

# AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 2 – Número 3 – Agosto 2017

## DIRECTORES

Alfredo Arturi  
Kumiko Eiguchi  
Juan José Scali

## EDITORES DE ÁREA

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

## COMITÉ ASESOR EDITORIAL

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

## DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado

### ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

#### ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

- 33.** Manifestaciones extrahepáticas en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C  
Soledad Retamozo, Pilar Brito-Zerón, Alejandro Alvarellos, Francisco Caeiro, Domingo Balderramo, Eduardo Cuestas, Manuel Ramos-Casals, Verónica Saurit.

### ESPONDILOARTRITIS AXIAL

- 49.** Comorbilidades en pacientes argentinos con espondiloartritis axial: ¿La litiasis renal se asocia a esta enfermedad?  
Fernando A Sommerfleck, Emilce E Schneeberger, Pablo Arturi, Emilio A Buschiazio, Gustavo Citera.

### INMUNOTERAPIA EN CÁNCER

- 54.** Inmunoterapia en cáncer  
Sergio Rivero, Marcelo Zylberman, Osvaldo Messina.

### ARTRITIS REUMATOIDEA

- 59.** La ecografía en la artritis reumatoidea: revisión de la literatura y puesta al día  
Santiago Ruta.

### INTER ALIA

- 64.** Osteoinmunología  
Alfredo S. Arturi.

### Directores

#### Alfredo Arturi

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

#### Kumiko Eiguchi

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

#### Juan José Scali

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

### Director de Edición

#### Guillermo Prado

Arkhetypo, Arte en Comunicación.

### Editores de Área

#### Inmunocardiología

##### Daniel Piñeiro

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

##### Secretaría de Redacción

**Nicolás Gutiérrez de la Cárcova**  
Hospital de Clínicas José de San Martín

##### Daniela Lobianco

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

#### Inmunodermatología

##### Gabriel Magariños

Profesor Asociado de Dermatología  
Universidad del Salvador.  
Dermatólogo a cargo del Área de Ensayos Clínicos  
Psoriasis Medicine Interdisciplinaria.  
Dermatopatólogo del Hospital  
Británico de Buenos Aires.

##### Secretaría de Redacción

##### María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires.

##### Geraldina Rodríguez Rivello

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

##### Matías Stringa

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

#### Inmunoendocrinología

##### Elisa Vaiani

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

##### Secretaría de Redacción

##### MARÍA V. FORCLAZ

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

##### Viviana C. Herzovich

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

#### Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

##### Alberto Allievi

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

##### Secretaría de Redacción

##### Alex Kostianovsky

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

##### Sebastián A. Muñoz

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

##### Alberto O. Orden

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

##### Gustavo Nasswetter

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

##### Secretaría de Redacción

##### Marina García Carrasco

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

##### Eleonora Bresan

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

##### Ricardo Russo

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

##### Secretaría de Redacción

##### Mariana González

Médica Reumatóloga Pediatra  
Complejo Médico Policial "Churrucá-Visca"

##### María M. Katsicas

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

#### Inmunoneumonología

##### Carlos M. Boccia

Especialista Universitario en Neumonología  
Ex-subdirector de la Carrera de Médicos  
Especialistas en Neumonología.  
Facultad de Medicina. UBA.  
Presidente de la Sociedad Argentina  
de Neumonología - AMA.

##### Secretaría de Redacción

##### Liliana Castro Zorrilla

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

##### Rubén Darío Paz

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

#### Inmuno oftalmología

##### Ariel Schlaen

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

##### Secretaría de Redacción

##### María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.  
Hospital de Clínicas José de San Martín.

##### María M. López

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

##### Soledad Ormaechea

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

#### Inmunooncología

##### Sergio M. Daniele

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

##### Oscar R. De Cristóforo

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

##### Secretaría de Redacción

##### Ana L. Carlini

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

##### Ezequiel Pérez

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

##### Javier Serer Ripoll

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

### Comité Asesor Editorial

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

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

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

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

**José A. Maldonado Cocco.** Doctor en Medicina. Profesor Consulto de Reumatología.

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

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

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

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

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

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

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

### Comité Asesor Científico Local

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

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

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

**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.** Médico Reumatólogo. Hospital Italiano de La Plata.

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

**Amelia Granel.** Reumatóloga. Unidad de Psoriasis y Artritis Psoriásica. Unidad de Transición de Reumatología Pediátrica a Adultos de la Pcia. de Buenos Aires. Hosp. San Roque. Gonnet. Directora Médica del Centro Platense de Reumatología. La Plata.

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

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

**Sebastián Magri.** Reumatología y Enfermedades Autoinmunes. Hospital Italiano de La Plata.

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

**Victoria Mástire.** Reumatóloga. Hospital Italiano de La Plata.

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

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

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

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

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

**Adrián Salas.** Instituto Policlínico 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.

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

### Comité Asesor Científico Internacional

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Naturaleza: Revisión

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Enfermedad autoinmune:

EAS asociadas a la infección por el virus de la hepatitis C.

Recibido 11/07/2017

Aceptado 28/07/2017

# Manifestaciones extrahepáticas en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C

## *Extrahepatic Manifestations in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection*

Soledad Retamozo<sup>1</sup>, Pilar Brito-Zerón<sup>2</sup>, Alejandro Alvarellos<sup>3</sup>, Francisco Caeiro<sup>4</sup>, Domingo Balderramo<sup>5</sup>, Eduardo Cuestas<sup>6</sup>, Manuel Ramos-Casals<sup>7</sup>, Verónica Saurit<sup>8</sup>.

### Resumen

La infección por el virus de la hepatitis C se ha asociado con enfermedades autoinmunitarias específicas tanto de órganos (tiroiditis, diabetes) como sistémicas. Las evidencias experimentales, virológicas y clínicas han demostrado una estrecha asociación entre la infección por el virus de la hepatitis C y el síndrome de Sjögren, siendo el síndrome de Sjögren asociado al virus de la hepatitis C indistinguible en la mayoría de los casos de la forma primaria. Con respecto a la artritis reumatoide (AR), los pacientes con poliartritis relacionada con el virus de la hepatitis C y el factor reumatoide positivo pueden cumplir los criterios de clasificación para la AR. El virus de la hepatitis C también se ha asociado con una presentación atípica del síndrome antifosfolípido, así como con el desarrollo de la sarcoidosis. Recientemente se ha descrito una mayor prevalencia de procesos hematológicos en pacientes con esta infección, incluyendo citopenias y trastornos linfoproliferativos. Existen datos actuales sobre el uso de nuevos agentes inmunosupresores y biológicos (principalmente micofenolato de mofetil, agentes anti-factor de necrosis tumoral y rituximab) en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C y manifestaciones autoinmunes o linfoproliferativas. Esta revisión analiza los últimos datos sobre la estrecha asociación de la infección crónica por el virus de la hepatitis C con procesos autoinmunes y linfoproliferativos.

**Palabras claves:** virus de la hepatitis C, vasculitis crioglobulinémica, enfermedades autoinmunes sistémicas, trastornos linfoproliferativos.

### Abstract

*Hepatitis C virus infection has been associated with specific autoimmune diseases, with both organ (thyroiditis, diabetes) and systemic diseases. Experimental, virological, and clinical evidence have demonstrated a close association between hepatitis C virus infection and Sjögren's syndrome. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus being indistinguishable in most cases from the primary form. With respect to rheumatoid arthritis, patients with polyarthritis related to hepatitis C virus and positive rheumatoid factor could meet the classification criteria for rheumatoid arthritis. The hepatitis C virus has also been associated with an atypical presentation of the antiphospholipid syndrome, as well as with the development of sarcoidosis. A higher prevalence of haematological processes has recently been reported in patients with hepatitis C virus infection, including cytopenias and lymphoproliferative disorders. There are recent data on the use of new immunosuppressive and biological agents (mainly mycophenolate mofetil, anti-tumor necrosis factor and rituximab agents) in patients with hepatitis C virus infection and autoimmune or lymphoproliferative manifestations. This review analyzes recent data on the close association of chronic hepatitis C virus infection with autoimmune and lymphoproliferative processes.*

**Keywords:** Hepatitis C virus, cryoglobulinemic vasculitis, systemic autoimmune diseases, lymphoproliferative disorders.

<sup>1</sup>Soledad Retamozo

Servicio de Reumatología.  
Hospital Privado Universitario de Córdoba.  
Córdoba, Argentina.  
Instituto De Investigaciones En Ciencias De La Salud (INICSA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Córdoba, Argentina.

<sup>2</sup>Pilar Brito-Zerón

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.  
Departamento de Medicina Interna.  
Hospital CIMA-Sanitas.  
Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Josep Font, CELLEX-IDIBAPS. Servicio de Enfermedades Autoinmunes, ICMiD, Hospital Clínic, Barcelona, España.

<sup>3</sup>Alejandro Alvarellos

Servicio de Reumatología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Posgrado Carrera de Reumatología. Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina.

<sup>4</sup>Francisco Caeiro

Servicio de Reumatología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Posgrado Carrera de Reumatología. Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina.

<sup>5</sup>Domingo Balderramo

Servicio de Gastroenterología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba, Córdoba, Argentina.

<sup>6</sup>Eduardo Cuestas

Servicio de Pediatría y Neonatología, Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Córdoba, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET), Córdoba, Argentina.

<sup>7</sup>Manuel Ramos-Casals

Grupo de Investigación del Síndrome de Sjögren (AGSAUR), Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Josep Font, CELLEX-IDIBAPS, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, ICMiD, Hospital Clínic, Barcelona, España.

<sup>8</sup>Verónica Saurit

Servicio de Reumatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Posgrado Carrera de Reumatología Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Argentina.

Todos los autores manifiestan no poseer conflicto de intereses.

### CORRESPONDENCIA:

Soledad Retamozo  
Hospital Privado Universitario de Córdoba.  
Naciones Unidas 346.  
X5016KEH B° Parque Vélez Sarsfield.  
Córdoba, Argentina.  
TE: 54.351.4688850  
soleretamozo@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La autoinmunidad y las infecciones virales están estrechamente relacionadas, y los virus han sido propuesto como posibles agentes etiológicos o desencadenantes de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). El virus de la hepatitis C (VHC), es un virus de ARN monocatenario, lineal, identificado en 1989 (1), siendo reconocido como uno de los virus más frecuentemente asociado con procesos autoinmunes. Hace una década atrás, varios autores describieron la asociación de la infección por el VHC con un grupo heterogéneo de afecciones extrahepáticas, como la fibrosis pulmonar, vasculitis cutánea, glomerulonefritis, úlceras de Mooren, porfiria cutánea tarda o liquen plano (2), aunque actualmente se acepta que existe un bajo grado de asociación con algunos de ellos (3). Recientemente, hubo un interés progresivo en la relación entre el VHC y las EAS (4). La asociación clínica de las diferentes EAS con la infección crónica por el VHC puede ser analizada desde dos puntos de vista diferentes, pero complementarios. En primer lugar, una revisión de la literatura encontró que alrededor de 500 pacientes con EAS coexistían con la infección crónica por el VHC (5), con el síndrome de Sjögren (SS, 182 casos), la artritis reumatoide (AR, 94 casos), el lupus eritematoso sistémico (LES, 67 casos) y con la poliarteritis nodosa (PAN, 41 casos), siendo las EAS las más frecuentemente descritas. En segundo lugar, el análisis de todas las referencias de series de pacientes con EAS sometidas a pruebas del VHC muestran una mayor prevalencia de infección por el VHC en pacientes con SS (17,6 %), PAN (14,4 %), LES (9,6 %) y AR (5,9 %) (5). Otros estudios más recientes se han centrado en la asociación entre la infección crónica por el VHC y los autoanticuerpos circulantes, las enfermedades autoinmunes órgano-específicas y por los procesos linfoproliferativos.

## AUTOANTICUERPOS Y VHC

Con frecuencia se detectan autoanticuerpos circulantes en pacientes con infección crónica por VHC. Los anticuerpos anti-nucleares (ANA), el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-músculo liso son los más frecuentes, mientras que otros autoanticuerpos (como anti-DNA, anti-ENA, AMA o anti-LKM-1) son infrecuentes (6-21) (Tabla 1). El ANA fue detectado en 589 (18,6 %) de 3.169 pacientes con VHC no seleccionados incluidos en 16 estudios (Tabla 1), aunque la prevalencia geográfica varió significativamente (21). Yee *et al.* (21) encontraron una prevalencia tres veces mayor del ANA en mujeres con VHC en comparación con los varones, sin correlación entre el ANA y la respuesta al tratamiento antiviral, mientras que Stroffolini *et al.* (20) no encontraron correlación entre los autoanticuerpos no órgano-específicos (NOSE) y las principales características epidemiológicas, bioquímicas e histológicas relacionadas con el VHC, o la respuesta al tratamiento antiviral. Esto sugiere que la presencia del ANA o NOSE en pacientes con VHC no debe considerarse una contraindicación para el tratamiento antiviral. El tratamiento antiviral combinado

(IFN-ribavirina) es seguro y efectivo en pacientes con VHC positivo a NOSE, con una prevalencia similar de respuesta a largo plazo entre pacientes NOSE positivos y NOSE negativos (49 vs. 57 %) (22). Los regímenes libres de interferón son preferibles en pacientes con enfermedad hepática inmunomediada, como la hepatitis autoinmune por la potencial exacerbación asociada al interferón. Sin embargo, se han reportado algunos casos de descompensación en pacientes tratados con esquemas que contienen sofosbuvir (23).

Con respecto a otros marcadores inmunológicos, Watt *et al.* (24) encontraron una correlación entre los niveles séricos de inmunoglobulina en pacientes con VHC (IgA, IgG y Ig total) y la progresión histológica a fibrosis hepática. Estos resultados son consistentes con los hallazgos en 321 pacientes con crioglobulinemia relacionada con el VHC, en los que se observó hipergammaglobulinemia más frecuentemente en pacientes cirróticos que en pacientes no cirróticos (25).

**Tabla 1. Meta análisis de los principales estudios que analizan la prevalencia de autoanticuerpos en series no seleccionadas de pacientes con infección crónica por VHC.**

Autoanticuerpos	Pacientes con VHC realizados	Marcadores positivos	Porcentaje (%)
Crioglobulinas	514	204	39.7
Factor Reumatoide	738	281	38.1
Anti-SMA	2203	481	21.8
Anticuerpo antinuclear	3169	589	18.6
Anti-LKM	2193	75	3.4
Anti-dsDNA	606	16	2.6
Anti-ENA	444	11	2.5
AMA	1210	4	0.3

VHC, virus de la hepatitis C; SMA, anticuerpos anti músculo liso; LKM, anticuerpos de microsomas de hígado-riñón; ENA, antígenos nucleares anti-extraíbles (anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-RNP, anti-Sm); AMA, anticuerpos antimitocondriales.

## ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y VHC

La asociación entre el VHC y las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) ha generado un progresivo interés en los últimos años. Las manifestaciones extrahepáticas frecuentemente observadas en pacientes con infección crónica por VHC (tanto clínica como inmunológica) pueden conducir al cumplimiento de los criterios de clasificación actuales de algunas EAS (Tabla 2).

El estudio más grande fue publicado en 2009 por el Grupo de Estudio Internacional HISPAMEC (26). El Registro HISPAMEC es un grupo de estudio internacional multicéntrico dedicado a la recopilación de datos sobre pacientes diagnosticados con EAS con evidencia serológica de infección crónica por VHC. El estudio incluyó a 1.020 pacientes con VHC positivo diagnosticados con EAS concomitan-

te en el sur de Europa (60 %), América del Norte (15 %), Asia (14 %), Europa del Norte (9 %), Sudamérica (1 %) y Australia (1 %). Las EAS más frecuentemente descritas fueron elSS (483 casos), la AR(150 casos), el LES(129 casos), la PAN (78 casos), el síndrome antifosfolípido (SAF) (59 casos), la miopatía inflamatoria (39 casos) y la sarcoidosis (28 casos). Por lo tanto, la EAS más comúnmente descrita en asociación con la infección crónica por el VHC fueron el SS (casi la mitad de los casos), la AR y el LES, con cerca de dos tercios de los casos reportados en el área mediterránea. En los pacientes con EAS-VHC, las características inmunológicas predominantes fueron la presencia de ANA, FR y de crioglobulinas.

**Tabla 2. Diferentes grados de asociación entre el VHC y las enfermedades autoinmunes sistémicas**

Grado de asociación	Características extrahepáticas del VHC. Superposición con los criterios de clasificación
<b>Alto</b>	
Síndrome de Sjögren	Xerostomía, xeroftalmia, tests oculares (+), biopsia de glándula salival (+), ANA, FR
Artritis reumatoidea	Artritis de 3 o más áreas articulares, artritis de las articulaciones de la mano, artritis simétrica, FR
Lupus eritematoso sistémico	Afectación articular, afectación renal, ANA, aPL, citopenias
<b>Intermedio</b>	
Poliarteritis nodosa	Debilidad, neuropatía periférica, creatinina elevada, marcadores positivos de VHB
Síndrome antifosfolípido	APL positivo, eventos trombóticos atípicos
Sarcoidosis	Fibrosis pulmonar
Miopatías inflamatorias	Debilidad, elevación GOT, GPT
<b>Bajo</b>	
Esclerosis sistémica	Fibrosis pulmonar
Granulomatosis de Wegener	Afectación renal
Arteritis de células gigantes	Edad >50 años
Polimialgia reumática	-
Espondilitis anquilosante	-

### Síndrome de Sjögren

Varios estudios experimentales (27,28), virológicos(29,30), y de evidencia clínica (31-33) han descrito una estrecha asociación entre el VHC y el SS. En 2002, se formó el Grupo de Estudio SS-HCV, una colaboración internacional multicéntrica que ha reclutado hasta ahora 137 pacientes con SS-VHC(34). Donde se encontró que el SS asociado al VHC es indistinguible en la mayoría de los casos de la forma primaria usando el conjunto de criterios de clasificación más reciente y hemos propuesto el término de SS asociado al VHC en aquellos pacientes con VHC que cumplen con los criterios de clasificación del SS del año 2002 (35). La infección crónica por VHC debe considerarse un criterio de exclusión para la clasificación del SS primario, no porque imite al SS primario, sino porque el virus puede estar implicado en el desarrollo del SS en un subgrupo específico de pacientes (36).

### Solapamiento con los criterios clasificatorios

Existe una considerable superposición entre los criterios diagnósticos europeos para el SS y algunas características extra hepáticas de la infección por VHC (Tabla 3). Extrapolando los principales estudios de grandes series de pacientes con VHC, se observó xerostomía en 158 (18 %) de 859 pacientes, xeroftalmía en 129 (17 %) de 769, pruebas oculares positivas en 83 (38 %) de 216, biopsia de glándula salival positiva (grados 3-4 de la clasificación de Chisholm-Mason) en 64 (25 %) de 251, ANA positivo en 481 (18 %) de 2641, y FR positivo en 357 (40 %) de 1.117 pacientes con VHC.

Por el contrario, los anticuerpos anti-Ro/SS-A positivos se describieron en sólo 30 (4 %) de 765 pacientes con VHC y el anti-La/SS-B en 27 (3 %) de 765. Estos porcentajes sugieren que el diagnóstico de SS podría hacerse fácilmente en pacientes con VHC que presentan síndrome sicca, ANA positivo, y/o FR. El SS diagnosticado en estos pacientes con VHC pueden ser considerados como una de las manifestaciones extra hepáticas de la infección crónica por VHC.

El principal aspecto diferencial entre el SS primario y el asociado con el VHC es el patrón inmunológico, con predominio de marcadores relacionados con la crioglobulinemia (crioglobulinas mixtas, FR, hipocomplementemia) sobre los marcadores relacionados con el SS (autoanticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B) en el SS asociado al VHC(34). Se encontró una prevalencia tres veces mayor de hipocomplementemia en pacientes con SS-VHC en comparación con los pacientes con SS primario(37). La crioglobulinemia parece ser el marcador inmunológico clave del SS asociado al VHC, teniendo una estrecha asociación con la actividad del FR y la activación del complemento.

**Tabla 3. Prevalencia de los criterios europeos de 1993 para el diagnóstico del SS en grandes series de pacientes con infección crónica por VHC**

1993 Criterios Europeos	Características presentes / pacientes VHC	Prevalencia (%)
Xerostomía	158/859	18
Xeroftalmia	129/769	17
Pruebas oculares (+)	83/216	38
Gammagrafía parotídea	Sin datos	Sin datos
Biopsia de la glándula salival	64/251	25
<b>Pruebas inmunológicas</b>		
Anticuerpos antinucleares	481/2641	18
Factor reumatoide	357/1117	40
Ro/SS-A	30/765	4
La/SS-B	27/765	3

### Prevalencia de la infección VHC en pacientes con SS

Recientemente, se ha descrito una prevalencia del 13 % de la infección crónica por VHC en 783 pacientes con SS. Los pacientes con SS-VHC tenían una edad media más elevada (59,6 frente a 51 años, P = 0,03) y una mayor fre-

cuencia de bajos niveles de C3 (53 % vs. 10 %,  $P < 0,001$ ), bajos niveles de C4 (65 % vs. 7 %,  $P < 0,001$ ), crioglobulinas (53 % frente a 10 %,  $P < 0,001$ ), un predominio de gammapatías monoclonales lambda (71 % frente a 30 %,  $p = 0,041$ ) y una elevada mortalidad (41 % vs. 8 %,  $P = 0,001$ ) en comparación con los pacientes sin VHC. La frecuencia de los anticuerpos anti-La en comparación con los anticuerpos anti-Ro fue mayor en los pacientes con SS-VHC (17 % vs. 15 %) y menor en los pacientes sin infección por VHC (30 % vs. 43 %). La frecuencia de detección concomitante de los tres principales marcadores relacionados con las crioglobulinas (crioglobulinas, actividad del factor reumatoide y consumo de C4) fue tres veces mayor en los pacientes con SS-VHC que en los pacientes sin VHC. Los pacientes con SS-VHC con genotipo 1b mostraron altas frecuencias de anomalías inmunológicas relacionadas con las crioglobulinas y las frecuencias más bajas de anticuerpos anti-Ro/La. Este patrón inmunológico puede contribuir a los malos resultados encontrados en los pacientes con SS-VHC (38). En un metaanálisis reciente, Wang *et al.* (39) han demostrado una asociación significativamente positiva entre la infección por VHC y el desarrollo del síndrome SS/sicca, con un OR de 3,31 (IC del 95 %, 1,46-7,48;  $P < 0,001$ ).

### **Triple asociación SS-VHC-linfoma**

En 2007 (40), se describió en primer lugar las características de la enfermedad del linfoma de células B en los pacientes con SS-VHC, su tratamiento, sus resultados y el pronóstico de supervivencia. Estos pacientes se caracterizan clínicamente por una elevada frecuencia de agrandamiento parotídeo y vasculitis, con un patrón inmunológico predominantemente dominado por la presencia de FR y la presencia de crioglobulinas mixtas de tipo II, por el predominio de linfomas MALT y una elevada frecuencia de afectación extranodal primaria en órganos en los que el VHC se replica (glándulas exocrinas, hígado y estómago). La triple asociación entre el SS, VHC y linfoma de células B sugiere un papel importante en la asociación de enfermedades autoinmunes y virales crónicas en la patogénesis de los trastornos linfoproliferativos de células B y refuerza la idea de que la autoinmunidad, la infección y el cáncer pueden estar estrechamente relacionados. Se recomienda una cuidadosa evaluación y seguimiento de los pacientes con VHC con SS asociado para ayudar al diagnóstico precoz y al tratamiento de un posible linfoma de células B.

### **Artritis reumatoide**

Es razonable que los pacientes con VHC con poliartritis y FR positivo puedan clasificarse clínicamente como portadores de AR. De los criterios revisados del ACR de 1988, hay 4 (artritis de 3 o más áreas articulares, artritis de las articulaciones de la mano, artritis simétrica y FR) que algunos pacientes con VHC pueden presentar. Rosner y col. (41) revisaron exhaustivamente la prevalencia y las características clínicas de la artritis relacionada con el VHC, y también analizaron la coincidencia significativa con la AR. La presentación clínica más frecuente de la artritis relacionada

con el VHC es la poliartritis inflamatoria crónica, cumpliendo los criterios de clasificación del ACR en más del 50 % de los casos. La existencia de rigidez matinal, nódulos reumatoideos y artritis erosiva (raramente descrita en el contexto de infección por VHC) (42,43) puede ser útil para diagnosticar una verdadera coexistencia de AR y VHC.

Patel *et al.* (44) identificaron 92 pacientes con VHC positivo (5,1 %) de los 1.706 pacientes con AR. En comparación con los pacientes con AR negativos para el VHC, los pacientes con VHC positivo eran más jóvenes, más frecuentemente afroamericanos y fumadores; con respecto al abordaje terapéutico, los pacientes con VHC positivo tuvieron menos probabilidades de recibir metotrexato y más probabilidades de recibir prednisona y terapias con factor de necrosis antitumoral (anti-TNF $\alpha$ ). Los autores concluyeron que los pacientes de AR con infección crónica asociada de VHC tenían un mayor puntaje de actividad de la enfermedad (asociadas principalmente con medidas más elevadas reportadas por los pacientes) y tenían más probabilidades de ser tratados con prednisona y terapias anti-TNF $\alpha$  y menos probabilidades de recibir metotrexato en comparación con el VHC negativos.

Diversos estudios se han centrado en la prevalencia y la importancia clínica de los anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP) en pacientes con infección crónica por VHC. Wener *et al.* (45) no encontraron anticuerpos anti-CCP en pacientes con VHC, aunque observaron algunos resultados falsos positivos en pacientes con CM, mientras que Bombardieri *et al.* (46) hallaron anticuerpos anti-CCP en el 76 % de los pacientes con AR y en el 60 % de los pacientes con AR más VHC, pero no en los pacientes con VHC, independientemente de su afectación articular. Lienesch *et al.* (47) encontraron anticuerpos anti-CCP en 1/50 pacientes con VHC sin artritis. Sene *et al.* (48) investigaron la fiabilidad diagnóstica de los anticuerpos anti-CCP para distinguir las manifestaciones reumatológicas asociadas con el VHC de la AR. Los anticuerpos anti-CCP se detectaron sólo en dos pacientes infectados por el VHC con compromiso articular (6 %), en ninguno sin artralgiás y en el 78 % de los pacientes con AR. Con una especificidad del 93 % y un valor predictivo positivo del 96 %, los anticuerpos anti-CCP fueron el marcador biológico más específico para la AR.

Estudios recientes han confirmado que los anticuerpos anti-CCP pueden ser útiles en la diferenciación de los pacientes con VHC de una AR real de aquellos con artropatía asociada al VHC (49). Ezzat *et al.* (50) testearon el suero de 30 pacientes con AR y de 22 pacientes con poliartritis asociada al VHC y encontraron que el 83 % de los pacientes con AR tenían anticuerpos anti-CCP en comparación con sólo el 4,5 % de los pacientes con VHC positivo con poliartropatía. La determinación de anticuerpos anti-CCP mostró una mayor especificidad para el diagnóstico de AR con respecto al FR (95,4 frente a 18,2 %), mientras que la sensibilidad fue similar (83,3 frente al 90 %).

## Lupus eritematoso sistémico

Los virus han sido postulados como posibles agentes etiológicos o desencadenantes en la patogenia del LES. La infección crónica por el VHC puede inducir características clínicas y serológicas (artritis, nefropatía, citopenias y títulos bajos de ANA o anti-DNA) que, en combinación, pueden cumplir con los criterios del ACR de 1982 para el LES.

En este contexto de autoinmunidad relacionado con el VHC, algunos trabajos han sugerido que la infección por VHC puede simular al LES. Algunos autores han analizado la prevalencia de la infección por el VHC en pacientes con LES (51-54), y se han publicado reportes de casos de su asociación (55,56). Cacoub *et al.* (51) encontraron anticuerpos anti-VHC (ELISA-2) en 7 (11 %) de 62 pacientes, aunque RIBA-2 fue positivo en sólo un paciente (2 %). Kowdley *et al.* (52) encontraron anticuerpos anti-VHC (ELISA-2) en 5 (12 %) de 42 pacientes con LES, pero sólo 3 (7 %) fueron positivos en el análisis de inmunoblot y 2 (5 %) fueron positivos para PCR (reacción en cadena de polimerasa). Ninguno de estos pacientes tenía síntomas de enfermedad hepática crónica, y sólo uno tenía resultados anormales en las pruebas hepáticas. Ramos-Casals *et al.* (56), analizaron una gran serie de pacientes con LES y encontraron que la infección por el VHC estaba presente en el 11 % de una población con LES no seleccionada. Esta prevalencia es significativamente superior a la prevalencia de la infección por VHC encontrada en el grupo control (1 %) y en la población general de Cataluña (1,2 %), y sugiere un posible vínculo entre la infección por el VHC y el LES. Resultados similares han sido obtenidos por Ahmed *et al.* (57) en los Estados Unidos (10 % en pacientes con LES comparado con 1,3 % en la población general).

En comparación con los pacientes con LES idiopático, los pacientes con LES-VHC presentan un patrón diferente de manifestaciones clínicas e inmunológicas, caracterizados principalmente por una menor frecuencia de manifestaciones cutáneas del LES, una mayor prevalencia de afectación hepática, una menor frecuencia de anticuerpos anti-DNA y una mayor prevalencia de hipocomplementemia y crioglobulinemia. Por lo tanto, parece que varios criterios del LES son muy específicos para el LES y rara vez están presentes en la infección por el VHC (*rash* malar, lesiones discoides, lesiones cutáneas subagudas, fotosensibilidad, manifestaciones neurológicas, títulos altos de ANA o anti-DNA y presencia de los anticuerpos anti-Smith). Se pueden definir dos subgrupos diferenciados de pacientes con LES-VHC: pacientes con infección por VHC y un LES verdadero, en los que el VHC podría ser un proceso concomitante o, quizá, podría actuar como un factor desencadenante, y los pacientes con un síndrome "tipo lupus" o *lupus-like* posiblemente causada por la infección por el VHC.

El primer grupo de pacientes tiene por lo menos dos de las siguientes características específicas del LES: *rash* malar, lesiones discoides, lesiones cutáneas subagudas, fotosensibilidad, criterios neurológicos, ANA 1/160, anticuerpos

anti-DNA 15U/mL o anti-Smith. Creemos que este subconjunto de pacientes con LES-VHC deben considerarse como un verdadero "LES" con una infección asociada al VHC.

Aunque el papel patogénico de la infección por el VHC en estos pacientes no está claro, es posible que el VHC actúe, como un factor desencadenante en algunos pacientes con antecedentes genéticos definidos. El segundo subconjunto presenta un LES leve, caracterizado principalmente por compromiso articular, características hematológicas, títulos más bajos de ANA y anti-DNA y crioglobulinas positivas en la mayoría de los casos. Se sabe que los pacientes con crioglobulinemia pueden presentar varias características comúnmente observadas en el LES, como artritis, nefropatía o hipocomplementemia (58). En este subgrupo de pacientes, es posible que la infección crónica por el VHC (asociada con la crioglobulinemia en algunos casos) pueda producir un "síndrome tipo lupus", imitando a un LES "verdadero" según los criterios revisados del año 1982 para la clasificación de LES. Estos estudios sugieren que las pruebas de VHC deben ser consideradas en el diagnóstico de LES, especialmente en pacientes sin características cutáneas típicas de LES y con bajos títulos de autoanticuerpos (ANA y anti-DNA), afectación hepática o crioglobulinemia. Por el contrario, los pacientes con infección crónica por el VHC y las características extrahepáticas imitando al LES deben someterse a pruebas de detección de la presencia de ANA y de anti-DNA.

En 2009, Mohan *et al.* (59) detectaron la infección por el VHC en 50 pacientes con LES (48 mujeres, 2 hombres). Los anticuerpos anti-VHC se detectaron en tres pacientes con LES, pero ninguno de ellos fue positivo por PCR, y los autores describieron una diferencia estadísticamente significativa entre la prevalencia de anticuerpos anti-VHC en pacientes con LES ( $n = 3$ ; 6 %) y la prevalencia encontrada en los controles ( $n = 44$ , 0,43 %).

## Síndrome antifosfolípido

La posible asociación del SAF con los virus ha generado un creciente interés. Históricamente, los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) siempre han estado estrechamente asociados con agentes infecciosos, desde que se detectaron por primera vez en sueros de pacientes con sífilis (60). En una revisión reciente, Uthman y Gharavi (61) han analizado el papel etiopatogénico de los virus en el SAF y han descrito casos aislados asociados a virus tales como citomegalovirus, varicela zoster, virus Epstein-Barr y VHC.

Recientemente se ha analizado un total de 45 pacientes con VHC con características clínicas relacionadas con el SAF (62). En comparación con la serie de SAF general, los pacientes con SAF-VHC tuvieron una edad media más elevada y un espectro clínico diferente de afectación trombótica, con una menor frecuencia de las características más típicas del SAF, como trombosis periférica o características neurológicas y, en contraste, tuvieron una mayor preva-



lencia de rasgos atípicos o poco frecuentes del SAF, tales como infarto de miocardio o eventos tromboticos intra-abdominales. Además, se observó una mayor frecuencia de marcadores inmunológicos positivos que a menudo se detectan en la infección crónica por el VHC, como ANA, crioglobulinas, hipocomplementemia y FR, en pacientes con SAF-VHC. Además, la mayor prevalencia de anticoagulante lúpico (AL) (80 %) en pacientes con SAF-VHC puede explicar la presencia de eventos tromboticos en este subconjunto de pacientes con VHC, ya que su prevalencia en pacientes no seleccionados con VHC es extremadamente baja (menos del 1 %).

Los agentes infecciosos pueden desempeñar un papel etiológico diverso en la expresión clínica del SAF, ya que las infecciones bacterianas probablemente actúan como desencadenantes de la forma aguda, devastadora y multiorgánica del SAF (SAFcatastrófico), mientras que las infecciones virales crónicas (como el VHC y el HIV) pueden desencadenar una presentación heterogénea, atípica del SAF.

## Vasculitis sistémicas

### *Vasculitis crioglobulinémica*

Los pacientes con crioglobulinemia presentan un espectro muy amplio de características clínicas. Aunque más del 50 % de los pacientes presentan un curso clínico relativamente benigno con buen pronóstico y supervivencia (63), algunos pueden presentar una afectación grave de órganos internos. Por qué algunos pacientes crioglobulinémicos presentan esta grave vasculitis crioglobulinémica sigue siendo poco clara. Ferri *et al.* (63) describieron que el 35 % de sus pacientes con vasculitis crioglobulinémica tenía un curso clínico moderado-grave, y el pronóstico estaba seriamente afectado no sólo por el compromiso crioglobulinémico, sino también por condiciones asociadas como la insuficiencia hepática relacionada con el VHC.

Dos estudios han analizado las características clínicas de la crioglobulinemia relacionada con el VHC en grandes series de pacientes. Sene *et al.* (64) estudiaron 125 pacientes con CM retrospectivamente y encontraron que la vasculitis crioglobulinémica estaba asociada con edad avanzada, mayor duración de la infección por el VHC, CM tipo II y nivel séricos elevados de crioglobulinas. Ferri *et al.* (63) analizaron las características demográficas, clínicas y serológicas y la supervivencia en 231 pacientes con CM. Ciento sesenta y ocho pacientes fueron examinados para la infección por VHC, siendo positivo en 155 (92 %). Se observaron neoplasias malignas en el 15 % de los pacientes, principalmente linfoma no Hodgkin (LNH) y carcinoma hepatocelular, y las principales causas de muerte se relacionaron con la CM (64 %), el LNH (13 %) y compromiso hepático (13 %).

La crioglobulinemia que pone en peligro la vida se encuentra entre el 10-15 % de los pacientes con síndrome

crioglobulinémico. El tipo más frecuente de afectación potencialmente mortal es la insuficiencia renal por glomerulonefritis crioglobulinémica. Datos recientes sugieren que la glomerulonefritis crioglobulinémica afecta significativamente el pronóstico y la supervivencia (65).

Ferri *et al.* (63) describieron que la principal causa de muerte en sus pacientes con crioglobulinemia era la insuficiencia renal secundaria a glomerulonefritis crioglobulinémica, con una tasa de supervivencia del 33 % tras un seguimiento medio de 10 años, mientras que Tarantino *et al.* (66) describieron una tasa de supervivencia del 49 % a los 10 años después de la biopsia renal en 105 pacientes con glomerulonefritis crioglobulinémica. Nosotros encontramos una tasa de supervivencia del 39 %, siendo el compromiso crioglobulinémico el que contribuyó directamente a la muerte en sólo un tercio de los casos, siendo la infección y la enfermedad hepática las causas más frecuentes de mortalidad (67). Del mismo modo, Tarantino *et al.* (66) encontraron que las principales causas de muerte fueron la enfermedad cardiovascular, la hepatopatía y las infecciones. La glomerulonefritis crioglobulinémica parece tener un mal pronóstico en pacientes con crioglobulinemia relacionada con el VHC. La mayoría de nuestros pacientes con afectación renal grave tenían infección crónica por VHC, mientras que Beddhu *et al.* (68) encontraron que todos sus pacientes cuya creatinina sérica se habían duplicado o que habían progresado a enfermedad renal terminal eran positivos para el VHC. La insuficiencia renal en el momento del diagnóstico también se relacionó con un mal pronóstico. Tarantino *et al.* (66) encontraron que los pacientes con un nivel inicial de creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl tenían un mayor riesgo de enfermedad renal terminal o muerte.

Sin embargo, más recientemente, Matignon *et al.* (69) describieron que el 10 % de los pacientes que no tenían VHC con glomerulonefritis crioglobulinémica entraron en insuficiencia renal en etapa terminal, un porcentaje doblemente superior a los encontrados en nuestro estudio en pacientes con VHC con insuficiencia renal, lo que sugiere que el pronóstico puede haber mejorado en pacientes con VHC, posiblemente relacionado con la estandarización progresiva del uso de terapias antivirales. Roccatello *et al.* (70) evaluaron 146 pacientes con nefritis crioglobulinémica, de los cuales el 87 % (n = 127) eran positivos para el VHC, y observaron crioglobulinas de tipo II (IgG/IgM- $\kappa$ ) en el 74,4 % de los casos; el resto tenía crioglobulinas tipo III. La glomerulonefritis membrano proliferativa difusa fue el patrón histológico más frecuente (83 %), y la edad avanzada, los niveles de creatinina sérica elevados y la proteinuria elevada al momento del diagnóstico se asociaron con el desarrollo de insuficiencia renal y mortalidad. La supervivencia a los 10 años fue sólo del 30 %, siendo la enfermedad cardiovascular la causa de muerte en más del 60 % de los pacientes. Otras causas de muerte incluyeron infecciones (10 %), insuficiencia hepática (19 %) y neoplasias (3 %). En un estudio más reciente, 151 pacientes consecutivos con

ARN del VHC con vasculitis crioglobulinémica mixta fueron prospectivamente seguidos entre 1993 y 2009. Los factores predictivos de mal pronóstico fueron fibrosis hepática grave (hazard ratio [HR], 5,3), así como la cardiopatía HR, 4,2), el compromiso del sistema nervioso central (HR, 2,7) y la afectación renal (HR, 1,9) al inicio de la enfermedad. También se observó que los pacientes tratados con antivirales tenían un mejor pronóstico, pero el uso de agentes inmunosupresores se asoció con un peor pronóstico. Las tasas de supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años (desde el momento del diagnóstico de la crioglobulinemia mixta) fueron de 96 %, 86 %, 75 % y 63 % respectivamente (71).

Además, la insuficiencia renal crónica puede aumentar la inmunosupresión y el riesgo de procesos infecciosos. De hecho, cuatro de los cinco pacientes que murieron en nuestra serie debido a procesos infecciosos presentaron insuficiencia renal crónica por glomerulonefritis crioglobulinémica (67). La vasculitis gastrointestinal y la hemorragia pulmonar son muy raras y tienen un pronóstico muy pobre en pacientes con crioglobulinemia. De los 33 casos bien documentados, 26 (80 %) fallecieron (67). Esto ilustra el pronóstico extremadamente bajo de la afectación pulmonar e intestinal en la vasculitis crioglobulinémica, con una elevada mortalidad al momento de la presentación clínica, con un mal pronóstico en los supervivientes que presentan un episodio adicional. La falta de un protocolo terapéutico (debido a la rareza de este tipo de compromiso) junto con la elevada mortalidad en pacientes con otros tipos de vasculitis, significa que esta presentación clínica es uno de los principales retos en el tratamiento de pacientes con crioglobulinemia.

#### ***Vasculitis sistémica no crioglobulinémica***

La PAN es considerada como la vasculitis sistémica más frecuente asociada con la infección crónica por el VHC. Se han descrito más de 60 pacientes con VHC, en algunos casos en asociación con coinfección por VHB (34). Además, la prevalencia de marcadores del VHC en pacientes con PAN es alta, con anticuerpos positivos para el VHC detectados en 25 (14 %) de los 173 pacientes analizados. Varios de los criterios de 1990 para la clasificación de la PAN, como pérdida de peso, mialgias o debilidad, neuropatía periférica, elevación de urea/creatinina, y marcadores positivos del VHB, se observan a menudo en pacientes con VHC. Aunque la vasculitis crioglobulinémica podría imitar histológicamente la afectación cutánea o renal observada en la poliarteritis microscópica, la PAN clásica muestra inflamación necrotizante de arterias pequeñas o medianas sin glomerulonefritis o vasculitis en las arteriolas, capilares o vénulas. Por lo tanto, la diferencia principal entre los dos tipos de vasculitis sistémica más frecuentemente asociada con el VHC (PAN y crioglobulinemia) es el tamaño diferente de los vasos involucrados. La alta especificidad de este criterio histológico puede ser útil en el diagnóstico

diferencial de la PAN o de la vasculitis crioglobulinémica por VHC.

En el Registro HISPAMEC (26), se describieron 78 pacientes con VHC positivo diagnosticados con PAN (41 % mujeres, edad media  $44 \pm 3,6$  años al diagnóstico de la PAN y  $42 \pm 3,7$  años al diagnóstico del VHC). Los pacientes cumplieron con los criterios de clasificación de la PAN: inflamación necrotizante de arterias medianas o pequeñas en muestras de biopsias en 54/57 (95 %), livedo reticularis 35/57 (61 %), pérdida de peso 34/57 (60 %), polineuropatía 34/57 (60 %), mialgias o debilidad 33/57 (58 %), arteriografía alterada 28/57 (49 %), hipertensión 21/57 (37 %), aumento de la creatinina 15/57 (26 %) y antígeno de superficie VHB positivo en 15/57 (26 %) pacientes. Ningún paciente presentó afectación testicular.

En una cohorte francesa de 161 pacientes con vasculitis relacionada con el VHC, Saadoun *et al.* (72) identificaron 31 (19 %) pacientes diagnosticados con PAN (edad media de 64,5 años al diagnóstico, 55 % mujeres). En comparación con un grupo control de pacientes con vasculitis crioglobulinémica relacionada con el VHC (CM-VHC), la PAN asociada al VHC mostró una mayor frecuencia de fiebre y pérdida de peso, hipertensión severa, compromiso gastrointestinal, mononeuropatía multifocal sensitiva-motora aguda severa, microaneurismas en riñón e hígado y aumento de los niveles de proteína C reactiva.

Otras vasculitis sistémicas raramente se asocian con la infección crónica por el VHC, como la arteritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu, la granulomatosis de Wegener, la vasculitis de Churg-Strauss y la púrpura de Henoch-Schönlein (73). Los criterios de 1990 para estas vasculitis mostraron una pequeña superposición con las características extrahepáticas más comunes observadas en la infección por el VHC y la coexistencia de estas vasculitis con la infección por VHC puede considerarse un fenómeno casual.

#### **Sarcoidosis**

La primera asociación entre la sarcoidosis y el VHC fue descrita en 1993 por Blum *et al.* (74) y estaba directamente relacionada con el inicio del tratamiento con interferón-alfa. Ramos-Casals *et al.* (75) analizaron las características clínicas y los resultados en 68 casos de sarcoidosis coexistente con infección crónica por VHC, en casi el 75 % de los cuales se desencadenó la sarcoidosis por la terapia antiviral (75). Se han descrito otros dos patrones de asociación entre la sarcoidosis y el VHC: la coexistencia de ambas enfermedades en pacientes con VHC sin tratamiento previo y la reactivación de una sarcoidosis preexistente en pacientes con VHC tratados posteriormente con terapias anti-VHC.

### **Sarcoidosis desencadenada por interferón**

La sarcoidosis puede desencadenarse o exacerbarse en algunos pacientes con VHC que reciben tratamiento antiviral que incluye interferón. Sin embargo, este fenómeno sigue siendo infrecuente. Se registraron cinco casos de sarcoidosis desencadenados por la terapia antiviral en casi 2000 pacientes con VHC tratados en la Unidad de Hígado del Hospital Clinic de Barcelona (34), con una prevalencia del 0,2 %, muy similar a la observada por Leclerc *et al.* (76), quienes describieron un caso en 1159 pacientes con VHC tratados con interferón-alfa (0,1 %). Por lo tanto, debe considerarse una prevalencia de 1-2 casos de sarcoidosis por 1.000 pacientes con VHC tratados con agentes antivirales. Como la prevalencia estimada de sarcoidosis oscila entre 1 a 40 casos por 100.000 habitantes, la frecuencia de la sarcoidosis parece ser mayor en los pacientes con VHC que reciben terapia antiviral que en la población general.

El análisis de 50 casos de sarcoidosis desencadenados por el tratamiento antiviral para la infección por VHC (75) ha permitido una mejor definición de las principales manifestaciones clínicas y el resultado de esta forma inducida de sarcoidosis. Aparece predominantemente en mujeres de mediana edad, de las cuales una cuarta parte habían recibido previamente tratamientos antivirales, sin respuesta en la mayoría de los casos. En los dos tercios de los 50 casos, la sarcoidosis se desencadenó en los primeros 6 meses del tratamiento antiviral. Aunque es menos frecuente, la sarcoidosis también puede aparecer después de la finalización del tratamiento antiviral, pero en todos estos casos la enfermedad surgió en los primeros 3 meses después de la finalización del mismo. La relación causa-efecto entre la administración del interferón y el desarrollo de la sarcoidosis parece estar clara en casi todos los casos. Sin embargo, debe considerarse un posible papel adicional para la ribavirina. En 10 de 12 pacientes que habían recibido monoterapia con interferón-alfa antes del desarrollo de la sarcoidosis, la lesión granulomatosa apareció durante el segundo tratamiento con interferón y ribavirina y no antes del tratamiento con interferón solo. La ribavirina puede aumentar la respuesta de Th1 aumentando la producción y expresión del ARNm de la IL-12, aumentando la producción de IFN- $\gamma$  y del factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , disminuyendo la respuesta de los Th2. En consecuencia, la mejoría de la reacción inmunitaria de tipo Th1 inducida por el tratamiento combinado podría desencadenar reacciones granulomatosas con mayor frecuencia que con la monoterapia con interferón-alfa. Esto podría explicar el número progresivamente mayor de casos publicados en los últimos años: sólo 10 casos publicados entre 1993 y 1999, mientras que en los últimos 4 años, coincidiendo con el uso generalizado del tratamiento combinado, el número de casos se ha multiplicado por cuatro.

En estos pacientes con VHC mas sarcoidosis desencadenada por la terapia antiviral se observó un patrón clínico específico, con una mayor prevalencia de afectación cutánea y articular y menor frecuencia de adenopatías hiliares

y extrapulmonares en comparación con los pacientes con sarcoidosis negativos para el VHC no seleccionados. Los pulmones estaban afectados en más del 90 % de todos los pacientes con sarcoidosis, mientras que en los pacientes con VHC con sarcoidosis el porcentaje observado fue del 76 %. Por el contrario, mientras que la afectación cutánea suele ocurrir en alrededor del 25 % de todos los pacientes con sarcoidosis, el porcentaje de sarcoidosis provocado por la terapia antiviral fue del 60 %. Además, la sarcoidosis cutánea fue la única manifestación clínica en seis pacientes (75), una presentación clínica rara vez observada en pacientes que no eran portadores de VHC. No se conocen las razones de esta predilección específica por la afectación cutánea. Aunque la sarcoidosis cutánea puede ocurrir aisladamente, es más comúnmente vista como una manifestación de enfermedad sistémica. Se observó una afectación sarcoide grave (por ejemplo, fibrosis pulmonar progresiva, compromiso cardíaco y del sistema nervioso central) en menos del 5 % de los pacientes con sarcoidosis desencadenada por la terapia antiviral (75), una cifra similar a la publicada en series generales de pacientes con sarcoidosis (77).

Aunque la historia natural de la sarcoidosis es muy variable, la remisión espontánea ocurre en casi los dos tercios de los pacientes, mientras que el curso es crónico y progresivo en el 10-30 % (77). Casi el 85 % de los casos de sarcoidosis desencadenada por la terapia anti-VHC mejoraron o remitieron espontáneamente (75), y en menos del 10 % de los casos tuvieron un curso crónico y estable. La mejoría o remisión estuvo claramente relacionada con la suspensión del tratamiento antiviral, sólo en el 35 % de los pacientes que requirieron corticosteroides sistémicos. En la mayoría de las grandes series publicadas, el 30-50 % de los pacientes no seleccionados con sarcoidosis fueron tratados con corticosteroides (77), aunque los síntomas que requieren corticosteroides sigue siendo controvertido. En pacientes con enfermedad leve (principalmente piel), los esteroides tópicos pueden ser todo lo que se necesita, mientras que en aquellos con enfermedad sistémica sintomática, a menudo se emplean corticosteroides orales.

Pocos datos están disponibles sobre la respuesta a la terapia antiviral en pacientes con sarcoidosis mas VHC. Cerca del 50 % de nuestros pacientes tratados con IFN/RBV presentaron una respuesta viral al final del tratamiento, una prevalencia similar a la observada en pacientes con VHC no seleccionados. También hemos revisado la respuesta de los pacientes con anti-VHC en los casos publicados en la literatura (75). La respuesta fue detallada solo en 23 casos, con una tasa de respuesta viral del 48 %. Según estas cifras, una respuesta viral similar al tratamiento anti-VHC parece ser observada en pacientes con sarcoidosis con VHC en comparación con las series más recientes de pacientes con VHC no seleccionados.

Algunas recomendaciones para el manejo de pacientes con VHC con sarcoidosis desencadenada por la terapia antiviral deben ser sugeridas para la práctica clínica diaria.

En primer lugar, debe realizarse una evaluación precisa de los efectos adversos relacionados con el interferón (como artralgias, fiebre, mialgias o fatiga), para separar claramente estos efectos de la sintomatología originada por la sarcoidosis, descartando una sarcoidosis desencadenada subyacente en pacientes con efectos secundarios más graves. En segundo lugar, se sugiere una radiografía de tórax basal al iniciar la terapia antiviral, con un seguimiento específico centrado en el posible desarrollo de síntomas cutáneos o respiratorios. En tercer lugar, debe considerarse un abordaje terapéutico diferente según la gravedad de la sarcoidosis desencadenada. En pacientes con enfermedad leve (afectación cutánea, linfadenopatía) el cese de la terapia antiviral probablemente será suficiente, aunque la continuación podría considerarse en estrecho seguimiento (especialmente en pacientes con lesiones cutáneas aisladas). En pacientes con enfermedad grave (afectación pulmonar difusa, enfermedad sistémica) es obligatorio el cese de la terapia antiviral, probablemente junto con la iniciación de corticosteroides orales (agregando agentes inmunosupresores según la evolución clínica). En estos casos, una monitorización estrecha de la función hepática, los niveles de ARN-VHC y el recuento celular es obligatorio. Por último, con respecto al uso de la terapia antiviral en pacientes con VHC con sarcoidosis previa, la terapia antiviral en estos pacientes sólo debe indicarse con extrema precaución y una evaluación individualizada estricta, especialmente en pacientes que recibieron cursos antivirales previos.

Recomendaciones para el tratamiento de la sarcoidosis en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C

- ✍ Realizar una radiografía de tórax al comenzar el tratamiento antiviral.
- ✍ Evaluar con precisión los efectos adversos relacionados con el IFN, descartando la existencia de una sarcoidosis no diagnosticada en pacientes con efectos secundarios inesperadamente graves o prolongados relacionados con el IFN.
- ✍ Seguimiento específico centrado en el posible desarrollo de síntomas cutáneos o respiratorios sugestivos de sarcoidosis.
- ✍ Suspender el tratamiento antiviral en pacientes con sarcoidosis leve (afectación cutánea, linfadenopatía), aunque la continuación podría considerarse bajo estrecho seguimiento.
- ✍ En pacientes con sarcoidosis severa (afectación pulmonar difusa, compromiso sistémico), el cese del tratamiento antiviral es obligatorio.
- ✍ Cuando la gravedad de la afectación sarcoide requiere tratamiento con corticosteroides y / o agentes inmunosupresores, es obligatorio un monitoreo cercano de la función hepática, los niveles de ARN del VHC y del recuento celular.
- ✍ En los pacientes con VHC con sarcoidosis previa, el tratamiento antiviral sólo debe indicarse con extrema precaución y una evaluación individualizada estricta.

### **Sarcoidosis en pacientes sin tratamiento previo**

El primer caso de sarcoidosis en pacientes con VHC sin tratamiento previo fue presentado por Belgodere *et al.* (78) en 1999, y la asociación de las dos enfermedades fue considerada casual. Se han publicado 18 casos adicionales en los últimos 4 años, lo que sugiere que esta situación puede ser más frecuente de lo que se suponía anteriormente. Sin embargo, esta asociación debe considerarse como menos frecuente que la asociada con el tratamiento anti-VHC. No se encontraron diferencias en las características clínicas o en el pronóstico entre los pacientes con VHC no tratados previamente y la sarcoidosis desencadenada por la terapia anti-VHC. De hecho, ningún estudio ha analizado la prevalencia de la infección por el VHC en grandes series de pacientes no seleccionados con sarcoidosis, aunque Bonnet *et al.* (79) describieron una mayor prevalencia en una pequeña serie de pacientes con sarcoidosis, detectando la infección por VHC en 5 de 32 pacientes con sarcoidosis. Aunque en algunos de estos pacientes puede existir una coexistencia ocasional de dos enfermedades independientes, el papel del VHC como agente etiopatogénico para la sarcoidosis debe investigarse en futuros estudios de casos y controles de gran tamaño.

El Registro HISPAMEC (26), describe a 28 pacientes con sarcoidosis no relacionados con el tratamiento antiviral (70 % mujeres, edad media  $50 \pm 4,76$  años al diagnóstico de sarcoidosis y  $54 \pm 3,75$  años al diagnóstico del VHC). Veinte de los 24 (83 %) pacientes presentaron síntomas respiratorios, 10/24 (42 %) afectación cutánea, adenopatías extrapulmonares en 12/24 (50 %, cervical en 8, supraclavicular en 3, inguinal en 2, abdominal en 1), compromiso articular en 3/24 (13 %), afectación renal en 1/24 (4 %) y afectación de la glándula parótida en 2/24 (7 %) pacientes.

### **Miopatías inflamatorias**

La asociación del VHC con miopatías inflamatorias se encuentra principalmente en casos aislados, con un total de 36 casos publicados, de los cuales 21 fueron polimiositis (73). En contraste, sólo tres estudios han analizado la prevalencia del VHC en series de pacientes con miopatías inflamatorias y encontraron a la infección por VHC en 12 de 126 pacientes (9,5 %) (73). Los criterios de Bohan y Peter muestran un pequeño grado de superposición con la infección por el VHC, ya que los pacientes con VHC presentan con poca frecuencia debilidad muscular con elevación de los niveles de enzimas musculares o evidencia electromiográfica de una miopatía generalizada. Por lo tanto, en la actualidad, las miopatías inflamatorias están ligeramente asociadas con la infección por el VHC.

En el Registro de HISPAMEC (26), se describieron 39 pacientes con hepatitis C con miopatías inflamatorias (59 % mujeres, edad media al diagnóstico de 52 años). Los pacientes cumplieron con los siguientes criterios de clasificación para las miopatías inflamatorias: cambios miopáticos en la electromiografía 34/34 (100 %), debilidad muscular proximal 33/34 (97 %), aumento de las concen-

tracciones séricas de enzimas musculares 33/34 (97%), hallazgos histopatológicos consistentes con miositis inflamatoria en 33/34 (97%) y lesiones cutáneas sugestivas de dermatomiositis en 13/34 (38%).

Un estudio reciente de casos y controles (80) ha evaluado la prevalencia de la infección por el VHC en 114 pacientes con miositis por cuerpos de inclusión comprobados por biopsia y en 44 pacientes con diagnóstico de polimiositis de edad similar en el mismo período. Se encontró una mayor frecuencia de infección por el VHC en pacientes con miositis por cuerpos de inclusión en comparación con aquellos con polimiositis y con una prevalencia de infección por el VHC en la población general japonesa (28% vs. 4,5% vs. 3,4%), lo que sugiere un posible vínculo etiopatogénico entre el VHC y la miositis por cuerpos de inclusión.

## Otras enfermedades autoinmunes sistémicas

Aunque se ha descrito siete pacientes con esclerosis sistémica e infección por el VHC (73), esta asociación debe considerarse muy poco frecuente. Los criterios para el diagnóstico de la esclerosis sistémica son altamente específicos, ya que la existencia de esclerosis cutánea y anticuerpos positivos anti-Scl70 / anticentrómero se describen con poca frecuencia en pacientes con VHC. En 2013, Giuggioli *et al.* (81) describieron 4 pacientes con esclerosis sistémica con esclerodermia limitada y anticuerpos anticentrómeros positivos con crioglobulinemia mixta sintomática, todos ellos con úlceras cutáneas complicadas de los miembros inferiores e hipertensión pulmonar. En todos los casos, el diagnóstico de esclerosis sistémica precedió al inicio clínico de las manifestaciones crioglobulinémicas.

Otras enfermedades autoinmunes sistémicas asociadas al VHC han sido descritas, entre ellas la enfermedad de Behcet (siete casos), la enfermedad de Still (un caso), la espondilitis anquilosante (un caso) y la enfermedad mixta del tejido conectivo (un caso) (5). Herrera *et al.* (82) describieron un paciente con policondritis recidivante (PR), VHC y CM, en quienes el tratamiento con terapia anti-VHC mejoró los síntomas de la PR.

## ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS Y VHC

El tropismo específico del VHC para muchos tipos de células extrahepáticas (Tabla 4), especialmente para las células sanguíneas circulantes, ha sido sugerido por varios estudios (83-93), proporcionando un vínculo claro entre el VHC y el desarrollo de procesos hematológicos autoinmunes y neoplásicos. La susceptibilidad de las células sanguíneas a la infección por el VHC podría potenciarse mediante la coexistencia de infecciones virales crónicas adicionales.

**Tabla 4. Localizaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C**

Células sanguíneas circulantes	Referencias
Linfocitos-B	Crovatto <i>et al.</i> (2000), Ducoulombier <i>et al.</i> (2004)
Linfocitos-T	Crovatto <i>et al.</i> (2000)
Monocitos	Crovatto <i>et al.</i> (2000)
Neutrófilos	Crovatto <i>et al.</i> (2000)
Plaquetas	Crovatto <i>et al.</i> (2000)
Tejidos extrahepáticos	Referencias
Glándulas salivales	Arrieta <i>et al.</i> (2001), Toussirof <i>et al.</i> (2002)
Mucosa gástrica	De Vita <i>et al.</i> (2000)
Músculo estriado	Authier <i>et al.</i> (2003), Di Muzio <i>et al.</i> (2003)
Nervio periférico	Authier <i>et al.</i> (2003), Bonetti <i>et al.</i> (1999)
Sistema nervioso central	Radkowski <i>et al.</i> (2002)
Miocardio	Okabe <i>et al.</i> (1997)
Lesiones cutáneas	Agnello and Abel (1997)

Laskus *et al.* (94) describieron que el VIH facilita la infección y la replicación del VHC en las células sanguíneas circulantes, hecho que podría estar relacionado con el desarrollo de citopenias graves en algunos pacientes con VHC-VIH (95).

## Citopenias autoinmunes

Aunque las citopenias relacionadas con el VHC no son infrecuentes, por lo general se consideran anomalías leves del laboratorio sin significación clínica, especialmente en pacientes con hipersplenismo. La más frecuente es la trombocitopenia, que tiene un curso clínico crónico y el sangrado severo es infrecuente. De Almeida *et al.* (96) no encontraron asociación entre los genotipos del VHC y la trombocitopenia, aunque el ARN del VHC fue detectado con mayor frecuencia en las plaquetas de los pacientes trombocitopénicos que en aquellos con un recuento plaquetario normal. Wang *et al.* (97) describieron una frecuencia 10 veces mayor de trombocitopenia en pacientes con VHC en comparación con los controles negativos para VHC, y la trombocitopenia se correlacionó con la gravedad de la enfermedad hepática relacionada con el VHC.

Se observan citopenias graves en algunos pacientes con VHC, relacionados o no con el tratamiento antiviral. La trombocitopenia puede ser grave ( $<30 \times 10^9 / L$ ) en pacientes con VHC sin tratamiento previo, y en algunos se asocia con enfermedades autoinmunes concomitantes, con la crioglobulinemia y con la coinfección por VIH (95). Recientemente se han notificado dos casos de anemia hemolítica autoinmune (AHA) con Coombs positiva en pacientes no tratados con IFN (98,99). Anteriormente, se habían descrito 17 casos de AHA relacionada con el VHC (95), frecuentemente asociados con enfermedades autoinmunes, siendo la crioglobulinemia el marcador inmunológico más frecuente. Por último, también se han descrito casos aislados de aplasia pura de glóbulos rojos en pacientes con VHC (95,100).

Dufour *et al.* (101) han caracterizado las principales características de las citopenias autoinmunes severas en 16 pacientes con infección por el VHC, incluidos 13 pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI), uno con anemia hemolítica autoinmune (AHA) y dos con síndrome de Evans. Los pacientes con PTI tuvieron una respuesta pobre a los corticoides iniciales, las inmunoglobulinas intravenosas condujeron a la eficacia transitoria en tres de cuatro pacientes, y en los no respondedores, cinco de siete pacientes respondieron a la esplenectomía. El rituximab fue eficaz en dos pacientes. De los ocho pacientes tratados con terapia antiviral (IFN-alfa +/- ribavirina), cinco obtuvieron respuestas completas o parciales.

Chiao *et al.* (102) evaluaron la frecuencia de la PTI y de la AHA en 120.908 veteranos estadounidenses con infección por VHC. Los autores describieron 296 casos de PTI y 90 casos de AHA, siendo las tasas de incidencia global de PTI de 30,2 por 100.000 personas-año y de AHA de 11,4 por 100.000 personas-año, respectivamente. La infección por el VHC se asoció con elevado riesgo para PTI (HR, 1,8) y AHA (HR, 2,8).

## Enfermedades linfoproliferativas

Varios estudios han encontrado una mayor prevalencia de trastornos linfoproliferativos en pacientes con VHC (103-105). Matsuo *et al.* (106) e Iwata *et al.* (104) realizaron un metaanálisis de 23 estudios epidemiológicos sobre la asociación entre el VHC y el LNH, incluyendo 4.049 pacientes con LNH. El odds-ratio (OR) para el LNH en pacientes con VHC fue de 5,70, siendo 5,04 para las células B, y 2,51 para las células T LNH (105). Dal Maso y Franceschi (107) realizaron un metaanálisis similar para evaluar la fuerza y la consistencia de la asociación entre el VHC y el LNH, incluyendo sólo los estudios con Z100 que también fueron ajustados por sexo y edad. El RR combinado de todos los LNH en individuos con VHC positivo fue de 2,5. Nieters *et al.* (108) estudiaron la infección por VHC en muestras de suero de 1.807 casos de linfoma y de 1.788 controles, y encontraron infección por VHC en 53 (2,9 %) casos de linfoma y en 41 (2,3 %) controles (OR, 1,42). Cuando se restringió a los individuos que dieron positivo para el ARN del VHC, el OR aumentó a 1,82.

La prevalencia de la infección por VHC en pacientes con LNH puede ser mayor, ya que Paydas *et al.* (109) han descrito resultados falsos negativos en la detección por ELISA de anticuerpos anti-VHC en 8 (72 %) de 11 pacientes con LNH, en los que se confirmó la presencia de ARN-VHC en tejidos linfomatosos embebidos en parafina. Esta infección oculta del VHC también se ha descrito en algunos pacientes con un perfil hepático alterado de origen desconocido (110), en el que el virus fue aislado a partir del tejido hepático y células mononucleares circulantes, y no fue detectable por técnicas de ELISA y PCR en suero.

La linfomatogénesis en los pacientes con VHC podría iniciarse por la estimulación crónica de las células policlonales B por el virus (111) y la compartimentalización de las cuasiespecies del VHC en las células mononucleares sanguíneas (112), con el desarrollo posterior de las expansiones clonales de células B específicas (113,114) y mutaciones pro-carcinogénicas (115,116). Vallat *et al.* (114) sugirieron que la clonalidad de las células B en la sangre y el hígado puede ser un marcador del desarrollo del linfoma en algunos pacientes con VHC. Machida *et al.* (116) describieron que tanto la infección aguda como la crónica del VHC causaron un aumento de 5 a 10 veces en la frecuencia de mutación en los genes de la cadena pesada de Ig, BCL-6, p53 y beta-catenina, mientras que Libra *et al.* (115) detectaron el reordenamiento de bcl-2 en linfomas linfoides asociados a mucosa (MALT) de pacientes con VHC. Rosa *et al.* (117) han propuesto recientemente que la activación mediada por CD81 de células B *in vitro* imita los efectos de la unión del VHC a CD81 de células B *in vivo* y que la proliferación policlonal de linfocitos B naïve es un factor de iniciación clave para el desarrollo de trastornos de linfocitos los B asociados al VHC.

La estrecha relación entre la autoinmunidad, los virus y el cáncer se demuestra por la descripción de los pacientes con infección por el VHC, enfermedades autoinmunes sistémicas y el linfoma de células B, que tenían una alta prevalencia de crioglobulinemia, alta frecuencia de afectación extranodal primaria y un mal pronóstico (118). El ejemplo más claro es el desarrollo de LNH en pacientes con VHC-SS (119). Recientemente, Ambrosetti *et al.* (120) han descrito que la mayoría de los casos de linfoma MALT salival primario están asociados con SS o con la infección por el VHC. Además, Arcaini *et al.* (121) estudiaron retrospectivamente a 172 pacientes con diagnóstico histológico de linfoma MALT de células B de zona marginal, en el que se encontró infección por VHC en 60 pacientes (35 %). Los pacientes con VHC positivo presentaron un mayor compromiso de afectación linfomatosa (35 %), glándulas salivales (25 %) y de órbita (15 %).

La estrecha relación entre el VHC y el LNH podría tener implicaciones terapéuticas (110,133), ya que Tursi *et al.* (122) han informado la desaparición del linfoma MALT gástrico en 13 de 18 pacientes con VHC después de 6 meses de tratamiento antiviral. Recomendamos una evaluación cuidadosa de los pacientes con LNH de células B con el fin de detectar enfermedades virales autoinmunes o crónicas silenciosas.

Estudios recientes han investigado la asociación entre el VHC y el cáncer. Allison *et al.* (123) han reportado una mayor incidencia de los siguientes cánceres en pacientes con infección crónica por HCV: hígado (RR, 48,6), páncreas (RR, 2,5), recto (RR, 2,1), riñón (RR, 1,7), linfoma no Hodgkin (RR, 1,6) y pulmón (RR, 1,6). Otro estudio reciente (124) ha investigado la relación temporal entre la infección por el VHC y la neoplasia hematológica mediante el uso de una

cohorte poblacional a nivel nacional que incluyó 11.679 con VHC y 46.716 pacientes no VHC. La tasa de incidencia de cáncer hematológico y de linfoma de células B fue significativamente mayor en la cohorte de pacientes con VHC (48,4 frente a 22,1 y 37,0 frente a 17,5 por 100.000 personas-año, respectivamente, ambos  $P < 0,001$ ); El modelo de regresión ajustado mostró que la infección por el VHC se asoció con un riesgo elevado de cualquier neoplasia linfóide (razón de probabilidad [RP]: 2,30) o de linfoma de células B (RP: 2,00).

## ENFERMEDADES

### ENDOCRINOMETABÓLICAS Y VHC

#### Tiroiditis

El papel del VHC en la inducción de la autoinmunidad tiroidea aún no está claro. Bini y Mehandru (125) describieron el desarrollo de la enfermedad tiroidea (evidente o subclínica) en el 11 % de los 225 pacientes varones infectados por el VHC tratados con terapia antiviral combinada, aunque la enfermedad tiroidea respondió bien al tratamiento específico y fue reversible en la mayoría de los casos. Antonelli *et al.* (126) describen una mayor frecuencia de hipotiroidismo (13 %) y anticuerpos antitiroideos (21 %) en 630 pacientes con VHC sin tratamiento comparado con controles normales y también encontraron resultados similares en un subconjunto de estos pacientes con VHC con crioglobulinemia mixta (CM) asociada (127). Sin embargo, otros estudios, realizados en la misma área geográfica, no encontraron esta asociación tan estrecha (128). Floreani *et al.* (129) realizaron *tests* a 697 sujetos italianos para autoanticuerpos tiroideos y anticuerpos anti-HCV. De los 71 pacientes con VHC positivo, 4 (6 %) fueron positivos para al menos uno de los autoanticuerpos tiroideos, comparados con los 7 (5 %) de los controles negativos para el VHC según edad y sexo.

#### Diabetes mellitus

Varios estudios clínicos han sugerido un posible vínculo entre la hepatitis crónica causada por el VHC y el desarrollo de Diabetes Mellitus (DM). Antonelli *et al.* (130) describen que la prevalencia de diabetes tipo 2 es mayor en pacientes con VHC-CM que en los controles; los pacientes diabéticos con VHC-CM también tienen una reactividad autoinmune más pronunciada que los pacientes con diabetes tipo 2 que no son VHC. El desarrollo de la fibrosis hepática ha sido asociado con la resistencia a la insulina en pacientes infectados por el VHC (131) y la DM puede contribuir a la presencia y gravedad de la encefalopatía hepática independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática.

Un metaanálisis reciente, describe que la DM concomitante está asociada con un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular, en asociación con el índice de masa corporal (IMC) y la esteatosis (132), mientras que Hwang *et al.* (133) han

descrito que la infección crónica por VHC aumenta el riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica terminal en pacientes diagnosticados con DM.

#### Esteatosis

Los trastornos metabólicos en los pacientes con VHC pueden estar relacionados con el desarrollo de esteatosis, cuya importancia clínica en los pacientes con VHC ha sido recientemente enfatizada (134). Varios factores están asociados con la esteatosis hepática, incluyendo la obesidad, el alto consumo de alcohol, la DM tipo II e hiperlipidemia. Estos factores pueden contribuir a la esteatosis en pacientes con VHC. De hecho, después del tratamiento antiviral, la esteatosis relacionada con el VHC desaparece (135).

La inflamación hepática puede mediar en la fibrogénesis en pacientes con esteatosis hepática. Leandro *et al.* (136) realizaron un metaanálisis en 3068 pacientes con hepatitis C crónica histológicamente confirmada. La esteatosis estuvo presente en 1561 pacientes (51 %) y la fibrosis en 2688 (88 %). La esteatosis se asoció independientemente con el genotipo 3, fibrosis, diabetes, inflamación hepática, abuso de alcohol, mayor índice de masa corporal y con la edad avanzada. La asociación entre la esteatosis y la fibrosis dependía invariablemente de una asociación simultánea entre la esteatosis y la inflamación hepática. El control de factores metabólicos tales como el sobrepeso y los ajustes en el estilo de vida parecen importantes en el manejo de la hepatitis C crónica.

### OPINIÓN DE EXPERTOS / COMENTARIO

Está cada vez más demostrado la estrecha asociación entre el VHC con los procesos autoinmunes y hematológicos. El tropismo extrahepático del VHC muestra un estrecho vínculo etiopatogénico con algunos de estos procesos. El sialotropismo del VHC puede explicar la estrecha asociación con el SS, y su linfotropismo vincula al virus con la crioglobulinemia, citopenias autoinmunes y linfoma. Cabe señalar que las características crioglobulinémicas se superponen considerablemente con varios criterios de clasificación para algunas EAS como el LES, la AR y la poliarteritis nodosa, lo que dificulta la diferenciación entre situaciones de imitación y coexistencia. Las terapias antivirales, sin embargo, también están asociadas con el desarrollo de manifestaciones autoinmunes como la sarcoidosis o las citopenias. El manejo terapéutico de las características autoinmunes relacionadas con el VHC es muy difícil, y estudios recientes han evaluado el papel de los nuevos agentes inmunosupresores, biológicos y de las nuevas terapias antivirales.

Una vez confirmado el diagnóstico, se recomienda una estratificación caso por caso según la gravedad de la afectación (moderada, grave o con riesgo de muerte).

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244:359-62.
2. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med*. 1995; 123:615-20.
3. Campisi G, Fedele S, Lo Russo L, *et al.* HCV infection and oral lichen planus: a weak association when HCV is endemic. *J Viral Hepat*. 2004;11:465-70.
4. Ramos-Casals M, Font J, Ingelmo M. Prevalence and clinical significance of hepatitis C virus infection in systemic autoimmune diseases. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:701-9.
5. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, Zeher M. Hepatitis C virus and autoimmune diseases. En: M. Ramos-Casals, M. Garcia-Carrasco, J. Rosas, J. Calvo, J. Font (Eds.), *Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y Reumatológicas*. Masson, Barcelona, 2005. p: 742-758.
6. Fried MW, Draguesku JO, Shindo M, *et al.* Clinical and serological differentiation of autoimmune and hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *Dig Dis Sci*. 1993;38:631-6.
7. Abuaf N, Lunel F, Giral P, *et al.* Non-organ specific autoantibodies associated with chronic C virus hepatitis. *J Hepatol*. 1993;18:359-64.
8. Rolachon A, Pasquier D, Girard M, *et al.* Existe-t-il un lien entre la présence d'auto-anticorps ou d'une cryoglobulinémie mixte et les caractères cliniques et histologiques de l'hépatite virale chronique C? *Gastroenterol. Clin. Biol*. 1994;18:251-256.
9. Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, *et al.* Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology*. 1994;19:841-848.
10. McFarlane BM, Bridger C, Tibbs CJ, *et al.* Virus-induced autoimmunity in hepatitis C virus infections: a rare event. *J. Med. Virol*. 1994;42:66-72.
11. Richardet, JP, Lons T, Johanet C, *et al.* Prevalence et caractéristiques des anticorps anti-tissus au cours des hépatites chroniques dues au virus de l'hépatite C. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 1994;18:819-823.
12. Borotto E, Lunel F, Valla D, *et al.* Prévalence et signification des anticorps antiorganites non spécifiques du foie au cours des hépatites chroniques virales C. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 1994;18: 813-818.
13. Clifford BD, Donahue D, Smith L, *et al.* High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1995;21:613-619.
14. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, *et al.* Immunological features and HLA associations in chronic viral hepatitis. *Gastroenterology*. 1995;108:157-164.
15. Cassani F, Cataleta M, Valentini P, *et al.* Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology*. 1997;26:561-566.
16. Buskila D, Shnaider A, Neumann L, *et al.* Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28:107-113.
17. Rivera J, García-Monforte A, Pineda A, *et al.* Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J. Rheumatol*. 1999;26: 420-424.
18. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, *et al.* Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:47-56.
19. Drygiannakis D, Lionis C, Drygiannakis I, *et al.* Low prevalence of liver-kidney microsomal autoantibodies of type 1 (LKM1) in hepatitis C seropositive subjects on Crete, Greece. *BMC Gastroenterol*. 2001;1:4-16.
20. Strofolini T, Colloredo G, Gaeta GB, *et al.* Does an 'autoimmune' profile affect the clinical profile of chronic hepatitis C? An Italian multicentre survey. *J. Viral Hepat*. 2004;11:257-262.
21. Yee LJ, Kelleher P, Goldin RD, *et al.* Antinuclear antibodies (ANA) in chronic hepatitis C virus infection: correlates of positivity and clinical relevance. *J. Viral Hepat*. 2004;11: 459-464.
22. Muratori P, Muratori L, Guidi M, *et al.* Clinical impact of non-organ-specific autoantibodies on the response to combined antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Clin. Infect. Dis*. 2005;40: 501-507.
23. Perumalswami P, Patel N, Bichoupan K, *et al.* High baseline bilirubin and low albumin predict liver decompensation and serious adverse events in HCV-infected patients treated with sofosbuvir-containing regimens. *J Viral Hepat*. 2016;23:667-76.
24. Watt K, Uhanova J, Gong Y, *et al.* Serum immunoglobulins predict the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J. Viral Hepat*. 2004;11: 251-256.
25. Font J, Ramos-Casals M, Trejo O. Association of cryoglobulinemic features with advanced liver disease. Analysis of 321 patients with HCV-related cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum*. 2004;50: S234-S235.
26. Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, *et al.*; HISPAMEC Study Group. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol*. 2009;36: 1442-1448.
27. De Vita S, Sansonno D, Dolcetti R, *et al.* Hepatitis C virus infection within a malignant lymphoma lesion in the course of type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 1995;86: 1887-1892.
28. Koike K, Moriya K, Ishibashi K, *et al.* Sialadenitis histologically resembling Sjögren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997;94: 233-236.
29. Arrieta JJ, Rodríguez-Inigo E, Ortiz-Movilla N, *et al.* In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. *Am. J. Pathol*. 2001;158: 259-264.
30. Toussiro E, Le Huède G, Mougin C, *et al.* Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *J. Rheumatol*. 2002;29: 2382-2385.
31. Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, *et al.* Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum*. 1996;39: 1166-1171.
32. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, *et al.* Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80: 1-8.
33. De Vita S, Damato R, De Marchi G, *et al.* True primary Sjögren's syndrome in a subset of patients with hepatitis C infection: a model linking chronic infection to chronic sialadenitis. *Isr. Med. Assoc. J*. 2002;4: 1101-1105.
34. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, *et al.*, SS-HCV Study Group. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84: 81-89.
35. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, *et al.*, European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann. Rheum. Dis*. 2002;61: 554-558.
36. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, *et al.* Is hepatitis C virus a sialotropic virus? *Am. J. Pathol*. 2001;159: 1593-1594.
37. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Yague J, *et al.* Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol. (Oxford)*. 2005;44:89-94.
38. Brito-Zerón P, Gheitisai H, Retamozzo S, *et al.* How hepatitis C virus modifies the immunological profile of Sjögren syndrome: analysis of 783 patients. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:250.
39. Wang Y, Dou H, Liu G, *et al.* Hepatitis C virus infection and the risk of Sjögren or sicca syndrome: a meta-analysis. *Microbiol Immunol*. 2014. 58:675-87.
40. Ramos-Casals M, la Civita L, de Vita S, *et al.*, the SS-HCV Study Group. Characterization of B cell lymphoma in patients with



- Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57: 161–170.
41. Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, *et al.* The case for hepatitis C arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004;33: 375–387.
  42. Rivera J, García-Monforte A, Millan J. Extrahepatic symptoms as presenting manifestations of hepatitis C virus infection. *J. Clin. Rheumatol.* 199;5: 268–272.
  43. Zuckerman E, Keren D, Rozenbaum M, *et al.* Hepatitis C virus-related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000;18: 579–584.
  44. Patel R, Mikuls TR, Richards JS, *et al.* 2015. Disease characteristics and treatment patterns in veterans with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C infection. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67: 467–74.
  45. Wener MH, Hutchinson K, Morishima C, *et al.* Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 2004;50: 2305–2308.
  46. Bombardieri M, Alessandri C, Labbadia G, *et al.* Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthritis Res. Ther.* 2004;6: R137–R141.
  47. Lienesch D, Morris R, Metzger A, *et al.* Absence of cyclic citrullinated peptide antibody in nonarthritic patients with chronic hepatitis C infection. *J. Rheumatol.* 2005;32: 489–493.
  48. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Limal N, *et al.* Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65: 394–397.
  49. Liu FC, Chao YC, Hou TY, *et al.* Usefulness of anti-CCP antibodies in patients with hepatitis C virus infection with or without arthritis, rheumatoid factor, or cryoglobulinemia. *Clin Rheumatol.* 2008;27: 463–7.
  50. Ezzat WM, Raslan HM, Aly AA, *et al.* Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies as a discriminating marker between rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C-related polyarthropathy. *Rheumatol Int.* 2011;31: 65–9.
  51. Cacoub P, Lunel F, Huong LT. Polyarteritis nodosa and hepatitis C virus infection. *Ann. Intern. Med.* 1992;116: 605.
  52. Kowdley KV, Subler DE, Scheffel J, *et al.* Hepatitis C virus antibodies in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Gastroenterol.* 1997;25: 437–439.
  53. Marchesoni A, Battafarano N, Podico M, *et al.* Hepatitis C virus antibodies and systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1995;13: 267.
  54. Marvisi, M. A case of systemic lupus erythematosus or hepatitis C virus? *Chest.* 1998;113: 1146.
  55. Nepveu K, Libman B. Hepatitis C virus as another possible cause of porphyria cutanea tarda and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39: 352–354.
  56. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, *et al.* Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000;43: 2801–2806.
  57. Ahmed MM, Berney SM, Wolf RE, *et al.* Prevalence of active hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med. Sci.* 2006;331: 252–256.
  58. Perlemuter G, Cacoub P, Sbaï A, *et al.* Hepatitis C virus infection in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J. Rheumatol.* 2003;30: 1473–1478.
  59. Mohan P, Rajasekaran M, Ramanathan P, *et al.* Prevalence of hepatitis C virus antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21: 1437–8.
  60. Cervera R, Asherson RA. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62: 388–393.
  61. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin. Arthritis Rheum.* 2002;31: 256–263.
  62. Ramos-Casals M, Cervera R, Lagrutta M, *et al.* Hispanoamerican Study Group of Autoimmune Manifestations of Chronic Viral Disease (HISPAMEC). Hispanoamerican Study Group of Autoimmune Manifestations of Chronic Viral Disease (HISPAMEC). Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (hepatitis C virus/HIV infection): description of 82 cases. *Clin. Infect. Dis.* 2004;38: 1009–1016.
  63. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, *et al.* Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004;33: 355–374.
  64. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, *et al.* Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J. Rheumatol.* 2004;31: 2199–2206.
  65. Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, *et al.* Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2013;92: 273–284.
  66. Tarantino A, Campise M, Banfi G, *et al.* Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1995;47: 618–623.
  67. Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zerón P, *et al.* Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin. Arthritis Rheum.* 2006;36: 189–196.
  68. Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore).* 2002;81: 398–409.
  69. Matignon M, Cacoub P, Colombat M, *et al.* Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection. *Medicine (Baltimore).* 2009;88: 341Y348.
  70. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, *et al.* Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49: 69–82.
  71. Terrier B, Semoun O, Saadoun D, *et al.* Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2011;63: 1748–1757.
  72. Saadoun D, Terrier B, Semoun O, *et al.* Hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63: 427–35.
  73. Ramos-Casals M, Jara LJ, Medina F, *et al.* HISPAMEC Study Group. Systemic autoimmune diseases co-existing with chronic hepatitis C virus infection (the HISPAMEC Registry): patterns of clinical and immunological expression in 180 cases. *J. Intern. Med.* 2005;257: 549–557.
  74. Blum L, Serfaty L, Wattiaux MJ, *et al.* Nodules hypodermiques sarcoidosiques au cours d'une hépatite virale C traitée par interféron alpha 2b. *Rev. Med. Interne.* 1993;14: 1161.
  75. Ramos-Casals M, Mañá J, Nardi N, *et al.* HISPAMEC Study Group. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine (Baltimore).* 2005;84: 69–80.
  76. Leclerc S, Myers RP, Mousalli J, *et al.* Sarcoidosis and interferon therapy: report of five cases and review of the literature. *Eur. J. Intern. Med.* 2003;14: 237–243.
  77. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, *et al.* Statement on sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;160: 736–755.
  78. Belgodere X, Viraben R, Gorguet B, *et al.* Cutaneous sarcoidosis, Sjögren syndrome and autoimmune thyroiditis associated with hepatitis C virus infection. *Eur. J. Dermatol.* 1999;9: 235–236.
  79. Bonnet F, Morlat P, Dubuc J, *et al.* Sarcoidosis-associated hepatitis C virus infection. *Dig. Dis. Sci.* 2002;47: 794–796.
  80. Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, *et al.* Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study. *Neurology.* 2016;86: 211–7.
  81. Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, *et al.* Systemic sclerosis and cryoglobulinemia: our experience with overlapping syndrome of scleroderma and severe cryoglobulinemic vasculitis and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2013;12: 1058–63.
  82. Herrera I, Concha R, Molina EG, *et al.* Relapsing polychondritis, chronic hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulemia. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004;33: 388–403.

83. Agnello V, Abel G. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 1997;40: 2007–2015.
84. Arrieta JJ, Rodriguez-Inigo E, Ortiz-Movilla N, *et al.* In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. *Am. J. Pathol.* 2001;158: 259–264.
85. Authier FJ, Bassez G, Payan C, *et al.* Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of patients with HCV neuropathy. *Neurology.* 2003;60: 808–812.
86. Bonetti B, Scardoni M, Monaco S, *et al.* Hepatitis C virus infection of peripheral nerves in type II cryoglobulinaemia. *Virchows Arch.* 1999;434: 533–535.
87. Crovatto M, Pozzato G, Zorat F, *et al.* Peripheral blood neutrophils from hepatitis C virus-infected patients are replication sites of the virus. *Haematologica.* 2000;85: 356–361.
88. De Vita S, De Re V, Sansonno D, *et al.* Gastric mucosa as an additional extrahepatic localization of hepatitis C virus: viral detection in gastric low-grade lymphoma associated with autoimmune disease and in chronic gastritis. *Hepatology.* 2000;31: 182–189.
89. Di Muzio A, Bonetti B, Capasso M, *et al.* Hepatitis C virus infection and myositis: a virus localization study. *Neuromuscul. Disord.* 2003;13: 68–71.
90. Ducoulombier D, Roque-Afonso AM, Di Liberto G, *et al.* Frequent compartmentalization of hepatitis C virus variants in circulating B cells and monocytes. *Hepatology.* 2004;39: 817–825.
91. Okabe M, Fukuda K, Arakawa K, *et al.* Chronic variant of myocarditis associated with hepatitis C virus infection. *Circulation.* 1997;96: 22–24.
92. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, *et al.* Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J. Virol.* 2002;76: 600–608.
93. Toussiroit E, Le Huede G, Mougin C, *et al.* Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *J. Rheumatol.* 2002;29: 2382–2385.
94. Laskus T, Radkowski M, Jablonska J, *et al.* Human immunodeficiency virus facilitates infection/replication of hepatitis C virus in native human macrophages. *Blood.* 2004;103: 3854–3859.
95. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, López-Medrano F, *et al.* Severe autoimmune cytopenias in treatment-naïve hepatitis C virus infection: clinical description of 35 cases. *Medicine (Baltimore).* 2003;82: 87–96.
96. de Almeida AJ, Campos-de-Magalhães M, de Melo Marc-al OP, *et al.* Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study. *Ann. Hematol.* 2004;83: 434–440.
97. Wang CS, Yao WJ, Wang ST, *et al.* Strong association of hepatitis C virus (HCV) infection and thrombocytopenia: implications from a survey of a community with hyperendemic HCV infection. *Clin. Infect. Dis.* 2004;39: 790–796.
98. Elhajj II, Sharara AI, Taher AT. Chronic hepatitis C associated with Coombs-positive hemolytic anemia. *Hematol. J.* 2004;5: 364–366.
99. Emens LA, Sulkowski MS. Regression of splenic lymphoma after treatment of hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2002;347: 2168–2170.
100. Tanaka N, Ishida F, Tanaka E. Ribavirin-induced pure red-cell aplasia during treatment of chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 2004;350: 1264–1265.
101. Dufour JF, Pradat P, Ruivard M, *et al.* Severe autoimmune cytopenias in treatment-naïve hepatitis C virus infection: clinical description of 16 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21: 245–53.
102. Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, *et al.* Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120,908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med.* 2009;169: 357–63.
103. Bianco E, Marcucci F, Mele A, *et al.* Italian Multi-Center case-control study. Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: an Italian Multi-Center case-control study. *Haematologica.* 2004;89: 70–76.
104. Iwata H, Matsuo K, Takeuchi K, *et al.* High incidences of malignant lymphoma in patients infected with hepatitis B or hepatitis C virus. *Haematologica.* 2004;89: 368–370.
105. Morton LM, Engels EA, Holford TR, *et al.* Hepatitis C virus and risk of non-Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study among Connecticut women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004;13: 425–430.
106. Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, *et al.* Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci.* 2004;95: 745–752.
107. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006;15: 2078–2085.
108. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, *et al.* Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. *Gastroenterology.* 2006;131: 1879–1886.
109. Paydas S, Ergin M, Tanriverdi K, *et al.* Detection of hepatitis C virus RNA in paraffin-embedded tissues from patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Am. J. Hematol.* 2004;76: 252–257.
110. Castillo I, Pardo M, Bartolome J, *et al.* Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver function tests is unknown. *J. Infect. Dis.* 2004;189: 7–14.
111. Starkebaum G, Sasso EH. Hepatitis C and B cells: induction of autoimmunity and lymphoproliferation may reflect chronic stimulation through cell-surface receptors. *J. Rheumatol.* 2004;31: 416–418.
112. Di Liberto G, Roque-Afonso AM, Kara R, *et al.* Clinical and therapeutic implications of hepatitis C virus compartmentalization. *Gastroenterology.* 2006;131: 76–84.
113. Sansonno D, Lauletta G, De Re V, *et al.* Intrahepatic B cell clonal expansions and extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *Eur. J. Immunol.* 2004;34: 126–136.
114. Vallat L, Benhamou Y, Gutierrez M, *et al.* Clonal B cell populations in the blood and liver of patients with chronic hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum.* 2004;50: 3668–3678.
115. Libra M, De Re V, Ghoghini A, *et al.* Detection of bcl-2 rearrangement in mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas from patients with hepatitis C virus infection. *Haematologica.* 2004;89: 873–874.
116. Machida K, Cheng KT, Sung VM, *et al.* Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101: 4262–4267.
117. Rosa D, Saletti G, De Gregorio E, *et al.* Activation of naïve B lymphocytes via CD81, a pathogenetic mechanism for hepatitis C virus-associated B lymphocyte disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;102: 18544–18549.
118. Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M, *et al.* Triple association between hepatitis C virus infection, systemic autoimmune diseases, and B cell lymphoma. *J. Rheumatol.* 2004;31: 495–499.
119. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Zeron MP, *et al.* Viral etio-pathogenesis of Sjögren's syndrome: role of the hepatitis C virus. *Autoimmun. Rev.* 2002;1: 238–243.
120. Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C, *et al.* Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjogren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br. J. Haematol.* 2004;126: 43–49.
121. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, *et al.* Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Ann. Oncol.* 2007;18: 346–350.
122. Tursi A, Brandimarte G, Torello M. Disappearance of gastric mucosa-associated lymphoid tissue in hepatitis C virus-positive patients after anti-hepatitis C virus therapy. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004;38: 360–363.
123. Allison RD, Tong X, Moorman AC, *et al.* Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS) Investigators. Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006–2010. *J Hepatol.* 2015;63: 822–8.
124. Su TH, Liu CJ, Tseng TC, *et al.* Hepatitis C virus infection increases the risk of lymphoid-neoplasms: A population-based cohort study. *Hepatology.* 2016;63:721–30.

125. Bini EJ, Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2004;164: 2371–2376.
126. Antonelli A, Ferri C, Pampana A, *et al.* Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am. J. Med.* 2004;117: 10–13.
127. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, *et al.* Thyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinaemia. *Q. J. Med.* 2004;97: 499–506.
128. Tomer Y, Villanueva R. Hepatitis C and thyroid autoimmunity: is there a link? *Am. J. Med.* 2004;117: 60–61.
129. Floreani A, Betterle C, Carderi I, *et al.* Arsita-one Research Group. Is hepatitis C virus a risk factor for thyroid autoimmunity? *J. Viral Hepat.* 2006;13: 272–277.
130. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, *et al.* Type 2 diabetes in hepatitis C-related mixed cryoglobulinaemia patients. *Rheumatol. (Oxford).* 2004;43: 238–240.
131. Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, *et al.* Association between liver fibrosis and insulin sensitivity in chronic hepatitis C patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101: 2752–2759.
132. Dyal HK, Aguilar M, Bartos G, *et al.* Diabetes Mellitus Increases Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Virus Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 2016;6: 636–645.
133. Hwang JC, Jiang MY, Lu YH, *et al.* Impact of HCV Infection on Diabetes Patients for the Risk of End-Stage Renal Failure. *Medicine (Baltimore).* 2016;95: e2431.
134. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, *et al.* Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology.* 2004;126: 586–597.
135. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, *et al.* Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut.* 2006;55: 123–130.
136. Leandro G, Mangia A, Hui J, *et al.* HCV Meta-Analysis (on) Individual Patients' Data Study Group. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology.* 2006;130: 1636–1642.

Naturaleza: Estudio observacional.

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Espondiloartritis axial.

Recibido 06/07/2017

Aceptado 02/08/2016

# Comorbilidades en pacientes argentinos con espondiloartritis axial: ¿La litiasis renal se asocia a esta enfermedad?

## *Comorbidities in Argentine Patients with Axial Spondyloarthritis: Is Nephrolithiasis Associated with this Disease?*

Fernando A Sommerfleck<sup>1</sup>, Emilce E Schneeberger<sup>1</sup>, Pablo Arturi<sup>1</sup>, Emilio A Buschiazio<sup>1</sup>, Gustavo Citera<sup>1</sup>.

Sección Reumatología.  
Instituto de Rehabilitación  
Psicofísica (IREP),  
Buenos Aires. Argentina.

Todos los autores declaran no tener  
conflictos de interés relacionados  
con el estudio.

### Resumen

**Introducción:** diversos estudios demostraron una mayor asociación con algunas comorbilidades la espondiloartritis axial (EsPax). El objetivo de nuestro estudio fue analizar la frecuencia de las comorbilidades en pacientes con EsPax en comparación con la población general y evaluar el impacto de estas comorbilidades en la capacidad funcional y la calidad de vida.

**Material y métodos:** se incluyeron pacientes con diagnóstico EsPax que cumplían criterios de New York modificados 1984 para espondilitis anquilosante (EA) y/o ASAS 2009 para EsPax de la cohorte ESPAXIA (Estudio de eSPondiloartritis Axial Irep Argentina). Se recolectaron datos sociodemográficos, presencia de enfermedades comórbidas y características de la enfermedad. Para el análisis estadístico se realizó estadística descriptiva, test de Chi2o test exacto de Fisher, test de Student y análisis de regresión logística múltiple. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

**Resultados:** se incluyeron 86 pacientes, 80 % eran de sexo masculino. La edad mediana fue de 46 años (RIC 32-58) y el tiempo mediano de evolución de la enfermedad fue de 19 años (RIC 13-31). Las comorbilidades más frecuentemente encontradas en nuestro grupo fueron: hipertensión arterial (26,7 %), gastritis (25,6 %), dislipemia (24,4 %), litiasis biliar (12,8 %), litiasis renal (11,6 %), anemia (10,5 %), hipotiroidismo (7 %) y diabetes tipo II (6 %). Al comparar con datos de la literatura las prevalencias de las comorbilidades fueron semejantes con las de la población general, a excepción de la frecuencia de la litiasis renal que fue mayor en los pacientes con EsPax (11,6 % EsPax vs 3,96 % población general). Luego categorizamos a las comorbilidades en tres grupos: pacientes con ausencia de comorbilidades, 1 a 2 comorbilidades y 3 o más comorbilidades. El poseer 3 o más

### Abstract

*Several studies have shown a higher prevalence of certain comorbidities in patients with axial spondyloarthritis(ax-SpA). The objective of this study was to compare the frequency of comorbidities among ax-SpA with the general population, and to evaluate the impact of these comorbidities in functional status and quality of life.*

**Materials and methods:** *Patients with ax-SpA fulfilling the modified New York 1984 criteria for Ankylosing Spondylitis (AS) and/or ASAS 2009 for ax-SpA belonging to the ESPAXIA cohort ("Estudio de eSPondiloartritisAxial IrepArgentina") were included. Data regarding sociodemographics, comorbidities and disease characteristics were recorded. Statistical analysis: Descriptive statistics. Student T test, Chi2 and Fisher's exact test. Multiple logistic regression. A p value less than 0.05 was considered significant.*

**Results:** *86 patients were included, 80 % were males, with a median age of 46 years (IQR 32-58) and a median disease duration of 19 years (IQR 13-31). The most frequent comorbidities reported were hypertension (26.7 %), gastritis (25.6 %), dyslipidemia (24.4 %), gallstone (12.8 %), nephrolithiasis (11.6 %), anemia (10.5 %), hypothyroidism (7 %) and type 2 diabetes (6 %). The prevalence of these comorbidities was similar to those from the general population, with the exception of a higher frequency of nephrolithiasis among ax-SpA patients (11.6 % in ax-SpA vs 3.96 % in the general population). We further categorized the study population into 3 groups: patients with no comorbidities, patients with 1 or 2 comorbidities and patients with 3 or more comorbidities. The presence of three or more comorbidities was associated with older age, longer disease duration, worse disease*

**CORRESPONDENCIA:**  
Gustavo Citera  
Jefe de la Sección Reumatología.  
Instituto de Rehabilitación  
Psicofísica (IREP), Echeverría 955.  
1428 Buenos Aires. Argentina.  
email: gustavocitera@gmail.com

comorbilidades se asoció a mayor edad, mayor tiempo de evolución, mayor actividad de la enfermedad, peor capacidad funcional y peor calidad de vida con respecto a los pacientes sin comorbilidades. En el análisis multivariado, la única variable independientemente asociada a la presencia de comorbilidades fue tener mayor edad.

**Conclusión:** la frecuencia de comorbilidades en nuestra cohorte de pacientes con EsPax fue alta. La única variable asociada con mayor frecuencia de las mismas fue tener mayor edad. La litiasis renal fue más frecuente a lo esperado en la población general.

**Palabras claves:** espondilitis anquilosante, comorbilidades, nefrolitiasis.

*activity, functional status and quality of life compared to patients without comorbidities. In multivariate analysis, older age was the only variable independently associated with the presence of comorbidities.*

**Conclusion:** The frequency of comorbidities in our ax-SpA cohort was high, and the only variable associated with a higher prevalence of comorbidities was older age. Nephrolithiasis was more frequent than that reported in the general population

**Keywords:** Ankylosing Spondylitis, comorbidities, nephrolithiasis.

## INTRODUCCIÓN

La espondilitis anquilosante (EA) es la enfermedad prototipo de las espondiloartritis axial (EsPax) y se caracteriza por afectar preferentemente a adultos jóvenes entre 15 y 30 años, caracterizándose por el compromiso de las sacroilíacas y raquis con evolución a la anquilosis. La característica inmunogenética más relevante es la notable agregación familiar y la asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 (1,2).

El curso de la EA es variable aunque suele ser progresivo con un consecuente deterioro de la capacidad funcional relacionada principalmente a anquilosis espinal y compromiso de articulaciones coxofemorales. La edad de comienzo de esta enfermedad ocurre en el momento de mayor productividad laboral, presentando así graves consecuencias en el individuo, en su vida social, laboral, profesional y familiar, con un gran impacto económico individual y social (3).

La enfermedad puede cursar con manifestaciones extraesqueléticas como uveítis anterior aguda, insuficiencia aórtica, fibrosis pulmonar, compromiso neurológico y renal (4-7). En relación a este último existen varias descripciones acerca del desarrollo de nefropatía por IgA y amiloidosis.

Diversos estudios demostraron una mayor asociación con algunas comorbilidades, siendo las más frecuentes osteoporosis, alteraciones cardiovasculares y compromiso gastrointestinal (8-10).

En un estudio previo realizado por nuestro grupo se observó que las comorbilidades eran significativamente más habituales en los pacientes con EA que en un grupo control de la población general (78,7% vs. 31,5%,  $p = 1 \times 10^{-8}$ ) (3). A su vez en la mayor parte de los estudios se pudo observar que a mayor edad, el número de las mismas se incrementa (5-7).

Las comorbilidades tienen gran relevancia clínica ya que alteran la calidad de vida, motivo por el cual es importante su detección y adecuado control. Nuestro objetivo en el presente trabajo fue analizar la frecuencia de las comorbilidades en nuestra población de pacientes con EsPax,

comparar esta frecuencia con la población general y evaluar el impacto que producen en la capacidad funcional y calidad de vida.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron enfermos  $\geq 18$  años de edad con diagnóstico de EsPax que cumplían criterios de New York modificados 1984 para EA (11) y/o criterios ASAS 2009 para EsPax (12), de la cohorte ESPAXIA (Estudio de esPondiloartritis Axial Irep Argentina). ESPAXIA es una cohorte longitudinal de pacientes con EsPax, iniciada en 2010, donde los mismos son evaluados al menos 2 veces al año. De manera sistemática se recolecta información clínica (actividad de la enfermedad, capacidad funcional y calidad de vida), genética, y compromiso estructural por radiología y/o resonancia magnética. Los datos son volcados en una base de datos central para su posterior análisis. Todos los participantes son informados al respecto y firman un consentimiento para su inclusión en la cohorte.

Se recolectaron datos sociodemográficos (edad, sexo, situación laboral) y características de la enfermedad, de la base de datos de la cohorte ESPAXIA. La presencia de comorbilidades se obtuvo por interrogatorio directo y por datos en la historia clínica. La actividad de la enfermedad, la capacidad funcional y la calidad de vida fueron evaluadas por los autocuestionarios BASDAI, BASFI, ASQoL (13-16), respectivamente. Se realizó recuento articular de 44 articulaciones tumefactas (17) y se evaluaron medidas de movilidad axial incluidas en el BASMI (17) (trago pared, flexión lumbar lateral, prueba de Schober, distancia intermaleolar y rotación cervical).

Para el análisis estadístico se evaluó la estadística descriptiva, los datos continuos se expresaron como mediana y rango intercuartilo (RIC) y los categóricos como frecuencia y porcentaje. Las variables categóricas se compararon por test de Chi2 o test exacto de Fisher y las continuas por test de Student. Se realizó análisis de regresión logística

múltiple utilizando como variable dependiente la presencia de comorbilidades y como variables independientes aquellas que en el análisis univariado mostraron una asociación con  $p$  menor a 0,1. Este análisis también permitió ajustar por edad, sexo y tiempo de evolución de la enfermedad. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron 86 pacientes, 80 % de sexo masculino. Los pacientes tenían una edad mediana de 46 años (RIC 32-58), un tiempo mediano de evolución de la enfermedad de 19 años (RIC 13-31) y un tiempo mediano de demora al diagnóstico de 74,5 meses (RIC 24-163).

Cincuenta y tres pacientes (61,2 %) presentaron por lo menos una comorbilidad y las más frecuentemente encontradas fueron: hipertensión arterial (26,7 %), gastritis (25,6 %), dislipemia (24,4 %), litiasis biliar (12,8 %), litiasis renal (11,6 %), anemia (10,5 %), hipotiroidismo (7 %) y diabetes tipo II (6 %). Las frecuencias de estas comorbilidades fueron comparables con las de la población general (18-24) (Tabla 1), a excepción de la litiasis renal que fue más frecuente en EsPax (11,6 % en pacientes con EsPax vs. 3,96 % en la población general) (Figura 1). Luego categorizamos la frecuencia de las comorbilidades de los pacientes en tres grupos según la cantidad de comorbilidades presentes, ausencia de comorbilidades (38,8 %), 1 a 2 comorbilidades (45,9 %) y 3 o más comorbilidades (15,3 %). El 61,2 % de los pacientes con EsPax presentaron alguna comorbilidad y el poseer 3 o más se asoció a mayor edad, tiempo de evolución, actividad de la enfermedad, peor capacidad funcional y peor calidad de vida con respecto a los pacientes sin ellas (Tabla 2). En el análisis de regresión logística múltiple la única variable independientemente asociada a la presencia de comorbilidades fue poseer mayor edad (Tabla 3).

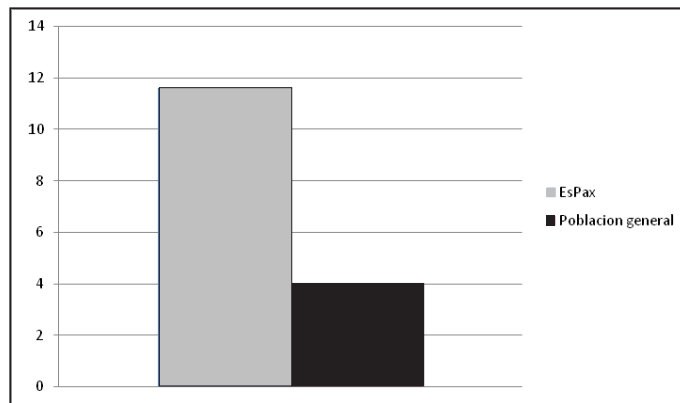


FIGURA 1. Comparación de la prevalencia de litiasis renal en los pacientes con EsPax vs. población general.

Tabla 2. Comparación de características sociodemográficas y clínicas según número de comorbilidades presentes

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
	No comorbilidades x̄ (DS)	1-2 comorbilidades x̄ (DS)	≥ 3 comorbilidades x̄ (DS)
Edad(años)	36.9*	48.2	58.3*
Tiempo de evolución(años)	17*	24.4	30.42*
BASDAI	3.3*	4.3	5.8*
BASFI	3.2*	4.5	5.2*

\* $p < 0.05$  entre grupo 1 y grupo 3

Variables	B	E.T	Exp (B)	IC 95 %		p
				Inferior	Superior	
Edad	0.083	0.031	1.087	1.023	3.007	0.007
Tiempo de evolución	0.001	0.003	1.000	0.995	1.154	0.919
BASDAI	0.203	0.158	1.225	0.899	1.006	0.199
BASFI	-0.001	0.151	0.999	0.744	1.670	0.997

Variable dependiente: presencia de comorbilidades

Tabla 1. Frecuencias de las comorbilidades en los pacientes con EsPax en comparación con la población general

Comorbilidades	EsPax	Población general (18-24)
Hipertensión arterial	26,7 %	34,1 %
Gastritis	25,6 %	12-30 %
Dislipemia	24,4 %	29,8 %
Litiasis biliar	12,8 %	10-15 %
Litiasis renal	11,6 %	3,96 %
Anemia	10,5 %	10-20 %
Hipotiroidismo	7 %	3-5 %
Diabetes tipo 2	5,8 %	9,8 %
Infarto agudo de miocardio	2,3 %	2,5-4 %
Hemorragia digestiva alta	1,2 %	1-2 %

## DISCUSIÓN

La frecuencia de comorbilidades en nuestros pacientes fue alta y comparable a la mayoría de las cohortes de pacientes con EsPax. Previamente hemos reportado que un 78,7 % de nuestros pacientes presentaba alguna comorbilidad a diferencia del 31 % en la población general (3). En otras series de casos estos porcentajes son similares pues rondan entre un 50 a 80 % y en todos los casos son superiores a los de la población general (23).

La uveítis anterior aguda, la enfermedad intestinal inflamatoria, la psoriasis se consideran manifestaciones asociadas a la EsPax; y estos tres desórdenes son parte de los rasgos de EsPax en los criterios de clasificación, por lo cual no las consideramos como enfermedades comórbidas en nuestro

análisis. En la literatura existen numerosos estudios (23-24) sobre las comorbilidades en pacientes con EsPax y centran su atención, a nuestro parecer erróneamente, en las manifestaciones extraarticulares relacionadas a la enfermedad.

Se ha observado además que las comorbilidades influyen negativamente sobre el pronóstico de la enfermedad y que el número de las mismas suele incrementar con la edad (25). Este último hallazgo coincide con nuestros resultados.

La relación entre las comorbilidades cardiovasculares con las enfermedades inflamatorias reumáticas, han sido de interés en los últimos años. Varios autores reportan un incremento del riesgo cardiovascular en la EA, el cual se asocia tanto a factores de riesgos dependientes como independientes. Han *et al.*, observaron un aumento de la frecuencia de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, diabetes mellitus, y enfermedades cerebrovasculares en los pacientes con EA (26). Sin embargo, en nuestro estudio hemos encontrado que la frecuencia de hipertensión arterial, dislipemia y diabetes fue semejante a la población general.

Recientemente se realizó un estudio multicéntrico internacional del grupo ASAS en relación a las comorbilidades (ASAS-COMOSPA *study*) en el cual las comorbilidades más frecuentes fueron la osteoporosis (13%) y la úlcera gastroduodenal (11%) y los factores de riesgo más frecuentes fueron la hipertensión (34%), tabaquismo (29%) e hipercolesterolemia (27%) (27). Estos datos son similares a los encontrados en nuestro estudio. Una de las limitantes de este estudio y del nuestro, es que las comorbilidades fueron

autorreferenciadas por el paciente, lo cual podría incurrir en sesgo por olvido. En nuestro caso, otra limitante es que, si bien comparamos con la frecuencia de comorbilidades de la población general, no contamos con un grupo control apareado por sexo y edad con el grupo de pacientes. A pesar de ello, un hallazgo sorprendente fue la alta frecuencia de litiasis renal. En un estudio realizado por Spivacow *et al.*, la frecuencia de litiasis renal en la población general de la Ciudad de Buenos Aires fue de 3,96% (28). Llamativamente, en nuestra población con EsPax la frecuencia de litiasis renal fue del 11,6%.

Existen dos estudios que hacen referencia a la litiasis renal en los pacientes con EA. El primero en el 2005 se incluyeron 83 pacientes con EA y se utilizaron como controles pacientes con Behcet y un tercer grupo de pacientes sanos. El 25% de los enfermos con EA presentaron litiasis, comparado con 5,5% de los pacientes con Behcet y 3,3% controles sanos (29). En el 2006 se realizó otro estudio en el cual se comparó la frecuencia de cálculos renales en pacientes con EA vs. artritis reumatoidea (AR). Se observó que 29% con EA presentaban litiasis vs. 12,5% de los pacientes con AR. Si bien el nuestro es un estudio observacional, sumado a los dos estudios previos, obliga a evaluar a futuro si la litiasis renal se trata de una manifestación relacionada a la EA (30).

En resumen, la frecuencia de comorbilidades en nuestra cohorte de pacientes con EsPax es alta. La única variable asociada independientemente con mayor frecuencia de las mismas fue tener mayor edad. La litiasis renal fue más frecuente a lo esperado en la población general. Sería importante confirmar este hallazgo a través de un estudio controlado.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. González-Roces S, Álvarez V. HLA-B27 structure, function, and disease association. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8(4):296-308.
2. Brewerton DA, Cafrey M, Hart FD, Jamei DCO, Nichols A, Sturrock RD. Ankylosing Spondylitis and HLA-B27. *Lancet* 1973;1(4):904-7.
3. Marengo MF, Citera G, Schneeberger EE, Maldonado Cocco JA. Work status among patients with ankylosing spondylitis in Argentina. *J Clin Rheumatol* 2008;14(5):273-77.
4. Rosenbaum JT. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18(1):143-51.
5. Scheines EJ, Maldonado Cocco JA. Manifestaciones neurológicas en Espondilitis Anquilosante. *Medicina (Buenos Aires)* 1983;43(3):369-74.
6. Cornec D, Devauchelle Pensec V, Joulin SJ, Saraux A. Dramatic efficacy of infliximab in cauda equina syndrome complicating ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;60(6):1657-60.
7. Bergfeldt L, Edhag O, Vedin L, Vallin H. Ankylosing spondylitis: an important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. Prevalence among 223 pacemaker-treated men. *Am J Med* 1982;73(2):187-91.
8. Gratacós J, Collado A, Moyá, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M. Significant loss of bone mass in patients with early active ankylosing spondylitis: a follow study. *Arthritis Rheum* 1999;42(3):2319-24.
9. Dik VK, Peters MJ, Dijkmans PA. The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2010;39(1):38-41.
10. Mielans H, Veys Em, Cuvelier C, Demetter P. Ileocolonoscopic findings in seronegative spondyloarthritides. *Br J Rheumatol* 1988;27(3):95-105.
11. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361-8.
12. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):770-6.
13. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21(6):2286-91.
14. Citera G, Maldonado Cocco J, Moroldo M, Burgos-Vargas R, Anaya J, López I, *et al.* Validación de la versión en español de los cuestionarios de capacidad funcional (BASFI) y actividad de la enfermedad (BASDAI) en pacientes con Espondilitis Anquilosante en cuatro países latinoamericanos. *Rev Argent Reumatol* 1999;10(Supl 1):25.
15. Calin A, Garrett SL, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P. A new approach to functional ability in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21(1):2281-5.
16. Doward L, Spoorerg A, Cook S, McKenna A, Tennant D, van der Heijde D, *et al.* Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(4):20-6.
17. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(2):1-44.
18. Ferrante D, Virgolini M. Salud pública y factores de riesgo: vigilancia de factores de riesgo de enfermedades no transmisibles. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:221-7.
19. 3era Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades no transmisibles 2013. Ministerio de Salud Presidencia de la Nación- Dirección promoción de Salud y control de enfermedades no transmisibles.
20. Pedrozo W, Bonneau G., Castillo M., Marín G. Prevalencia de obesidad y síndrome metabólico de la ciudad de Posadas, Misiones. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2008;14(4):10-4.
21. Nigro D, Vergottini J, Kuschnir E, Roiter G. Epidemiología de la Hipertensión arterial y otras comorbilidades cardiovasculares en Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol* 1999;28(1): 69-75.
22. Anselmi C, Galimberti ML, De Luca D, Torre AC. Psoriasis: prevalencia de comorbilidades cardiovasculares en la población del Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires. Estudio de corte 2010. *Dermatol Arg* 2012;18(3):20-4.
23. Gagliardi J, Charask M, Higa C, Blanco P. Infarto agudo de miocardio en la República Argentina. Análisis comparativo en los últimos 18 años. Resultados de las Encuestas SAC. *Rev Arg Cardiol* 2007;75(3):9-12.
24. Damm Araneda C, Villagra M, Schiappacasse G, Cortés C. Enfermedad celíaca: Revisión pictográfica de sus principales hallazgos imagenológicos. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2010;44(4):341-6.
25. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Landewé RB. Comorbidities in patients with spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38(3):523-38.
26. Valente RL, Valente JM, Castro GR, Zimmermann AF, Fialho SC, Pereira IA. Subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis: is there a role for inflammation? *Rev Bras Reumatol* 2013;53(5):377-81.
27. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, *et al.* Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1016-23.
28. Pinduli I, Spivacow R, del Valle E. Prevalence of urolithiasis in the autonomous city of Buenos Aires, Argentina. *Urol Res* 2006;34(1):8-11.
29. Korkmaz C, Ozcan A, Akçar N. Increased frequency of ultrasonographic findings suggestive of renal stones in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 May-Jun;23(3):389-92.
30. Canales BK, Leonard SM, Singh JA. Spondyloarthropathy: an independent risk factor for kidney stones. *J Endourol*. 2006 Aug;20(8):542-6.



Naturaleza: Revisión

Área: Inmunooncología

Enfermedad autoinmune: Inmunoterapia en cáncer.

Recibido 08/07/2017

Aceptado 10/08/2016

# Inmunoterapia en cáncer

## *Immunotherapy in cancer*

Sergio Rivero<sup>1</sup>, Marcelo Zylberman<sup>2</sup>, Osvaldo Messina<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Dpto. Oncología Clínica.  
Instituto Alexander Fleming.  
sergio.rivero84@gmail.com

<sup>2</sup>Dpto. Medicina Interna.  
Instituto Alexander Fleming  
mzylberman@fibertel.com.ar.

<sup>3</sup>Sección Reumatología.  
Hospital "Dr. Cosme Argerich".  
drosvaldodanielmessina@gmail.com

### Resumen

La inmunoterapia, con drogas dirigidas a la inhibición de los *checkpoints*, se ha convertido hoy en uno de los tratamientos *standard* en varias patologías neoplásicas. Con esta forma de tratamiento, se reconocen efectos adversos en diferentes órganos y entre ellos, artropatías que requieren de la opinión del reumatólogo. Siendo que el cáncer y la autoinmunidad se hallan en una compleja relación, es útil para el reumatólogo conocer el alcance de la inmunoterapia en oncología y las enfermedades reumáticas que esta terapia puede generar.

**Palabras Clave:** inmunoterapia, cáncer, artritis, reumatología.

### Abstract

*Immunotherapy of cancer with checkpoint inhibitors, is now a standard therapy in a wide range of neoplastic disorders. This novel treatment has been associated with a spectrum of autoimmune and systemic inflammatory reactions that required for a rheumatologist opinion. Cancer and autoimmunity has a complex relationship, therefore is useful for the rheumatologist to know about the progress of immunotherapy in oncology and the rheumatic diseases that this therapy can generate*

**Key words:** immunotherapy, cancer, arthritis, rheumatology.

Los autores expresan no poseer conflicto de intereses.

**CORRESPONDENCIA:**  
Marcelo Zylberman,  
Cramer 1180. 1427 CABA, Argentina.  
mzylberman@fibertel.com.ar

El fundamento de la inmunoterapia en oncología es potenciar el sistema inmunológico del paciente para generar actividad antitumoral. La célula tumoral tiene la capacidad de evadir la respuesta inmune a través de distintos mecanismos y, de esta manera, lograr proliferación y supervivencia indiscriminada. A diferencia de tratamientos previos, como la quimioterapia o las terapias dirigidas que actúan destruyendo la célula tumoral, la inmunoterapia estimula el sistema inmunitario para que éste reconozca y actúe sobre el tumor.

Si bien la inmunoterapia es un tratamiento novedoso frente al cáncer, fue pensado hace más de 100 años por William B. Coley (1862-1936), quien observó pacientes con cáncer que pre-

sentaban regresión tumoral en presencia de una infección local. Para demostrar sus observaciones, inoculó lisados bacterianos en pacientes con sarcoma de partes blandas, alcanzando tasas de respuesta del 10 %. Sus estudios no continuaron debido a los efectos adversos y el escaso beneficio obtenido.

Hoy, el conocimiento lleva a una inmunoterapia más específica, que permite que el sistema inmune reconozca la célula anormal y no las sanas, limitando la toxicidad. Otra ventaja es la memoria inmunológica que permite mantener la respuesta antitumoral en el tiempo, que en la práctica ha llevado a prolongadas sobrevidas incluso con tratamientos cortos.

Con el resurgir de la inmunoterapia y los primeros resultados favorables en pacientes con melanoma en 2010, las indicaciones de inmunoterapia no han dejado de incrementarse. Actualmente, la investigación clínica se centra en identificar nuevas patologías candidatas a estos tipos de tratamiento y en combinar distintos fármacos inmunológicos para mejorar los resultados de la monoterapia.

A partir de una publicación en 2013 en Nature (1), se comienza a hablar del Mutanoma. Este concepto explicaría que aquellos tumores con mayor carga mutacional presentarán mayor carga antigénica y por ende, tendrán mejores resultados con inmunoterapia.

Sin embargo, han surgido inconvenientes como: 1) el tiempo necesario para obtener respuesta tumoral (a veces más prolongado respecto de quimioterapia o terapias blanco dirigidas); 2) la necesidad de obtener biomarcadores que permitan definir qué tumores se beneficiarán, 3) el alto costo de éstos fármacos y la carga económica para la salud pública, 4) la necesidad de redefinir la evaluación de la respuesta por imágenes, ya que se ha visto que muchos pacientes presentan pseudoprogresión tumoral producto del aumento del número de células inmunes y de la inflamación propia de la respuesta inmunológica. Finalmente a pesar de ser tratamientos muy seguros, el sistema inmunológico también puede atacar células sanas y dar un tipo de toxicidad autoinmune.

## TIPOS DE INMUNOTERAPIA

Anticuerpos monoclonales: diseñados para unirse a blancos específicos, se identificaron distintos *targets* terapéuticos llamados *checkpoint* (2):

- 1) *cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*: CTLA4;
- 2) *programmed cell death protein 1*: PD1; y
- 3) *programmed cell death ligand 1*: PDL1.

Surgen de ésta manera anticuerpos anti CTLA4, anti PD1 y anti PDL1. El objetivo es potenciar la inmunovigilancia frente a las células tumorales.

Ipilimumab fue el primer inhibidor anti CTLA4 desarrollado. Durante la presentación antigénica, el receptor del linfocito T (TCR) se une al receptor del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de la célula dendrítica. Ésta unión requiere de coactivadores para el desarrollo de la respuesta inmune, por lo que CD28 (linfocito T) se une a B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) en la célula presentadora de antígenos. La inhibición de ésta respuesta inmune es mediada por CTLA4 en el linfocito mediante la unión a B7. De ésta manera, a partir de la inhibición de CTLA4 se podría suprimir su función inhibitoria de los linfocitos T favoreciendo la activación inmunológica contra la célula tumoral.

*Programmed cell death 1* (PD-1) es otro regulador negativo de la actividad de los linfocitos T que se une a sus ligandos PD-L1 y PD-L2 expresados en las células tumorales o en el microambiente tumoral. Cuando se produce la interacción receptor-ligando, PD-1 produce una inhibición de la activación de los linfocitos T. Surgen de ésta manera anticuerpos anti PD1 (nivolumab, pembrolizumab), y anti PDL1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab). Tabla 1.

- ✍ Citocinas: proteínas con capacidad para favorecer o inhibir la respuesta inmune. Fueron los primeros fármacos desarrollados como plan terapéutico contra el cáncer. Su indicación se ve limitada debido a la elevada toxicidad. Ejemplos: interferon alfa, interferon gamma, interleuquina-2.
- ✍ Vacunas, mediante el desarrollo de antígenos que permitan potenciar la respuesta inmunitaria a la célula cancerosa.
- ✍ Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), para tratar cáncer de vejiga no invasor de capa muscular. Mediante la inoculación de *M.bovis* intravesical, el BCG causa una reacción inmunitaria contra las células cancerosas.
- ✍ T-VEC (talimogene), es una inmunoterapia oncolítica utilizada en melanoma, en pacientes con recaída local no resecable. Consiste en la inoculación intralesional de herpes virus simplex tipo 1 modificado genéticamente favoreciendo la respuesta inmune antitumoral.

**Tabla 1. Drogas utilizadas en inmunoterapia según sitio de acción**

Sitio de acción	Droga	Tipo de Anticuerpo
Anti CTLA4	Ipilimumab	IgG1 (humano)
	Tremelimumab	IgG2 (humano)
Anti PD1	Nivolumab	IgG4 (humano)
	Pembrolizumab	IgG4 (humanizado)
Anti PDL1	Atezolizumab	IgG1 (humanizado)
	Durvalumab	IgG1 (humano)
	Avelumab	IgG1 (humano)

## TUMORES DÓNDE TIENE LUGAR LA INMUNOTERAPIA

### Melanoma

En pacientes con enfermedad localizada o locorregional (compromiso ganglionar regional) con alto riesgo de recaída postratamiento quirúrgico, está aprobado el interferón adyuvante (altas dosis por 1 año), para prolongar la supervivencia libre de enfermedad, a expensas de altos grados de toxicidad (3). Asimismo, ipilimumab ha sido aprobado por FDA en adyuvancia en pacientes con compromiso ganglionar macroscópico. La aprobación es con dosis altas y por 3 años (4).

En enfermedad metastásica, ipilimumab fue el primer fármaco aprobado en 2011. Actualmente, tanto nivolumab (*Checkmate 066 y 067 trial*) como pembrolizumab (*Keynote 006 trial*) han sido aprobados como primera línea de tratamiento (5,6), independientemente de la expresión

PDL1. En 2016, la FDA aprobó la combinación antiPD1 (nivolumab) y antiCTLA4 (ipilimumab) a partir del *trial* Checkmate 069. La combinación se asoció a mayor toxicidad grado 3 y 4 (55 %), principalmente diarrea (17 %), *rash* (5 %), fatiga (5 %), elevación de transaminasas (11 %), elevación lipasa/pancreatitis (9 %), hipofisitis (2 %), neumonitis (1-2 %) y 1 % nefritis (7).

## Cáncer Renal

Históricamente, se reconocía que la resección del tumor renal primario en pacientes con enfermedad metastásica podía lograr remisión espontánea de la enfermedad (particularmente pulmonar) a distancia (8). Éste fenómeno se explicaría por disminución de las citocinas que favorecen el escape inmune de la célula tumoral.

La interleuquina 2 (IL-2) fue la primera inmunoterapia aprobada en carcinoma renal metastásico, a partir de respuestas duraderas en un pequeño grupo de pacientes (9). La elevada toxicidad del esquema (incluso con muertes asociadas al tratamiento) llevó a que solo se considere éste tratamiento en pacientes jóvenes con buen performance status (10).

En 2015, el estudio fase III CheckMate 025 demostró beneficio en supervivencia global con nivolumab en pacientes con enfermedad metastásica previamente tratados con antiangiogénicos (11). Nivolumab fue bien tolerado con escasa toxicidad grado 3 y 4 (19 %). La más frecuente fue fatiga (sólo 2 % de grado 3/4). Otras toxicidades fueron: diarrea 12 % (grado 3/4: 1 %), neumonitis 4 % (grado 3/4: 1 %), hiperglucemia 2 % (grado 3/4: 1 %). Por lo tanto, en el año 2015, se aprobó nivolumab en 2ª línea de tratamiento carcinoma renal metastásico independiente de la expresión de PD-L1.

## Cáncer de vejiga

El rol de la inmunoterapia en tumores vesicales tiene lugar en pacientes con enfermedad metastásica que previamente han utilizado quimioterapia basada en platinos.

Las drogas utilizadas son anti PDL1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) y anti PD1 (pembrolizumab, nivolumab). Asimismo podrían ser utilizados estos fármacos en pacientes con enfermedad extendida que no sean aptos para realizar quimioterapia.

Con atezolizumab la principal toxicidad fue fatiga, diarrea y prurito (30 %, 12 % y 11 % respectivamente) y no se evidenció nefrotoxicidad. La expresión de PDL1 no se asoció con mayor efectividad. La aprobación de ésta droga por FDA fue en abril de 2017 como terapia de primera línea en pacientes que no son candidatos para realizar quimioterapia en base a platinos (12).

En segunda línea (pacientes progresados a platinos), pembrolizumab (13) ha demostrado beneficio independientemente

de la expresión de PDL1. Por su parte, nivolumab también ha sido aprobado por FDA en febrero de 2017 para pacientes previamente tratados con platinos (14).

## Cáncer de Pulmón

Actualmente no existen estudios y aprobaciones de inmunoterapia en contexto de enfermedad localizada o lo corregional en tumores pulmonares.

En cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico, pembrolizumab ha sido aprobado en aquellos pacientes vírgenes de tratamiento (15) que presenten valoración de PDL1 y que la misma sea mayor a 50 %. En segunda línea de tratamiento, es decir pacientes con enfermedad extendida progresados a quimioterapia basada en platinos las drogas aprobadas son pembrolizumab con PDL1 mayor a 1 % (Keynote 010 *trial*), nivolumab independientemente del valor de PDL1 (Checkmate 057 *trial*) y atezolizumab (OAK *trial*) (16).

## Cáncer de Cabeza y Cuello.

En pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello con enfermedad metastásica o localmente avanzados progresados a platinos, se ha aprobado pembrolizumab independientemente de la expresión de PDL1 (Keynote 055 *trial*) (17).

En las tabla 2 y 3, se muestran las indicaciones de inmunoterapia en diferentes tumores y estadios y las drogas anti *checkpoint* aprobadas por FDA.

**Tabla 2. Uso de inmunoterapia en cáncer**

Tumor	Adyuvancia	1 era Línea	2 da Línea y subsiguientes
Melanoma	Interferon altas dosis Interferon pegilado Ipilimumab altas dosis	Nivolumab Pembrolizumab Combinación inmunoterapia (ipilimumab+nivolumab)	Nivolumab Pembrolizumab Ipilimumab
Renal	Interleuquina 2 altas dosis	-	Nivolumab
Vejiga	-	Atezolizumab Pembrolizumab (pacientes no candidatos a quimioterapia con platinos)	Nivolumab Pembrolizumab Atezolizumab Durvalumab
Cabeza y Cuello	-	-	Pembrolizumab
Pulmón no células pequeñas	-	Pembrolizumab (expresión PDL1 mayor 50 %)	Pembrolizumab (PDL1 mayor 1 %) Nivolumab Atezolizumab
Carcinoma de Merckel	-	Avelumab	-
Linfoma Hodgkin Clásico	-	-	Nivolumab Pembrolizumab (progresados a 3 líneas de tratamiento)

**Tabla 3. Drogas anti *checkpoint* aprobadas por FDA (al 06/2017)**

Ipilimumab	Melanoma metastásico o no resecable Melanoma con compromiso ganglionar posterior a cirugía (adyuvancia)
Nivolumab	Melanoma metastásico o irresecable Cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico progresados a quimioterapia basada en platinos Cáncer renal metastásico post antiangiogénicos Linfoma Hodgkin clásico progresados trasplante hematoéyico y brentuximab ó 3 o más líneas de tratamiento que incluyan trasplante Carcinoma escamoso cabeza y cuello metastásico progresados a quimioterapia basada en platinos Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico progresados a quimioterapia basada en platinos
Nivolumab + Ipilimumab	Melanoma metastásico o irresecable
Pembrolizumab	Melanoma metastásico o irresecable Carcinoma de pulmón metastásico, primera línea si PDL1 es mayor 50 %. Carcinoma de pulmón metastásico progresados a platinos si PDL1 mayor 1 % Carcinoma escamoso cabeza y cuello metastásico progresados a quimioterapia basada en platinos Linfoma Hodgkin Clásico refractario o progresado a 3 líneas previas de tratamiento Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no candidato para quimioterapia basada en platinos o progresados a platinos Carcinoma avanzado con inestabilidad microsatélite, incluido carcinoma colon
Atezolizumab	Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no candidato para quimioterapia basada en platinos o progresados a platinos Cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico progresados a quimioterapia basada en platinos
Avelumab	Carcinoma células de Merkel metastásico
Durvalumab	Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico progresados a quimioterapia basada en platinos

## EFFECTOS ADVERSOS INMUNES DE LA INMUNOTERAPIA

Más allá de los síntomas sistémicos (fatigabilidad, astenia), los efectos adversos inmunes pueden abarcar desde la piel hasta los órganos endocrinos (18).

### Piel

El prurito y el *rash* pueden verse hasta en un tercio de los pacientes tratados, y se describen casos de erupciones vesículo-bullosas y necrolisis epidérmica tóxica. Aparecen en la tercera semana de tratamiento (19).

### Hipofisitis

Si bien poco frecuente, se asocia a cefaleas y falla suprarrenal central. Se presenta con el ipilimumab entre la 9ª y 12ª semana. La RMN de hipófisis puede mostrar el incremento de tamaño de la hipófisis (18).

### Gastrointestinal

La diarrea se ve hasta en el 30 % de los pacientes y en un 5 % es de grado 3-4. Cuando no mejora con los tratamientos sintomáticos y persiste con 6 o más deposiciones, requieren de tratamiento corticoideo y, en casos severos, hasta de infliximab. La hepatitis autoinmune obliga a la suspensión de la droga, puede requerir corticoides y hasta micofenolato en casos de refractariedad al tratamiento (20).

### Neumonitis

Pueden ser asintomáticas o requerir pulsos de corticoides una vez descartadas las causas infecciosas.

Los efectos adversos neurológicos (21) semejan al Guillain-Barré, mielitis transversa y encefalitis autoinmunes (límbicas o meningitis asépticas).

Son menos frecuentes, pero no por ello menos graves, las miocarditis (22), la diabetes autoinmune (23), la nefritis intersticial, la uveitis y el desprendimiento de retina (actualmente bajo vigilancia por la FDA).

## EVENTOS ADVERSOS REUMATOLÓGICOS

Han surgido consultas a reumatólogos por síntomas atribuidos a diferentes agentes biológicos en terapia anti *checkpoint* para el cáncer, desencadenados por la sobre activación del sistema inmune (24,25), que se han agrupado por sus siglas en inglés como IRAES (*immunorelated adverse events*). Estas manifestaciones reumatológicas pueden aparecer en pacientes con o sin antecedentes de patologías reumáticas.

La más frecuente es una poliartritis simétrica simil artritis reumatoidea con afectación de metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, carpos, codos y rodillas y hasta tenosinovitis en los casos publicados por Calabrese y col. (26).

El tiempo promedio de aparición es de 6-8 semanas (desde la semana 3 hasta la semana 52) luego del inicio de la inmunoterapia (24). Otros autores han publicado un síndrome

simil sicca, un cuadro similar a la polimialgia reumática (27) y miositis (26,28). La mayoría de este tipo de manifestaciones responden a la terapia con prednisona en dosis entre 20 y 40 mg/día. En algunos casos se requiere methotrexate o terapia con anti TNF alfa. No está determinado aún si el uso de agentes anti TNF-alfa puede exacerbar la progresión del proceso neoplásico que está siendo tratado (24). La serie de Calabrese y col. que incluyó 15 pacientes (2 con enfermedad reumática previa), tuvieron manifestaciones reumáticas en una mediana de 7,3 semanas post tratamiento (26).

Numerosas preguntas aún no tienen respuesta :

1. ¿Cual es la verdadera prevalencia de este tipo de eventos adversos?
2. ¿Cuales son los factores de riesgo predisponentes?

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lawrence M, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, *et al.* Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499, 214–218
2. Ribas A. Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012; 366: 2517-19
3. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE *et al.* High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18:2444-58.
4. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, *et al.* Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:522-30
5. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob J *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma *N Engl J Med* 2015; 372:2521-32.
6. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio MN *et al.* Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-30
7. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, *et al.* Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372: 2006-17.
8. Vogelzang NJ, Priest ER, Borden L. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year followup. *J Urol* 1992;148:1247-8
9. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR *et al.* Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:688-96
10. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, Yang JC, Hughes MJ *et al.* High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer* 2008;113:293-301.
11. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.
12. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP *et al.* Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389:67-76
13. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL *et al.* Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-1026
14. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A *et al.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-22
15. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
16. Melosky B, Chu Q, Juergens R, Leigh N, McLeod D *et al.* Pointed progress in second-line advanced non-small cell lung cancer. The rapidly evolving field of checkpoint inhibition. *J Clin Oncol* 2016;34:1676-88.
17. Baum J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu SV *et al.* Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer: results from a single-arm, phase II study. *J Clin Oncol* 2017;35: 1542-49.
18. Weber J, Postow M, Lao CD, Schadendorf D. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. *The Oncologist* 2016;21:1–11
19. Goldinger S, Stieger P, Meier B, Micaletto S, Contassot E *et al.* Cytotoxic-Cutaneous Adverse Drug Reactions during Anti-PD-1 Therapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 4023–9.
20. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27: 559–74
21. Blackmon J. Central nervous system toxicities of anti-cancer immune-checkpoint. *J Neurol Neurosurg* 2016; 1: 39–45
22. Heinzerling L, Ott P, Hodi S, Husain A, Tajmir-Riahi A *et al.* Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016;4:50
23. Hughes J, Vudattu N, Sznol M, Gettinger S, Kluger H *et al.* Precipitation of Autoimmune Diabetes with Anti-PD-1 Immunotherapy. *Diabetes Care* 2015;38:e55–e57
24. Cappelli L, Naidoo J, Bingham C, Shah A. Inflammatory arthritis due to immune checkpoint inhibitors : challenges in diagnosis and treatment. *Immunotherapy* 2017; 9: 5-81
25. Cappelli L, Shah A, Bingham C. Cancer immunotherapy-induced rheumatic diseases emerge as new clinical entities. *RMD Open*. 2016; 2(2): e000321.
26. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias K, Velcheti V, Calabrese LH. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open*. 2017; 3(1): e000412.
27. Belkhir R, Burel SL, Dunogean L, Marabelle A, Hollebecque A *et al.* Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatic occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun 9. doi: 10.1136
28. Bronstein Y, Ng Ch, Hwu P, Hwu W-J. Radiologic Manifestations of Immune-Related Adverse Events in Patients With Metastatic Melanoma Undergoing Anti-CTLA-4 Antibody Therapy. *AJR* 2011; 197:W992–W1000

Naturaleza: Revisión

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Enfermedad autoinmune: Artritis reumatoidea

Recibido 01/06/2017

Aceptado 31/07/2017

# La ecografía en la artritis reumatoidea: revisión de la literatura y puesta al día

*Ultrasound in rheumatoid arthritis: review of the literature and update*Santiago Ruta<sup>1</sup><sup>1</sup>Sección Reumatología,  
Servicio de Clínica Médica,  
Hospital Italiano de Buenos Aires

## Resumen

La ecografía musculoesquelética aplicada al campo de la Reumatología ha tenido un importante crecimiento durante las últimas décadas llevando a un mejor conocimiento acerca del rol de la ecografía con técnica DP en el diagnóstico y manejo de los pacientes con artritis reumatoidea (AR). Si bien su papel verdadero y definitivo en el manejo de la AR no ha sido totalmente elucidado hasta la fecha, la ecografía brinda un valor adicional para el diagnóstico temprano en aquellos pacientes con dudas desde el punto de vista tanto clínico como serológico, como así también en el monitoreo terapéutico de pacientes con diagnóstico definitivo de AR y en los cuales se encuentran dificultades para valorar la actividad de la enfermedad desde un punto de vista clínico. Además, permite valorar a los pacientes con AR en remisión clínica sostenida fundamentalmente si se piensa en discontinuar la terapia ya sea con drogas modificadoras habituales o tratamientos biológicos.

## Abstract

*Musculoskeletal ultrasound in the field of Rheumatology has had an important growth during the last decades leading to a better knowledge about the role of ultrasound with power Doppler technique in both diagnosis and management of patients with rheumatoid arthritis. Although its true role in the management of RA has not been fully elucidated to date, US can provide an additional value for the early diagnosis, mainly in patients with any doubts from both clinical and serological point of view, as well as, in the therapeutic monitoring of patients with definitive diagnosis of RA and in whom there are some difficulties or doubts in assessing the activity of the disease by clinical examination. In addition, it might have a role assessing RA patients in clinical remission, mainly previous to indicate a discontinuation of the therapy with either conventional and/or biological DMARDs.*

El autor expresa no poseer conflicto de intereses.

## CORRESPONDENCIA:

Santiago Ruta.  
Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Juan D. Perón 4190.  
C1181ACH Buenos Aires, Argentina.  
Teléfono: + 54 11 4959-0200 (5443);  
Fax: +54 11 4959-0378  
e-mail:  
santiago.ruta@hospitalitaliano.org.ar

## INTRODUCCIÓN

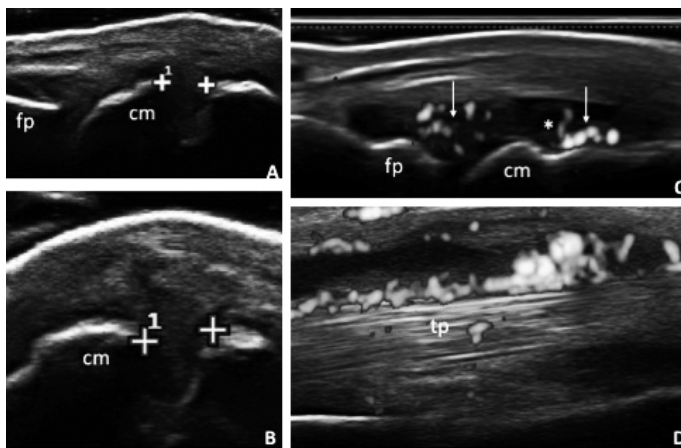
La ecografía musculoesquelética aplicada al campo de la Reumatología ha tenido un importante crecimiento durante las últimas décadas. Si bien sus posibles aplicaciones en los pacientes que acuden a la consulta reumatológica son variadas (1), es en el campo de la artritis reumatoidea (AR) donde se han llevado a cabo numerosas investigaciones y desde donde el crecimiento de esta técnica de imágenes ha tenido sus bases y funda-

mentos, principalmente con la utilización de la técnica Doppler de poder (DP) y su capacidad para valorar el compromiso inflamatorio.

Las principales lesiones elementales desde el punto de vista ecográfico al momento de evaluar un paciente con AR fueron definidas preliminarmente por el Grupo OMERACT (Outcomes Measures in Rheumatology) (2) (Tabla 1 y Figura 1).

**Tabla 1. Definiciones preliminares de las principales lesiones elementales ecográficas en pacientes con artritis reumatoidea, según el Grupo OMERACT (2)**

Lesión elemental	Definición OMERACT
Líquido sinovial	Material anormal intra-articular hipoeicoico o anecoico (respecto a la grasa subdérmica, aunque a veces puede ser isoecoico o hipereicoico) desplazable y compresible, pero que no presenta señal Doppler.
Hipertrofia sinovial	Tejido anormal intra-articular hipoeicoico (respecto a la grasa subdérmica, aunque a veces puede ser isoecoico o hipereicoico) no desplazable y poco compresible, que puede presentar señal Doppler.
Tenosinovitis	Tejido anormal hipoeicoico o anecoico, con o sin líquido, dentro de la vaina del tendón, observable en 2 planos perpendiculares y que puede exhibir señal Doppler.
Erosión ósea	Discontinuidad intra-articular de la cortical ósea, observable en 2 planos perpendiculares.



**Figura 1.** A y B. Articulación metacarpofalángica. Corte dorsal longitudinal y transversal, respectivamente. Obsérvese la erosión ósea como una discontinuidad intraarticular de la cortical ósea (entre marcas) a nivel de la cabeza metacarpiana (cm), observable en 2 planos perpendiculares. C. Articulación metacarpofalángica. Corte dorsal longitudinal. Obsérvese la distensión de la capsula articular con contenido de líquido sinovial (\*) y proliferación sinovial (flechas) con aumento de la vascularización por Doppler de poder (sinovitis con Doppler de poder grado 2). D. Tobillo. Corte longitudinal retromaleolar interno. Obsérvese la distensión de la vaina del tendón del tibial posterior con contenido proliferativo y aumento de la vascularización por Doppler de poder, indicativa de tenosinovitis. fp= falange proximal; tp = tendón tibial posterior.

El objetivo del trabajo fue revisar la literatura acerca de la ecografía y la AR y resumir de manera práctica las posibles indicaciones de esta técnica de imágenes en la valoración de pacientes con esta enfermedad.

Para ello se ha dividido el tema en los siguientes tópicos:

1. Rol de la ecografía en el diagnóstico temprano de la AR
2. Papel de la ecografía en el monitoreo terapéutico de pacientes con AR
3. La ecografía en pacientes con AR en remisión clínica y como herramienta para valorar la posible discontinuación o disminución del tratamiento

## ROL DE LA ECOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA

El diagnóstico temprano en la AR ha demostrado una marcada mejoría tanto desde el punto de vista del control de la actividad de la enfermedad como en la capacidad funcional a mediano y largo plazo, como así también en retrasar o impedir el daño radiológico y la presencia de erosiones óseas (3,4). Tal es así, que prácticamente hoy en día se considera mandatorio el reconocimiento y diagnóstico temprano de esta enfermedad.

Las recomendaciones EULAR (European League Against Rheumatism) para el uso de las imágenes articulares en el manejo clínico de pacientes con AR mencionan que la ecografía podría ser utilizada en el proceso diagnóstico de aquellos pacientes que presentan al menos una articulación inflamada desde el punto de vista clínico y en los cuales existe una "duda diagnóstica", mejorando la certeza diagnóstica de AR por encima de los criterios clínicos por si solos (5).

Freeston JE y col. estudiando pacientes con dolor de manos y rigidez matinal  $\geq 1$  hora de duración y  $\leq 12$  semanas de evolución de los síntomas, encontraron que aquellos pacientes con factor reumatoideo y anticuerpos anti-CCP negativos, pero que presentaban aumento de la proteína C reactiva (PCR), al menos una articulación inflamada clínicamente y erosiones óseas Rx, el hecho de encontrar al menos una articulación inflamada por ecografía con escala de grises de grado 3, una con DP  $\geq$  a grado 1 y/o una con la presencia de erosión ósea, las chances de evolucionar hacia una forma de artritis inflamatoria persistente aumentaban desde un 2-30 % a un 50-94 % (6).

Filer A y col. evaluando una cohorte de pacientes con artritis temprana con al menos una articulación inflamada y menos de 3 meses de evolución encontraron que el hecho de agregar la valoración ecográfica con DP al conocido *score* de Leiden mejoraba la capacidad para predecir el futuro desarrollo de una AR (área bajo la curva ROC del *score* de Leiden: 0,904 vs. área bajo la curva ROC del *score* de Leiden más ecografía con técnica DP de 10 articulaciones: 0,962;  $p < 0,05$ ) (7).

Salaffi F y col. estudiando pacientes con artritis indiferenciada temprana desarrollaron un sistema de puntaje de predicción para el desarrollo de AR, combinando los datos obtenidos de la valoración clínica y bioquímica habitual sumado a los hallazgos de la ecografía con técnica DP (Tabla 2). Un puntaje de 5 presentó una sensibilidad del 88,9 % con una especificidad del 88,6 %, mientras que un puntaje de 6,5 tuvo una sensibilidad del 47,6 % con una especificidad del 97,7 %, respectivamente, para la predicción de AR en este grupo de pacientes (8).

Los trabajos anteriormente citados hacen referencia a pacientes con inflamación desde el punto de vista clínico en

**Tabla 2. Sistema de puntaje propuesto para la predicción del desarrollo de artritis reumatoidea en pacientes con artritis indiferenciada temprana. Adaptado de Salaffi y col.\* (8).**

Variables		Puntos
Duración de los síntomas	≥ 6 semanas	1,5
Duración de la rigidez matinal	≥ 30 minutos	1
Eritrosedimentación o proteína C reactiva anormales	Si	1,5
Factor reumatoideo IgM o antiCCP positivos	Uno de los 2 positivo a títulos bajos	1,5
	Uno de los 2 positivo a títulos altos	2
Numero de articulaciones con señal Doppler positiva	1	2
	2-3	3
	>3	4
Puntaje total		.....

\* Un puntaje de 5 presento una sensibilidad del 88,9% con una especificidad del 88,6%, mientras que un puntaje de 6,5 tuvo una sensibilidad del 47,6% con una especificidad del 97,7%, respectivamente, para la predicción de AR en este grupo de pacientes.

los cuales la ecografía con técnica DP podría ayudar en la predicción de un futuro desarrollo de AR.

Existen algunos trabajos que señalan que la ecografía con técnica PD podría ser también de utilidad en pacientes que presentan síntomas músculoesqueléticos pero que no tienen inflamación evidenciable desde el punto de vista clínico, la denominada "fase preclínica" de la AR.

Rakieh C y col. evaluando 100 pacientes con síntomas músculoesqueléticos inespecíficos y positividad para anticuerpos anti-CCP encontraron que el dolor de manos y pies, la rigidez matinal temprana ≥30 minutos, los altos títulos de anticuerpos y la presencia de señal DP a nivel articular fueron predictores de alto riesgo de progresión a artritis establecida (9).

Nam JL y col. estudiando pacientes con positividad para anticuerpos anti-CCP pero sin sinovitis desde el punto de vista clínico, encontraron que un 42% de estos desarrollo artritis con una media de 18,3 meses. Aquellos pacientes que presentaban basalmente un *score* ecográfico con DP ≥ 2 tenían un alto riesgo de progresión (HR: 3,7, p < 0,001) al igual que los pacientes que tenían erosión ósea ecográfica basal en al menos una articulación (HR: 2,9, p < 0,001) (10).

## PAPEL DE LA ECOGRAFÍA EN EL MONITOREO TERAPÉUTICO DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA

Al igual que el diagnóstico temprano, el control intensivo de la enfermedad y en el último tiempo la estrategia de un control por objetivos (T2T: *treat to target*) han demostrado mejorar sensiblemente el control de la actividad de la enfermedad, retrasando el daño radiológico y la presencia de

erosiones óseas con la consecuente mejoría en la capacidad funcional a mediano y largo plazo, siendo hoy en día mandatorio el control intensivo en todos los pacientes con diagnóstico de AR (11-13).

Numerosos estudios se han abocado a evaluar la sensibilidad al cambio de la ecografía con técnica DP para el monitoreo terapéutico de los pacientes con AR, demostrando una excelente capacidad para detectar inclusive mínimos cambios de actividad de la enfermedad (14-16). Si bien el hecho de evaluar muchas articulaciones por ecografía en el seguimiento de pacientes con AR no sería costo-efectivo y además consumiría mucho tiempo, varios autores han desarrollado sistemas de puntaje ecográficos con un número reducido de articulaciones (Tabla 3) (17-19) que han demostrado una muy buena correlación con la valoración ecográfica de un número mucho mayor de articulaciones, además de presentar una adecuada reproducibilidad intra e interobservador. Sin embargo, hasta la fecha, no está aún definido el verdadero papel de la ecografía en el monitoreo terapéutico de la AR.

**Tabla 3. Sistemas de puntaje con numero reducido de articulaciones para la valoración de pacientes con artritis reumatoidea**

Autores	Pacientes	Numero y tipo de articulaciones incluidas	Comentario
Naredo E y col. (2005) [17]	n= 94. AR (criterios ACR 1987)	12: carpos + 2da y 3ra MCFs + 2da y 3ra IFPs + Rodillas (bilateral).	Incluye solo sinovitis. Excelente correlacion con score de 60 articulaciones. Adecuada sensibilidad al cambio.
Backhaus M y col. (2009)[18]	n= 120. AR	7: carpo + 2da y 3ra MCFs + 2da y 3ra IFPs + 2da y 5ta MTFs (lado dominante).	Incluye sinovitis, tenosinovitis y erosiones óseas. Adecuada sensibilidad al cambio.
Rosa J y col. (2016) [19]	n= 60. AR (criterios ACR/EULAR 2010)	6: carpos + 2da y 3ra MCFs (bilateral)	Incluye solo sinovitis. Adecuada correlacion con DAS28. Excelente correlacion con score de 22 articulaciones.

Las recomendaciones EULAR mencionan que tanto la ecografía como la resonancia magnética, dado que mejorarían la detección del compromiso inflamatorio por sobre el examen clínico, podrían ser técnicas utilizadas en el monitoreo de la actividad de la enfermedad (5). Un grupo de expertos publico algoritmos para el uso pragmático de la ecografía en pacientes con AR y también mencionan la utilidad de la ecografía en el seguimiento y monitoreo terapéutico de estos pacientes (20). No obstante, recientemente, dos estudios randomizados en AR temprana comparando una estrategia de control intensivo habitual vs. la misma estrategia más el uso de la ecografía, no demostraron beneficios en términos tanto de mejoría clínica como así tampoco en la progresión radiológica. Los pacientes seguidos con la estrategia habitual más la ecografía recibieron mayor cantidad de tratamiento, incluyendo infiltraciones intraarticulares, y si bien hubo



una tendencia hacia una mayor mejoría clínica, funcional y de progresión radiológica, está no fue estadísticamente significativa (21,22). Quizás uno de los puntos fundamentales de estos trabajos sea el hecho de que cuando se trata a los pacientes en forma temprana y bajo una estrategia de control intensivo y no existen casi discrepancias entre la valoración clínica y la valoración ecográfica, poco puede ser el valor añadido de la utilización de la ecografía en esos casos. De hecho, un metaanálisis evaluando la prevalencia de sinovitis "residual" en pacientes con AR en remisión clínica mostró que en la AR establecida se encuentra un porcentaje mayor de pacientes con señal DP intraarticular en comparación con los pacientes con AR temprana (23). Por lo tanto, cuando desde el punto de vista clínico la conducta a seguir en el tratamiento del paciente con AR, principalmente temprana, es clara, la ecografía tendría poco valor, pero cuando existen dudas respecto al verdadero nivel de actividad de la enfermedad, principalmente en la AR establecida, es cuando la ecografía podría cobrar mayor valor para el monitoreo terapéutico y toma de decisiones en estos pacientes. Por último, en los pacientes con AR y fibromialgia, la ecografía ha demostrado ser un método seguro para valorar la actividad de la enfermedad ya que mientras los índices compuestos pueden modificarse y ser mayores en los pacientes con fibromialgia, la ecografía con técnica DP no difiere entre los pacientes con AR sin y con fibromialgia asociada (24,25).

## **LA ECOGRAFÍA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA EN REMISIÓN CLÍNICA Y COMO HERRAMIENTA PARA VALORAR LA POSIBLE DISCONTINUACIÓN O DISMINUCIÓN DEL TRATAMIENTO**

La remisión clínica es el objetivo actual de tratamiento de todos los pacientes con AR. Al lograr un estado de remisión clínica sostenida, uno de los planteos más importantes en la actualidad es si se puede lograr discontinuar o disminuir el tratamiento, sin que esto conlleve a recaídas de actividad de la enfermedad y/o se asocie a progresión de la enfermedad desde el punto de vista del daño radiológico.

Numerosos trabajos han demostrado la presencia de actividad inflamatoria residual detectada por ecografía con técnica DP en pacientes con AR en remisión clínica. Dos metaanálisis evaluando el significado de estos hallazgos ecográficos han demostrado que la presencia de señal DP residual a nivel articular en pacientes con AR en remisión desde el punto de vista clínico podría predecir el desarrollo de futuras recaídas y/o progresión radiológica de la enfermedad (23,26). Uno de los metaanálisis que incluyó un total de 19 estudios incluyendo 1369 pacientes en remisión clínica mostró asociación entre la presencia de sinovitis con señal DP positiva y el riesgo de recaídas de la enfermedad (OR: 3,2, 95 % CI 1,8, 5,9,  $p = 0,0001$ ,  $I^2 = 0\%$ ), como así también con el riesgo de progresión estructural a nivel

del paciente (OR: 9,13, 95 % CI 1,1, 74,3,  $p = 0,04$ ,  $I^2 = 43\%$ ) y a nivel articular (OR 6,95, 95 % CI 3,4, 13,9,  $p < 0,0001$ ,  $I^2 = 6\%$ ) (23). El otro metaanálisis reveló una asociación entre la señal DP positiva y el riesgo de futuras recaídas de la enfermedad (OR 4,52, 95 % CI 2,61–7,84,  $p < 0,00001$ ,  $I^2 = 21\%$ ), como así también con el riesgo de del daño radiológico (erosiones óseas) a nivel del paciente (OR 12,80, 95 % CI 1,29–126,81,  $p = 0,03$ ,  $I^2 = 52\%$ ) y a nivel articular (OR 11,85, 95 % CI 5,01–28,03,  $p < 0,00001$ ,  $I^2 = 0\%$ ) (26).

A pesar de esto, probablemente hasta el momento no sería prudente aumentar o escalar el tratamiento en estos pacientes en base a los hallazgos ecográficos, pero quizás sea también prudente no espaciar ni discontinuar el tratamiento en pacientes con AR en remisión clínica y sinovitis residual por ecografía. Al respecto, Iwamoto T y col. demostraron que tanto la ecografía en escala de grises como la ecografía con técnica DP tienen un alto valor para la predicción de recaídas en pacientes con AR en remisión clínica en quienes se discontinúa el tratamiento con agentes biológicos (27). También, Naredo E y col. investigando el valor predictivo de la sinovitis detectada por ecografía en relación al fallo para descender la terapia biológica en pacientes con AR en remisión clínica sostenida, encontraron que la presencia de sinovitis con DP fue un predictor independiente de fallo en el descenso de las terapias biológicas tanto a los 6 como a los 12 meses de la discontinuación (28). Estos trabajos sugieren que la ecografía podría llegar a jugar un rol importante a la hora de seleccionar apropiadamente a aquellos pacientes con AR en remisión clínica sostenida en quienes se piensa en descender o discontinuar las terapias biológicas.

## **CONCLUSIONES**

El rol de la ecografía con técnica DP en el diagnóstico y manejo de los pacientes con AR ha evolucionado significativamente en los últimos años. Aunque este método de imágenes ha demostrado una gran capacidad en la detección de cambios inflamatorios mínimos y también en el reconocimiento de erosiones óseas, muchas veces preradiológicas, su verdadero papel en el manejo de la AR no ha sido totalmente elucidado aún. Independientemente de esto, es innegable el valor adicional que brinda la ecografía para el diagnóstico temprano en aquellos pacientes con dudas desde el punto de vista tanto clínico como serológico, en el monitoreo terapéutico de pacientes con AR principalmente establecida y con dificultades para valorar la actividad de la enfermedad desde un punto de vista clínico, como así también para la valoración de los pacientes en remisión clínica sostenida fundamentalmente si se piensa en discontinuar la terapia ya sea con drogas modificadoras habituales o tratamientos biológicos. Es esperable que durante los próximos años surjan trabajos con resultados alentadores y que permitan entonces establecer su verdadero y definitivo rol en la AR con bases científicas y evidencias más sólidas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruta, S., *et al.*, General applications of ultrasound in rheumatology: why we need it in our daily practice. *J Clin Rheumatol*, 2015. 21(3): p. 133-43.
2. Wakefield, R.J., *et al.*, Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*, 2005. 32(12): p. 2485-7.
3. Lard, L.R., *et al.*, Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*, 2001. 111(6): p. 446-51.
4. Goekoop-Ruiterman, Y.P., *et al.*, Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2005. 52(11): p. 3381-90.
5. Colebatch, A.N., *et al.*, EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2013. 72(6): p. 804-14.
6. Freeston, J.E., *et al.*, A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(2): p. 417-9.
7. Filer, A., *et al.*, Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis*, 2011. 70(3): p. 500-7.
8. Salaffi, F., *et al.*, A clinical prediction rule combining routine assessment and power Doppler ultrasonography for predicting progression to rheumatoid arthritis from early-onset undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2010. 28(5): p. 686-94.
9. Rakieh, C., *et al.*, Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Ann Rheum Dis*, 2015. 74(9): p. 1659-66.
10. Nam, J.L., *et al.*, Ultrasound findings predict progression to inflammatory arthritis in anti-CCP antibody-positive patients without clinical synovitis. *Ann Rheum Dis*, 2016. 75(12): p. 2060-2067.
11. Grigor, C., *et al.*, Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2004. 364(9430): p. 263-9.
12. Smolen, J.S., *et al.*, Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(4): p. 631-7.
13. Schoels, M., *et al.*, Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(4): p. 638-43.
14. Naredo, E., *et al.*, Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*, 2005. 64(3): p. 375-81.
15. D'Agostino, M.A., *et al.*, Value of ultrasonography as a marker of early response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from the APPRAISE study. *Ann Rheum Dis*, 2016. 75(10): p. 1763-9.
16. Haavardsholm, E.A., *et al.*, Monitoring anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis: responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasonography of the dominant wrist joint compared with conventional measures of disease activity and structural damage. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(10): p. 1572-9.
17. Naredo, E., *et al.*, Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation. *Clin Exp Rheumatol*, 2005. 23(6): p. 881-4.
18. Backhaus, M., *et al.*, Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum*, 2009. 61(9): p. 1194-201.
19. Rosa, J., *et al.*, Does a Simplified 6-Joint Ultrasound Index Correlate Well Enough With the 28-Joint Disease Activity Score to Be Used in Clinical Practice? *J Clin Rheumatol*, 2016. 22(4): p. 179-83.
20. D'Agostino, M.A., *et al.*, Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission. *Ann Rheum Dis*, 2016. 75(11): p. 1902-1908.
21. Dale, J., *et al.*, Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*, 2016. 75(6): p. 1043-50.
22. Haavardsholm, E.A., *et al.*, Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ*, 2016. 354: p. i4205.
23. Nguyen, H., *et al.*, Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. 53(11): p. 2110-8.
24. Ghib, L.J., *et al.*, The role of ultrasonography in assessing disease activity in patients with rheumatoid arthritis and associated fibromyalgia. *Med Ultrason*, 2015. 17(3): p. 339-44.
25. da Silva Chakr, R.M., *et al.*, Is ultrasound a better target than clinical disease activity scores in rheumatoid arthritis with fibromyalgia? A case-control study. *PLoS One*, 2015. 10(3): p. e0118620.
26. Han, J., *et al.*, Subclinical Synovitis Assessed by Ultrasound Predicts Flare and Progressive Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis Patients with Clinical Remission: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*, 2016. 43(11): p. 2010-2018.
27. Iwamoto, T., *et al.*, Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014. 66(10): p. 1576-81.
28. Naredo, E., *et al.*, Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2015. 54(8): p. 1408-14.

**Inter Alia** (entre otras cosas) es un espacio para todos los profesionales que deseen enviar una puesta al día sobre algún tema comprendido en *Autoinmunidad*, cuya extensión no debe superar las 740-760 palabras.

Es compleja la participación del tejido óseo en medicina, pues existen situaciones en la cual el hueso puede estar afectado en forma primaria o secundaria como por ejemplo:

- ✎ Compromiso óseo en enfermedades autoinmunes sistémicas (AR, SpA, LES.)
- ✎ Osteoporosis primaria/secundaria.
- ✎ Osteomalacia.
- ✎ Hiperparatiroidismo.
- ✎ Algoneurodistrofia o síndrome doloroso regional complejo.
- ✎ Necrosis ósea avascular.
- ✎ Enfermedad de Paget.
- ✎ Osteoartropatía hipertrófica.
- ✎ Osteítis condensante ilíaca.
- ✎ Enfermedades por almacenamiento.
- ✎ Osteomielitis.
- ✎ Tumores óseos primitivos y metastásicos.
- ✎ Enfermedades hereditarias con afectación ósea.

El tejido óseo juega un vital papel en organismo. El remodelamiento óseo ocurre durante toda la etapa de crecimiento y la vida adulta. La homeostasis del tejido óseo depende del balance formación-reabsorción. Las células que participan en el metabolismo óseo son:

- ✎ Osteoclastos: degrada material orgánico e inorgánico. Pertenecen a la familia monocitos/macrófagos que se transforman en osteoclastos (osteoclastogénesis) provocando la activación del factor nuclear NF- $\kappa$ B con formación de RANKL y reabsorción ósea.
- ✎ Osteoblastos: sintetizan matriz, colágeno y proteínas (osteocalcina, osteopontina, trombopostina, sialoproteína, osteoprotegerina (OPG)). Estimulan proteínas *wingless* (Wnt) induciendo producción de OPG (antagonista natural del RANKL). El FNT $\alpha$  es un potente inductor de proteína dickkopf (Dkk1), inhibidor de la vía Wnt provocando menor formación de OPG.
- ✎ Osteocitos: comprenden 90 % de las células óseas; derivan de los osteoblastos; las acciones son de sensor, segregando factores endocrinos y paracrinos y regulan/modulan osteoblasto/osteoclastos.

Las vías de señalización Wnt (*wingless e int*) son un grupo de vías que transducen señales desde la superficie al interior de las células a partir de la superficie receptora de la célula al interior y promueven la síntesis proteica. Función trascendente en el desarrollo y remodelamiento óseo. La familia Wnt son glicoproteínas de señalización de 350-400 aminoácidos. Las vías son:

1. Vía canónica: permite el control de la masa ósea, conduce a la regulación de transcripción génica, mediante genes de transcripción, llamada también vía Wnt/ $\beta$  catenina.
2. Vía de polaridad celular plana no canónica (comunicación células cercanas y a la misma célula) regula el citoesqueleto y es responsable de la forma de la célula.
3. Vía de calcio no canónica regula el nivel calcio dentro de la célula.

Antagonistas de la vía Wnt específicos son proteínas Dickkopf (DKK, gen DKK1), puede inhibir a la proteína morfogénica ósea (PMO). La esclerostina (gen SOST) o Dickkopf, es una glucoproteína sintetizada por los osteocitos, se llama también SOST (SclerOSTina). Inhibe la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, inhibe la vía canónica de señalización Wnt, limita la formación exagerada del hueso.

Proteínas morfogénicas óseas (PMO) son factores de la familia de factores de crecimiento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), son proteínas con capacidad de inducir fuertemente la formación de hueso nuevo, cartílago y tejido conjuntivo.

Citoquinas involucradas en el remodelamiento óseo: la homeostasis del remodelamiento óseo requiere la acción coordinada y equilibrada del osteoclasto y osteoblasto encargados de la resorción y formación ósea. Las enfermedades autoinmunes favore-

cen la osteoclastogénesis y tienen función osteoblásticas alterada. La diferenciación y función osteoclástica requiere de ligandos del factor activador del receptor nuclear Kappa Beta (RANKL) que actúa sobre el ligando RANK, es bloqueado por la osteoprotegerina (OPG). La relación OPG/RANKL marca el grado de resorción ósea.

Efecto directo sobre el hueso lo ejercen RANKL, FNT $\alpha$ , IL1 y PGE2; modular relación OPG/RANKL. Otros factores que influyen por efecto pleiotrópico son PTHrP, PGE2, IL1 e IL17.

En AR la erosión ósea se explica por citoquinas proinflamatorias (FNT $\alpha$ , IL1, IL17) y células que median erosión: osteoclastos y células gigantes multinucleadas. En AR la inflamación altera maduración y función osteoblástica, con menores sitios de maduración y mayor cantidad de osteoblastos no proliferativos, con depósito de osteoide en zonas de inflamación alterando la reparación.

En las espondiloartritis (SpA) además de la sinovial articular se afecta cápsula y entesis, de allí su denominación de entesopatía. A la reabsorción ósea inicial le sigue un proceso con cicatrización y neoformación ósea (esto lo diferencia claramente de la AR) terminando en anquilosis (sindesmofitos).

Puede existir en forma conjunta osteoporosis y neoformación lo que demuestra que existen diferentes mecanismos en su conjunto.

En la osteoblastogénesis de las SpA están implicados el factor de crecimiento tisular  $\beta$ 2, PMO 2 y 6, la PTH y proteínas Wnt. En la inflamación, el FNT $\alpha$  e IL6 inhiben a los osteoblastos inhibiendo la vía Wnt mediante el incremento de DKK1 y esclerostina. En EA hay menor DKK1 y esclerostina circulante, estímulo de la vía Wnt y activación de  $\beta$  catenina con el consiguiente proceso de diferenciación osteoblástica y neoformación ósea.

En el lupus eritematoso sistémico existe pérdida de masa ósea, el aumento de FNT $\alpha$  y LDL oxidada activan LT induciendo la formación de RANKL. El mismo, y el FNT $\alpha$ , aumentan maduración y activación del osteoclasto.

En LES el IF $\alpha$  está implicado de alguna manera aunque no bien demostrado aún. La osteoporosis difusa incorpora a los factores tradicionales, inmunes, los corticoides y el sedentarismo.

Metabolismo óseo y drogas:

1. Corticosteroides: el uso crónico de corticosteroides es causa frecuente de osteoporosis. Afectan la formación (por supresión de la vía canónica en osteoblastos) y aumentan la reabsorción (modifican la osteoclastogénesis); colabora la absorción disminuida y excreción aumentada del Ca.
2. Metotrexato: pérdida de masa ósea se observa con dosis altas, con bajas equilibra por su efecto regulador de la enfermedad.
3. Agentes biológicos: el efecto benéfico que tienen sobre las enfermedades se traduce al tejido óseo. Existen pocos estudios pero el FNT $\alpha$ , inhibidores de IL6 e IL1 disminuyen la osteoclastogénesis; el rituximab disminuye los precursores de osteoclastos y expresión de RANKL; el abatacept también tiene efecto antiosteoclastogénico.

El denosumab es un agente biológico antiosteoclásticos; bloquea el RANK, reduce riesgo de fractura vertebral y no vertebral en mujeres posmenopáusicas.

Prof. Alfredo S. Arturi.

Cátedra de Reumatología de posgrado.

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad nacional de La Plata.

alfredoarturi@gmail.com.ar

# AUTOINMUNIDAD

## Guía para Autores

### NOTA

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

### ALCANCES

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

### PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

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

### AUTORES Y EDITORES

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

### INFORMACIÓN REDUNDANTE O DUPLICADA

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

### CONFLICTOS DE INTERÉS

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

### PERMISOS PARA REPRODUCIR MATERIAL PREVIAMENTE PUBLICADO

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

### TRABAJOS CONSIDERADOS PARA SU PUBLICACIÓN

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

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

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

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

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

**Carta al editor:** pueden referirse a aclaraciones sobre artículos previamente publicados o notas breves con interés científico, un máximo de 700 palabras y 10 referencias

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

### Estructura y contenido de la presentación

Todos los manuscritos deben ser remitidos por correo electrónico a la siguiente dirección: [autoinmunidad@arkhetyo.com.ar](mailto:autoinmunidad@arkhetyo.com.ar) (llevando como título el apellido del autor para la correspondencia). Todas las páginas, desde la presentación, deben estar numeradas en el margen superior derecho, escritas en una tipografía Arial, cuerpo 11, con un interlineado de 1,5 líneas y el texto alineado a la izquierda:

1. Carta de presentación:
  - 1.1 Declaración informando que se trata de un trabajo original no publicado previamente.
  - 1.2 Notificación clara por parte de cada autor acerca de la existencia o no de algún tipo de conflicto de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancia. Cuando esta situación no existe debe indicarse expresamente.
  - 1.3 Declaración informando que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, que ceden los derechos y autorizan su publicación en *Revista Argentina de Enfermedades Autoinmunes* y que se han cumplimentado los requerimientos para la autoría acorde a las pautas éticas establecidas en el apartado II.A.1 de los Requisitos de ICMJE: contribución en el estudio, análisis e interpretación de datos, redacción o revisión crítica del trabajo y aprobación de la versión final a publicarse. Más información sobre la autoría de trabajos y las contribuciones a los mismos se puede encontrar en <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>
2. Página titular
  - 2.1 Título del artículo, en español e inglés que deberá ser conciso pero informativo (no más de 150 caracteres con espacios).
  - 2.2 Título corto con no más de 40 caracteres.
  - 2.3 Título del trabajo en inglés.
  - 2.4 El tipo o naturaleza del trabajo, área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
  - 2.5 Cantidad de palabras que contiene el manuscrito.
  - 2.6 Cantidad de figuras y tablas que se acompañan.
  - 2.7 El nombre y apellido de cada autor (en ese orden) indicando el primer nombre en forma completa, separando mediante comas a cada uno de los firmantes. Filiación institucional claramente detallada, dirección postal y de correo electrónico de cada autor.
  - 2.8 Si fuese el caso, el nombre del o los departamento(s) o institución(es) a los cuales se debe acreditar el trabajo.
  - 2.9 Descargo de responsabilidades si los hubiera.
  - 2.10 Nombre y apellido del autor responsable de la correspondencia.
  - 2.11 Fuente(s) de apoyo en forma de financiamiento, equipamiento, medicamentos o todos ellos.

### RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

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

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

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

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

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

#### ARTÍCULOS ORIGINALES: SECCIONES QUE DEBE CONTENER EL MANUSCRITO

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

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

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

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

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

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

#### LISTADO DE CONTROL

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

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

#### Estilo de redacción

Se debe tomar en consideración la necesidad de respetar las normas ortográficas y ortotipográficas de la nueva *Ortografía de la lengua española* (2010). Se puede consultar dichos aspectos aplicados a publicaciones biomédicas en <http://www.tremedica.org/panacea/IndiceGeneral/n37-tribuna-MJAguilarRuiz.pdf>. En particular se indica que el estilo de la publicación en las expresiones numéricas, es separar la parte entera de la parte decimal con una coma (0,001) y con un punto los miles (12.345,67) excepto el año calendario (2016).

# AUTOINMUNIDAD