, el tratamiento con el anticuerpo anti-IL-12/23 ustekinumab y el anticuerpo anti-IL-23 guselkumab no redujo significativamente la actividad de la enfermedad en los pacientes con AR con una respuesta inadecuada al metotrexato (MTX) (13). Se encuentran niveles elevados de IL-17A en las articulaciones y la sangre de pacientes con AR (14) y se correlacionan con la actividad de la enfermedad de AR. Estas observaciones llevaron a su consideración como diana terapéutica. Sin embargo, los ensayos clínicos de agentes anti-IL-17A como secukinumab y brodalumab en pacientes con AR han demostrado una eficacia decepcionantemente baja (15,16). Ixekizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-17A, mejoró los signos y síntomas de la AR en pacientes naive de biológicos o que tuvieron una respuesta inadecuada a TNFi (17). Sin embargo, en general, la orientación a la vía de la IL-17A no se considera un mecanismo de acción con eficacia competitiva en comparación con el bloqueo de citocinas proinflamatorias como TNF o IL-6.

Inhibidores del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

La vía del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF por sus siglas en inglés) está emergiendo como un objetivo terapéutico prometedor en la AR. GM-CSF es una citocina proinflamatoria que influye en la activación, diferenciación y supervivencia de macrófagos, células dendríticas y neutrófilos (18). La citocina GM-CSF y su receptor están sobreexpresados en la membrana sinovial, tejido y células mononucleares circulantes en pacientes con AR. La evidencia preclínica abrió el camino para el desarrollo de varios inhibidores de la vía GM-CSF, dirigidos a GM-CSFR α (mavrilimumab) o directamente a la citocina (gimsilumab, otilimab, namilumab, lenzilumab).

Mavrilimumab (CAM-3001)

Es un anticuerpo monoclonal IgG4 humano con alta afinidad por la cadena α del receptor de GM-CSF (GM-CSFR α por sus siglas en inglés) y baja capacidad de activación del complemento debido a su isotipo IgG4 Fc (18). Se ha interrumpido el programa de desarrollo de mavrilimumab en la AR, aunque permanece activo para la arteritis de células gigantes.

Gimsilumab (MORAb-022)

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano contra GM-CSF que no ha avanzado a la fase II, a pesar de la finalización del estudio de fase I en 2014 (identificador ClinicalTrials.gov: NCT01357759).

Otilimab (GSK3196165)

Anteriormente conocido como MOR103, es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humano de alta afinidad contra GM-CSF, con algunos datos publicados y actualmente en fase III de investigación (18).

Namilumab (AMG203)

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une al ligando GM-CSF con alta afinidad. Los datos disponibles provienen únicamente de dos ensayos clínicos de fase I (identificador ClinicalTrials.gov: NCT01317797) y II (identificador ClinicalTrials.gov: NCT02379091) y se inició un segundo estudio de fase II, pero posteriormente se interrumpió (identificador ClinicalTrials.gov: NCT02393378).

Lenzilumab (KB003)

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante anti-GM-CSF. Un ensayo de fase II (identificador ClinicalTrials.gov: NCT00995449) se interrumpió debido a un re-enfoque del programa de desarrollo.

DROGAS MODIFICADORAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA SINTÉTICAS DIRIGIDAS

Inhibidores de Janus kinasas

La familia JAK, junto con los factores de transcripción de STAT, componen la vía de transmisión de señales entre los receptores extracelulares (receptores de citocinas) y el núcleo celular. La vía JAK-STAT es activada por más de 50 receptores de citocinas diferentes y da como resultado la regulación transcripcional de genes que coordinan la proliferación, diferenciación, activación y homeostasis metabólica celular. Es la vía común para la transducción de señales intracelulares de mediadores proinflamatorios como las citocinas (IL-6, IL-11, IL-12, IL-23), IFN de tipo I y II, las citocinas de cadena γ (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21), factores de crecimiento hematopoyéticos como IL-3, IL-5 y GM-CSF, eritropoyetina y trombopoyetina (19).

Hay cuatro tipos diferentes de JAK humanas (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) y siete proteínas citoplasmáticas STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a y STAT6) que componen la vía JAK / STAT (20). El proceso de activación de la cascada de señalización da como resultado la acumulación de moléculas JAK y STAT en homo, hétero o multímeros y los efectos transcripcionales finales dependen del tipo de JAK y STAT implicados en la construcción de multímeros específicos. Finalmente, los dímeros STAT fosforilados se trasladan al núcleo donde actúan como factores de transcripción y regulan el proceso de transcripción de genes diana.

Tofacitinib

Inhibidor de JAK1 y JAK3, y en menor medida JAK2, fue el primer JAKi aprobado por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de pacientes con AR moderada a grave, que fracasan al tratamiento inicial con

MTX, otros csDMARD o en pacientes refractarios al TNFi (21). En monoterapia, tofacitinib fue superior al MTX en la reducción de los signos y síntomas de la AR. En un ensayo cabeza a cabeza (ORAL Strategy), la terapia de combinación de tofacitinib y MTX no fue inferior a adalimumab y MTX en pacientes con una respuesta inadecuada a MTX (22).

Baricitinib

Es un inhibidor reversible con una selectividad 100 veces mayor para JAK1 / JAK2 sobre JAK3, aprobado por la FDA y la EMA en 2018. Demostró ser beneficioso, en comparación con el placebo y el adalimumab, en pacientes refractarios al MTX (23) y en otro estudio frente a falla a bDMARD (24).

Upadacitinib

Se desarrolló como un inhibidor de JAK1 para el tratamiento de AR de moderada a grave aprobado por FDA y EMA desde mediados de 2019. Es eficaz en pacientes con respuesta inadecuada a los csDMARD, así como bDMARD (25-26), tanto en monoterapia como en tratamiento combinado. El ensayo Select-Compare demostró que upadacitinib fue superior al placebo y adalimumab, incluida la progresión radiográfica, en pacientes con AR con respuesta inadecuada al MTX (25) y en el estudio Select-Choice fue superior al abatacept en pacientes que fallaron a TNFi (27).

Peficitinib

Es un inhibidor de JAK aprobado en Japón para el tratamiento de la AR por la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA) en 2019. Su selectividad para las quinasas de la familia JAK es similar a la del tofacitinib, con mayor selectividad para JAK3, pero ligeramente menos potente para JAK2 (28). Este fármaco fue eficaz y seguro en monoterapia o en combinación con csDMARD en pacientes asiáticos con AR que tenían una respuesta inadecuada a csDMARD o bDMARD (estudio RAJ3) o MTX (estudio RAJ4) (28,29).

Ruxolitinib

Es un inhibidor con una selectividad 130 veces mayor para JAK1/JAK2 sobre JAK3. El fármaco fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con mielofibrosis en 2011 (30). La seguridad y eficacia de ruxolitinib se evaluó en pacientes con AR en un ensayo clínico de fase II (NCT00550043).

Filgotinib (GLPG0634)

Otro inhibidor de JAK1, tiene una selectividad 30 veces superior para JAK1 que JAK2. El filgotinib es eficaz en monoterapia (estudio DARWIN 2) y en combinación con MTX (estudio DARWIN 1), así como en pacientes con AR activa que tenían una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bDMARD (estudio FINCH2) (31-33).

Itacitinib

Es un inhibidor selectivo de JAK1, con más de 20 veces selectividad para JAK1 sobre JAK2 y JAK3, aprobado en 2018 por la EMA para el tratamiento de la enfermedad de Injerto

contra huésped (34). La seguridad y eficacia de itacitinib se evaluó en el estudio de fase II (NCT01626573) en pacientes con AR, pero no se han publicado los resultados (35).

Ritlecitinib

Es un inhibidor irreversible de JAK3 y de la tirosina quinasa expresada en la familia de quinasas del carcinoma hepatocelular (TEC) (36). Se evaluó la eficacia y seguridad de ritlecitinib en pacientes con AR, que son seropositivos para anticuerpos antipeptido cíclico citrulinados (CCP por sus siglas en inglés) y/o factor reumatoideo (FR) con respuesta inadecuada al MTX (36).

Decernotinib

Es un inhibidor selectivo de JAK3 oral, con una selectividad 5 veces mayor en comparación con JAK1, JAK2 y TYK2, se encuentra actualmente en estudio para el tratamiento de la AR (37,38).

Inhibidores de proteínas quinasas activadas por mitógenos

Hay tres subfamilias de MAPK: quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK por sus siglas en inglés), c-Jun quinasas amino-terminales (JNK por sus siglas en inglés) y quinasa p38 (p38) (39). La vía MAPK comienza con las MAPK quinasas quinasas (MAP3K por sus siglas en inglés), que fosforilan y activan las MAPK quinasas (MKK por sus siglas en inglés). Las MKK luego fosforilan MAPK, que posteriormente activan varios factores de transcripción. Esta vía regula procesos celulares fundamentales como la regulación del ciclo celular, la apoptosis, el envejecimiento celular y la producción de citocinas como IL-10. La p38 es una proteína clave en la regulación de la respuesta proinflamatoria y, por lo tanto, fue una de las primeras proteínas quinasas investigadas como diana terapéutica en la autoinmunidad y la inflamación. ERK, JNK y p38 activadas están presentes en el tejido sinovial de los pacientes con AR, esto sugiere que desempeñarían un papel en esta enfermedad (40). Además, TNF, IL-1 β y COX-2 se encuentran entre los mediadores proinflamatorios más importantes regulados por p38, cuya inhibición ha demostrado tener un beneficio clínico en pacientes con AR (41).

Los inhibidores de MAPK en pacientes con AR se centraron principalmente en la inhibición de la quinasa p38 y se creía que eran el objetivo ideal para la terapia oral. Los inhibidores de MAPK p38, incluidos VX-702, SCIO-469 y ARRY-371797, han fracasado debido a la falta de eficacia y eventos adversos (19). Los ensayos clínicos de fase II de PH-797804, dilmapiomod (SB-681323), BMS-582949 y un inhibidor de p38 han finalizado, pero no se han publicado datos de seguridad y eficacia en el tratamiento de la AR. Pamapiomod fue otro inhibidor de p38 α que, a pesar de los datos preclínicos prometedores, arrojó resultados decepcionantes en los estudios clínicos (42). Los inhibidores de MAPK no han sido exitosos debido probablemente a los efectos pleiotrópicos sobre el sistema inmunológico derivados de la inhibición

de MAPK p38 α , que no se evidenciaron en estudios preclínicos de inflamación murina (43).

Inhibidores de factor nuclear kappa B

NF- κ B representa una familia de factores de transcripción inducibles (p50, p52, p65, RelB y c-Rel) que regulan muchos genes implicados en procesos de respuestas inmunes e inflamatorias (44). Las proteínas NF- κ B normalmente son secuestradas en el citoplasma por proteínas inhibitoras, incluida I κ B. El NF- κ B actúa en la inflamación no sólo directamente al desencadenar la producción de quimiocinas, moléculas de adhesión y citocinas proinflamatorias, sino también modulando la proliferación celular, la supervivencia, la morfogénesis y la diferenciación (44). Hay dos vías de señalización que conducen a la activación de NF- κ B: canónica y alternativa. La vía canónica responde a diversos estímulos, incluidos ligandos de receptores de citocinas, receptores de reconocimiento de patrones (PRR por sus siglas en inglés), superfamilia de receptores de TNF (TNFRSF por sus siglas en inglés), receptor de células T (TCR por sus siglas en inglés) y receptor de células B (BCR por sus siglas en inglés). La vía alternativa responde selectivamente a un grupo específico de estímulos que incluyen ligandos para un subconjunto de TNFRSF (RANK, CD40 y BAFFR) (44). NF- κ B contribuye a la patogénesis de la AR actuando en varios tipos de células diferentes. Primero, media la inducción de citocinas proinflamatorias, como TNF, IL-1 e IL-6 en monocitos y macrófagos. Muchas de estas citocinas son capaces de activar NF- κ B en células inmunes innatas y fibroblastos, lo que conduce a una amplificación de la inflamación (44). Segundo, NF- κ B promueve la diferenciación Th17 y apoya la supervivencia de las células B autorreactivas, ambas poblaciones de células están fuertemente involucradas en el desarrollo de la AR (45).

Iguratimod (T-614)

Inhibe la activación de NF- κ B o RelA (p65), es un nuevo tsDMARD, aprobado para el tratamiento de la AR sólo en Japón y China (46) y está recomendado en las guías de tratamiento de la Liga de Asociaciones de Reumatología de Asia Pacífico (APLAR). Iguratimod inhibe significativamente el inicio y la progresión de la AR mediante múltiples mecanismos, incluida la regulación de la diferenciación de subconjuntos de células T, la inhibición de las células secretoras de anticuerpos y la inhibición de la resorción ósea (46). Los resultados de los estudios clínicos han informado de la seguridad y eficacia de iguratimod en monoterapia y en terapia combinada con MTX (47,48).

Inhibidores de tirosina quinasa del bazo y tirosina quinasa de Bruton

Los inhibidores de SYK y BTK son tirosina quinasas que transmiten señales de diferentes receptores de superficie celular como BCR, receptores Fc, CD74 e integrinas (24). El *crosslinking* del receptor seguido de una cascada de ac-

tivación enzimática conduce a la cooperación de SYK con BTK para activar la fosfolipasa C-gamma2 (PLC-2), que finalmente da como resultado cascadas de señalización descendentes dependientes de MAPK y fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K) que regulan diversos procesos biológicos como crecimiento celular, proliferación, diferenciación y remodelado citoesquelético (24).

La familia SYK comprende dos miembros: la proteína quinasa 70 asociada a la cadena zeta (ZAP70) y la quinasa SYK. La expresión de ZAP 70 se limita a linfocitos T y células NK, mientras que SYK se expresa en células hematopoyéticas, mastocitos y sinoviocitos (16). SYK se activa en los sinoviocitos por citocinas proinflamatorias como TNF e IL-1, que inducen la activación de JNK y la producción de IL-6 y dan como resultado la síntesis de IL-12 e IL-13, estimulación de la proliferación, diferenciación, supervivencia, degranulación y fagocitosis (25).

La familia BTK tiene cuatro miembros y se expresa en todas las células hematopoyéticas y linfocitos excepto las células T y las células B plasmáticas maduras y es esencial para la linfopoyesis (24). Se detectó SYK fosforilado en células B de sangre periférica y tejido sinovial de pacientes con AR (26, 27). SYK funciona como una molécula clave en la señalización del receptor de células B, mientras que BTK es fundamental para la regulación del proceso de activación y proliferación de células B; por lo tanto, se propusieron ambas quinasas como dianas terapéuticas en el tratamiento de la AR (28).

Fostamatinib

Fue el primer inhibidor de SYK y aunque prometedor en modelos murinos de AR, fracasó en ensayos de fase III. Si bien demostró una eficacia significativa en la puntuación DAS28 en la semana 6, en comparación con placebo, fue significativamente menos eficaz en la puntuación DAS28 que el adalimumab en la semana 24 (49).

MK-8457

Es un inhibidor de SYK y de la proteína quinasa asociada a la cadena zeta, que interrumpió dos ensayos de fase II debido a las altas tasas de infecciones graves (50).

Entospletinib (GS-9973)

Es otro inhibidor de SYK que, en un modelo de artritis inducida por colágeno en ratas, inhibió significativamente la inflamación del tobillo (51).

Cerdulatinib (PRT062070 / P505-15)

Es un inhibidor dual SYK/JAK (52). La administración oral de cerdulatinib produjo una actividad antiinflamatoria dependiente de la dosis en dos modelos de AR en roedores (53). El desarrollo se discontinuó en AR y no se han informado los motivos (54).

La interrupción de estos inhibidores de SYK puede indicar perfiles de seguridad desfavorables que impedirían un mayor

desarrollo de estos fármacos. En cambio, varios inhibidores de BTK aprobados para el tratamiento del cáncer se han investigado para el tratamiento de la AR en estudios clínicos.

Tirabrutinib (GS-4059 / ONO-4059)

Es un inhibidor oral selectivo irreversible de la BTK con actividad clínica contra muchas neoplasias malignas de células B recidivantes o refractarias (55). La seguridad y farmacocinética de GS-4059 en voluntarios sanos y pacientes con AR se evaluaron en un estudio aleatorizado controlado con placebo de fase I (NCT02626026), pero no se han publicado resultados (56).

Espebrutinib (CC-292)

Aunque redujo significativamente los marcadores de quimiotaxis y actividad de los osteoclastos, no alcanzó la tasa de respuesta estadísticamente significativa de los criterios ACR 20 en la semana 4 en el tratamiento de pacientes con AR (57).

Evobrutinib

Es un inhibidor de BTK irreversible y altamente selectivo que inhibe la activación de células B, monocitos y basófilos (58). En un modelo murino de AR, la administración de evobrutinib dio como resultado una reducción de la gravedad de la enfermedad y del daño histológico, aunque no redujo los autoanticuerpos (59). La seguridad y eficacia de evobrutinib en sujetos con AR con terapia estable con MTX o con respuesta inadecuada a MTX se evaluó en estudios de fase IIa-b, aleatorizados y doble ciego (NCT02784106, NCT03233230).

Olmutinib (HM-71224)

Es un inhibidor de BTK que demuestra una inhibición enzimática irreversible del receptor del factor de crecimiento epidérmico e inhibe la activación de las células B y la osteoclastogénesis. Olmutinib se toleró bien en fase I y se ha seleccionado como un posible agente terapéutico para la AR (60).

BMS-986142

Es un inhibidor potente y altamente selectivo de BTK que se ha investigado recientemente para el tratamiento de la AR (61). Resultados de dos estudios de fases I mostraron que BMS-986142 fue seguro y bien tolerado en dosis única o dosis múltiples y sugirió que la dosis una vez al día se podría tomar con MTX sin interacciones farmacocinéticas (62).

Ibrutinib

Es un inhibidor oral de BTK irreversible que en ratones revirtió por completo los síntomas de artritis después de 10 días de administración, con disminución de citocinas y células inflamatorias en el líquido sinovial (63). El ibrutinib fue bien tolerado por participantes sanos en un ensayo de fase I (64). Otro ensayo demostró que las concentraciones terapéuticas y supraterapéuticas de ibrutinib no prolongaban el intervalo QTc (65). Actualmente, no existe un ensayo clínico de fase II para el tratamiento de la AR.

Acalabrutinib

Es un inhibidor de BTK que se une covalentemente a Cys481 (66). Un estudio de fase IIa de acalabrutinib versus placebo en AR activa con MTX mostró que la frecuencia de eventos adversos fue mayor en el grupo de acalabrutinib + MTX (62,5%) que en el grupo de placebo + MTX (40%) (NCT02387762). Los análisis de intención de tratar no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en términos de DAS28-PCR.

PRN-1008

Es un inhibidor covalente selectivo y reversible de BTK (67). Puede suprimir la artritis inducida por colágeno en un modelo animal de una manera dependiente de la dosis. Un ensayo de fase I de PRN1008 demostró que era seguro y bien tolerado tras la administración oral y alcanzó niveles elevados y sostenidos de ocupación de BTK en células mononucleares de sangre periférica (68).

TAK-020

Es un inhibidor covalente altamente selectivo de la BTK que ha mostrado efectos antiinflamatorios y modificadores de la enfermedad en un modelo de artritis inducida por colágeno en ratas (69). TAK-020 demostró actividad biológica y fue bien tolerado en voluntarios sanos después de dosis únicas y múltiples (70). Se han iniciado dos estudios de fase I para evaluar la biodisponibilidad, eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de TAK-020 (NCT02723201, NCT02413255).

Inhibidores de fosfoinosítido-3-quinasas

Las PI3K son quinastas de señalización de lípidos que fosforilan fosfoinosítidos para producir lípidos de inositol fosforilados. Las PI3K se clasifican en clases I, II y III de acuerdo con sus estructuras, regulaciones y especificidades de sustrato lipídico (71). Hasta la fecha, solo se han caracterizado bien las funciones de las PI3K de clase I, mientras que las funciones de las PI3K de clase II y III en seres humanos aún no se han aclarado. Las PI3K de clase I, que incluyen PI3K α , PI3K β , PI3K δ y PI3K γ , catalizan la fosforilación de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato a fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato. A través de cascadas de señalización posteriores, las PI3K de clase I controlan muchas funciones celulares, tales como crecimiento, proliferación, supervivencia y apoptosis, así como la adhesión y migración de leucocitos. PI3K α y PI3K β se expresan de forma ubicua, mientras que PI3K δ y PI3K γ se encuentran preferentemente en leucocitos y juegan un papel crucial en la respuesta inmune innata y adaptativa (72).

Idelalisib

El primer inhibidor de PI3K, es eficaz en la leucemia linfocítica crónica refractaria y en el linfoma no Hodgkin y ha proporcionado algunos datos de seguridad sobre la inhibición de PI3K (73,74). Se está explorando el potencial de los inhibidores de PI3K en otras enfermedades como la AR, sin embargo, ningún inhibidor de PI3K ha aún

ingresado en un programa de desarrollo clínico para esta enfermedad.

Activadores de caspasas derivados de mitocondrias miméticos e inhibidores de proteínas quinasas de serina-treonina que interactúan con receptores

Las proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP por sus siglas en inglés) son ligasas de ubiquitina E3 que inhiben la vía de muerte celular y las mismas son inhibidas por activadores de caspasas derivados de mitocondrias (SMAC por sus siglas en inglés) (75). Los SMAC miméticos (SM), moléculas pequeñas antagonistas de las IAP, se están evaluando como terapias contra el cáncer en ensayos clínicos. Las IAP también son reguladores cruciales de las vías inflamatorias, porque influyen tanto en la activación de genes inflamatorios y en la inducción de muerte celular a través de las proteínas quinasas de serina-treonina que interactúan con receptores (RIPK por sus siglas en inglés), quinasas inductoras de NF- κ B y MAPK (75). Además, hay un interés creciente en apuntar específicamente a los sustratos de ubiquitilación mediada por IAP, especialmente RIPK1, RIPK2 y RIPK3, como nodos farmacológicos en el control de la inflamación. Varios estudios han revelado un potencial antiinflamatorio de los inhibidores de RIPK que bloquean la señalización inflamatoria o bloquean la forma de muerte celular inflamatoria conocida como necroptosis.

GSK2982772

Es un antagonista de RIPK1, que se encuentra en fase 2 para AR (NCT02858492).

GT13072

Un estudio que investiga la inhibición de IAP en un modelo murino experimental de artritis demostró que el SM GT13072 inhibe las respuestas TH17 y reduce la producción de la citoquina IL-17A (76). Además, se encontró un efecto sinérgico entre GT13072 y la inhibición del TNF- α , favoreciendo la expansión de las células Treg inmunosupresoras. Esto destaca el potencial antiinflamatorio de los SM y su-

giere que nuevas terapias combinadas con inhibidores de TNF- α clínicamente aprobados, pueden ser eficaces para enfermedades como la AR.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de fármacos biológicos y los DMARD sintéticos dirigidos, también conocidos como pequeñas moléculas, representan un gran avance en el tratamiento de la AR. Hasta la fecha, el arsenal terapéutico para la AR en Argentina incluye nueve bDMARD capaces de producir la depleción de células B, el bloqueo de dos citocinas proinflamatorias diferentes (TNF, IL-6) y la inhibición de la coestimulación de células T y ya se han autorizado tres tsDMARD inhibidores de JAK. La introducción de todos estos fármacos ha supuesto una auténtica revolución en el manejo de la AR, sin embargo, la heterogeneidad de la enfermedad y la variabilidad de los mecanismos patogénicos que subyacen, entre otros factores, hacen que una proporción significativa de pacientes no pueda alcanzar el objetivo del tratamiento o mantenerlo a largo plazo, incluso con el uso de diferentes mecanismos de acción. Por este motivo, la investigación de nuevos blancos terapéuticos representa una enorme oportunidad de responder a las necesidades insatisfechas que aún tenemos en la AR. Esta revisión proporciona una actualización sobre los biológicos y pequeñas moléculas ya aprobados y en desarrollo, con especial atención a la inhibición de las vías de señalización JAK, MAPK, NF- κ B, SYK, BTK, PI3K, así como a SM, inhibidores de RIPK y otros biológicos como inhibidores de GM-CSF.

El desafío para los próximos años será tener más estudios "cabeza a cabeza" que comparen directamente la eficacia para proporcionar una priorización basada en la evidencia e identificar factores predictores o biomarcadores, que puedan ser útiles para diseñar un algoritmo que tenga en cuenta todas las opciones de tratamiento disponibles y ayudar a guiar nuestras decisiones en la práctica clínica, contribuir a la medicina personalizada y así mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aletaha D, Smolen J. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *JAMA* 2018;320:1360-1372.
2. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen J, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:744-759.
3. Law S, Taylor P. Role of biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Res* 2019; 150, 104497. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104497
4. Choy E, De Benedetti F, Takeuchi T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nature Review* 2020;16:335-345.
5. Garbers C, Heink S, Korn T, et al. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 395-412.
6. Pandolfi F, Franza L, Carusi V, et al. Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci* 2020; 21, 5238; doi:10.3390/ijms21155238
7. Tavakolpour S, Alesaeid S, Darvishi M, et al. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2019; 38:2977-2994.
8. Bonelli M, Ferner E, Göschl L, et al. Abatacept (CTLA-4IG) treatment reduces the migratory capacity of monocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65:599-607.
9. Zhang W, Kernstock R, Karrer E, et al., A phase 1 dose-escalation study of ASP2409, a selective T-Cell costimulation inhibitor, in stable rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2016;5:259-268.
10. Abushouk A, Ahmed H, Ismail A, et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate or tumor necrosis factor inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2017;37:1053-1064.
11. Pers Y, Jorgensen C. Perspectives of ofatumumab as CD20 targeted therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunotherapy* 2016;8:1091-1096.
12. Scott I, Ibrahim F, Simpson G, et al. A randomised trial evaluating anakinra in early active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34:88-93.
13. Smolen J, Agarwal S, Ilivanova E, et al. A randomised phase II study evaluating the efficacy and safety of subcutaneously administered ustekinumab and guselkumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 831-839.
14. Li N, Wang G, Liang T, et al. Pathologic finding of increased expression of interleukin-17 in the synovial tissue of rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:1375-1379.
15. Genovese M, Durez P, Richards H, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:863-869.
16. Martin D, Churchill M, Flores-Suarez L, et al. A phase Ib multiple ascending dose study evaluating safety, pharmacokinetics, and early clinical response of brodalumab, a human anti-IL-17R antibody, in methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 R164.
17. Genovese M, Greenwald M, Cho C, et al. A phase II randomized study of subcutaneous ixekizumab, an Anti-Interleukin-17 monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis patients who were naive to biologic agents or had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1693-1704.
18. Crotti C, Agape E, Becciolini A, et al. Targeting Granulocyte-Monocyte Colony-Stimulating Factor Signaling in Rheumatoid Arthritis: Future Prospects. *Drugs* 2019;79:1741-1755.
19. Massalska M, Maslinski W y Ciechomska M. Small Molecule Inhibitors in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Beyond: Latest Updates and Potential Strategy for Fighting COVID-19. *Cells* 2020, 9, 1876; doi:10.3390/cells9081876.
20. Angelini J, Talotta R, Roncato R et al. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules* 2020, 10, 1002; doi:10.3390/biom10071002.
21. Burmester, G, Blanco R, Charles-Schoeman, C et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: A randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;381: 451-460.
22. Fleischmann R, Mysler E, Hall, S et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): A phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 90:457-468.
23. Taylor P, Keystone E, Van Der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376: 652-662.
24. Genovese M, Kremer J, Kartman C, et al. Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2018;57:900-908.
25. Fleischmann R, Pangan A, Song I, et al. Upadacitinib Versus placebo or Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1788-1800.
26. Genovese M, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): A double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391:2513-2524.
27. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan A, et al. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2020;83:1511-21.
28. Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, et al. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional DMARDs: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial (RAJ3). *Ann Rheum Dis* 2019;78:1320-1332.
29. Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, et al. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: Results of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:1305-1319.
30. Quintás Cardama A, Kantarjian H, Cortes J and Verstovsek S. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:127-140.
31. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: Results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis* 2016;76:1009-1019.
32. Westhovens R, Taylor P, Alten R, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: Results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). *Ann Rheum Dis* 2016;76:998-1008.
33. Genovese M, Kalunian K, Gottenberg J, et al. Effect of filgotinib vs. Placebo on Clinical Response in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy. *JAMA* 2019;322:315-325.
34. Xu P, Shen P, Yu B, et al. Janus kinases (JAKs): The efficient therapeutic targets for autoimmune diseases and myeloproliferative disorders. *Eur J Med Chem* 2020; 192, 112155. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112155.
35. Mascarenhas J, Talpaz M, Gupta V, et al. Primary analysis of a phase II open-label trial of INCB039110, a selective JAK1 inhibitor, in patients with myelofibrosis. *Haematologica* 2017;102:327-335.
36. Robinson M, Damjanov N, Stamenkovic B, et al. Efficacy and Safety of PF-06651600 (Ritlecitinib), a Novel JAK3/TEC Inhibitor in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to methotrexate. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1621-1631.
37. Gadina M, Schwartz D and O'Shea J. Decernotinib: A next generation Jakinib. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:31-34.
38. Genovese M, van Vollenhoven R, Pacheco Tena C, et al. VX 509 (decernotinib), an oral selective JAK 3 inhibitor, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 46-55.

39. Hernández-Flórez D, Valor L. Protein-kinase Inhibitors: A New Treatment Pathway for Autoimmune and Inflammatory Diseases? *Reumatología Clínica (Engl. Ed.)* 2016;12:91–99.
40. Schett G, Tohidast-Akrad M, Smolen J, et al. Activation, differential localization, and regulation of the stress-activated protein kinases, extracellular signal-regulated kinase, c-Jun N-terminal kinase, and p38 mitogen-activated protein kinase, in synovial tissue and cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2501–2512.
41. Schieven G. The p38 Kinase Plays a Central Role in Inflammation. *Curr Top Med Chem* 2009;9:1038–1048.
42. Cohen S, Cheng T, Chindalore V, et al. Evaluation of the efficacy and safety of pamapimod, a p38 MAP kinase inhibitor, in a double-blind, methotrexate-controlled study of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:335–344.
43. Ferguson F, Gray N. Kinase inhibitors: The road ahead. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17: 353–377.
44. Liu T, Zhang L, Joo D, et al. NF-kappaB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther* 2017; 2:17023.doi: 10.1038/sigtrans.2017.23. Epub 2017 Jul 14.
45. Teng M, Bowman E, Mc Elwee J, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: From discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med* 2015;21:719–729.
46. Xie S, Li S, Tian J and Li F. Igaratimod as a New Drug for Rheumatoid Arthritis: Current Landscape. *Front Pharmacol* 2020; 11:73. doi: 10.3389/fphar.2020.00073
47. Hara M, Ishiguro N, Katayama K, et al. Safety and efficacy of combination therapy of iguratimod with methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: An open-label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2013;24:410–418.
48. Ishiguro N, Yamamoto K, Katayama K, et al. Concomitant iguratimod therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2013;23:430–439.
49. Taylor P, Genovese M, Greenwood M, et al. OSKIRA-4: a phase IIb randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of fostatinib monotherapy. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2123–2129.
50. Vollenhoven R, Cohen S, Mease P, et al. Efficacy and Safety of MK-8457, a novel SYK inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis in two randomized, controlled, phase 2 studies [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2014;15(suppl):S673–S674.
51. Currie K, Kropf J, Lee T, et al. Discovery of GS-9973, a selective and orally efficacious inhibitor of spleen tyrosine kinase. *J Med Chem* 2014; 57:3856–3873.
52. Coffey G, De Guzman F, Lee G, et al. PRT062070: a dual Syk/JAK inhibitor with potent immune regulatory capacity in rodent models of inflammation and cancer [abstract]. *Blood* 2012;120:2764.
53. Coffey G, De Guzman F, Inagaki M, et al. Specific inhibition of spleen tyrosine kinase suppresses leukocyte immune function and inflammation in animal models of rheumatoid arthritis. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;340:350–359.
54. Norman P. Spleen tyrosine kinase inhibitors: a review of the patent literature 2010–2013. *Expert Opin Ther Pat* 2014;24:573–595.
55. Liclican A, Serafini L, Xing W, et al. Biochemical characterization of tirabrutinib and other irreversible inhibitors of Bruton's tyrosine kinase reveals differences in on- and off- target inhibition. *Biochim Biophys Acta (BBA) Gen Subj* 2020; 1864 (4):129531. doi: 10.1016/j.bbagen.2020.129531.
56. Dhillon S. Tirabrutinib: First Approval. *Drugs* 2020; 80: 835–840.
57. Schafer P, Kivitz A, Ma J, et al. Spebrutinib (CC-292) Affects Markers of B Cell Activation, Chemotaxis, and Osteoclasts in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from a Mechanistic Study. *Rheumatol Ther* 2019;7:101–119.
58. Caldwell R, Qiu H, Askew B, et al. Discovery of Evobrutinib: An Oral, Potent, and Highly Selective, Covalent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor for the Treatment of Immunological Diseases. *J Med Chem* 2019; 62:7643–7655.
59. Haselmayer P, Camps M, Liu-Bujalski L, et al. Efficacy and Pharmacodynamic Modeling of the BTK Inhibitor Evobrutinib in Autoimmune Disease Models. *J Immunol* 2019;202:2888–2906.
60. Park J, Byun J, Park J, et al. HM71224, a novel Bruton's tyrosine kinase inhibitor, suppresses B cell and monocyte activation and ameliorates arthritis in a mouse model: a potential drug for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18:91.doi: 10.1186/s13075-016-0988-z.
61. Gillooly K, Pulicicchio C, Pattoli M, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibitor BMS-986142 in experimental models of rheumatoid arthritis enhances efficacy of agents representing clinical standard-of-care. *PLoS One* 2017; 12:e0181782.doi: 10.1371/journal.pone.0181782. eCollection 2017.
62. Lee S, Xing J, Catlett I, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of BMS-986142, a novel reversible BTK inhibitor, in healthy participants. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:689–698.
63. Chang B, Huang M, Francesco M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 ameliorates autoimmune arthritis by inhibition of multiple effector cells. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R115.doi: 10.1186/ar3400.
64. Scheers E, Leclercq L, de Jong J, et al. Absorption, metabolism, and excretion of oral (1)(4)C radiolabeled ibrutinib: an open-label, phase I, single-dose study in healthy men. *Drug Metab Dispos* 2015; 43: 289–297.
65. de Jong J, Hellemans P, Jiao J, et al. Ibrutinib does not prolong the corrected QT interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80:1227–1237.
66. Barf T, Covey T, Izumi R, et al. Acalabrutinib (ACP-196): a covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor with a differentiated selectivity and in vivo potency profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2017;363:240–252.
67. Bradshaw J, McFarland J, Paavilainen V, et al. Prolonged and tunable residence time using reversible covalent kinase inhibitors. *Nat Chem Biol* 2015;11:525–531.
68. Smith P, Krishnarajah J, Nunn P, et al. A phase I trial of PRN1008, a novel reversible covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2367–2376.
69. Wu J, Zhu Z, Yu Q, et al. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: phase I to II clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28:1113–1123.
70. Esfandiari E, Gevorkyan H, Faessel H, et al. SAT0226 A phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-and multiple-rising dose study of the btk inhibitor tak-020 in healthy volunteers [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(suppl 2):974.
71. Foster F, Traer C, Abraham S, Fry M. The phosphoinositide (PI) 3-kinase family. *J Cell Sci* 2003;116:3037–3040.
72. Cheung T and Mc Innes I. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? *Semin Immunopathol* 2017;39:487–500.
73. Yang Q, Modi P, Newcomb T, et al. Idelalisib: first-in-class PI3K delta inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic leukemia, and follicular lymphoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21:1537–1542.
74. Sujobert P, Rioufol C, Salles G. Idelalisib: targeting the PI3 kinase pathway in non-Hodgkin lymphoma. *Cancer J* 2016;22:12–16.
75. Jensen S, Seidelin J, LaCasse E, et al. SMAC mimetics and RIPK inhibitors as therapeutics for chronic inflammatory diseases. *Sci Signal* 2020; 13(619) eaax8295.
76. Kawalkowska J, Ogbechi P, Venables R, et al. cIAP1/2 inhibition synergizes with TNF inhibition in autoimmunity by down-regulating IL-17A and inducing Tregs. *Sci Adv* 2019; 5, eaaw5422.doi: 10.1126/sciadv.aaw5422. eCollection 2019 May
77. Smolen J, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid Arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001.doi: 10.1038/nrdp.2018.1

AUTOINMUNIDAD

Guía para Autores

NOTA

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

ALCANCES

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

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

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

AUTORES Y EDITORES

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

INFORMACIÓN REDUNDANTE O DUPLICADA

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

CONFLICTOS DE INTERÉS

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

PERMISOS PARA REPRODUCIR MATERIAL PREVIAMENTE PUBLICADO

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

TRABAJOS CONSIDERADOS PARA SU PUBLICACIÓN

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

Informes de investigación original

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

Artículos especiales

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

Informes de casos

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

Artículos de revisión

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

Carta al editor

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

Comunicaciones concisas

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

ESTRUCTURA Y CONTENIDO DE LA PRESENTACIÓN

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

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

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

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

2. Página titular

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

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

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

Los resúmenes estructurados estarán compuestos por los siguientes elementos:

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

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

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

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

ARTÍCULOS ORIGINALES: SECCIONES QUE DEBE CONTENER EL MANUSCRITO

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

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

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

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

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

Ejemplo 2 (libro):

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

Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

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

Ejemplo 4 (abstract):

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

Ejemplo 5 (cita de internet):

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

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

TABLAS O CUADROS

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

ILUSTRACIONES (FIGURAS)

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

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

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

PARTICIPACIÓN DE PACIENTES EN ESTUDIOS CLÍNICOS

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

ESTILO DE REDACCIÓN

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

LISTADO DE CONTROL

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

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