

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 6 – Número 20 – Diciembre 2021

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Javier E. Rosa

PROSECRETARIO DE REDACCIÓN

Luciano Lo Giúdice

EDITORES DE ÁREA

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

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

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

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado



NEUROMIELITIS ÓPTICA Y ENFERMEDAD POR ANTICUERPOS

- 97.** Compromiso de la médula espinal en neuromielitis óptica y en la enfermedad por anticuerpos anti-MOG
Jorge Correale.

ANGIOEDEMA HEREDITARIO Y EMBARAZO

- 105.** Angioedema hereditario y embarazo. Revisión de la literatura
Ricardo Zwiener, Alejandra Menendez, Alejandro Berardi, Claudio Fantini, Darío Josviak, Mónica Marocco, Daniel Vazquez, Natalia Fili.

ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

- 111.** Mecanismos de acción de la hidroxicloroquina en enfermedades reumáticas: de los beneficios terapéuticos a la toxicidad
Sabrina Porta, Paula Alba Moreyra.

PULMÓN. COVID 19

- 117.** Pulmón, Covid 19 rol de las imágenes
Luis Fajre.

CORRESPONDENCIA

- 122.** Inmunidad y COVID
Carlos Perandones

ÍNDICE DE TRABAJOS PUBLICADOS

- 123.** Año 2021



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

Comité de Redacción

Directores

Alfredo S. Arturi

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

Juan J. Scali

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

Secretario de Redacción

Javier E. Rosa

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

Prosecretario de Redacción

Luciano Lo Giúdice

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

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetypo, Arte en Comunicación.

Secretario de Edición

Tiago G. Prado

Arkhetypo, Arte en Comunicación.

Editores de Área y Secretarías de Redacción

ALERGIA E INMUNOPATOLOGÍA

Estrella Asayag

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

Secretaría de Redacción

Ilse Behrends

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

Lilian Psathakis

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

CARDIOLOGÍA

Daniel Piñeiro – Editor

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

Secretaría de Redacción

Nicolás Gutiérrez de la Cárcova

Hospital de Clínicas José de San Martín
Buenos Aires

DERMATOLOGÍA

Gabriel Magariños – Editor

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

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Geraldina Rodríguez Rivello

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

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Gabriel Aguilar – Editor

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

Secretaría de Redacción

Fernanda Caillava

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

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Paula Alba – Editora

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

Secretaría de Redacción

Carla Maldini

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

Cristina Battagliotti – Editora

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

Secretaría de Redacción

Rosana Quintana

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

Ana Laura Tolín

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

Verónica I. Bellomio – Editora

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

Secretaría de Redacción

Ana Lucía Barbaglia

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

Alejandro Nitsche – Editor

Jefe de Reumatología.
Hospital Alemán de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Cristina Amitrano

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

Maria Josefina Molina

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

Carlos E. Perandones – Editor

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

Secretaría de Redacción

Sabrina Valeria Porta

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

NEUROINMUNOLOGÍA

Jorge Correale – Editor

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

NEUMONOLOGÍA

Carlos M. Boccia – Editor

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

Secretaría de Redacción

Liliana Castro Zorrilla

Médica Inmunóloga Clínica.
Neumonóloga. UBA.
Jefa Departamento Inmunología.
Instituto de Tisiopneumología Prof.
Dr. Raúl Vaccarezza. Hospital de
Infecciosas Francisco J. Muñoz. Docente
Adscripta Neumonología. Facultad de
Medicina. UBA.

Rubén Darío Paz

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

OFTALMOLOGÍA

Ariel Schlaen – Editor

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

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San
Martín.

María M. López

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

Soledad Ormaechea

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

ONCOLOGÍA

Enrique Díaz Canton – Editor

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

Comité Asesor Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Domingo Palmero. Jefe División Neumotisiología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz.

Profesor Titular Neumología UBA y USAL

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

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

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

Comité Asesor Científico Local

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

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

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

Emilio Buschiazzo. Médico de Planta Reumatología. Hospital Señor del Milagro. Salta.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paula Girard Bosch. Médica Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité Asesor Científico Internacional

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Naturaleza: Artículo de revisión.

Área: Neuroinmunología.

Enfermedad autoinmune: Neuromielitis óptica y enfermedad por anticuerpos.

Recibido 23/10/2021

Aceptado 18/11/2021

Compromiso de la médula espinal en neuromielitis óptica y en la enfermedad por anticuerpos anti-MOG

Spinal cord involvement in neuromyelitis optica and anti-MOG antibody disease

Jorge Correale

Departamento de Neurología.
Fleni. Montañeses 2325,
1428 Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El diagnóstico etiológico en las mielopatías inflamatorias es un desafío debido a los múltiples mecanismos fisiopatológicos subyacentes involucrados en cada subtipo. Un enfoque de diagnóstico sistemático que combine datos del entorno clínico y la presentación con patrones de lesiones por resonancia magnética, hallazgos de líquido cefalorraquídeo y marcadores de autoanticuerpos puede ayudar a distinguir mejor entre los diferentes subtipos. En esta revisión, se describe el compromiso de la médula espinal en dos enfermedades desmielinizantes: el espectro de neuromielitis óptica, y la enfermedad determinada por anticuerpos contra la glicoproteína del oligodendrocito asociada a la mielina. Se resumen los hallazgos clínicos, la resonancia magnética y las características diagnósticas, así como las opciones de tratamiento y las implicaciones pronósticas. Es fundamental comprender la etiología de cada caso individual, no solo para proporcionar información valiosa de pronóstico sobre si es probable que el trastorno recidive, sino también para facilitar la toma de decisiones terapéuticas y reducir los fracasos del tratamiento que pueden conducir a nuevas recaídas y discapacidad a largo plazo. De igual forma es importante identificar a los pacientes con enfermedad monofásica que solo pueden requerir manejo agudo, tratamiento sintomático y rehabilitación posterior, evitando la inmunosupresión crónica.

Palabras claves mielitis, médula espinal, neuromielitis óptica, glicoproteína de oligodendrocitos de mielina, nervio óptico.

Abstract

Etiological diagnosis in inflammatory myelopathies is challenging due to the multiple underlying pathophysiological mechanisms involved in each subtype. A systematic diagnostic approach that combines data from the clinical setting and presentation with MRI lesion patterns, cerebrospinal fluid findings, and autoantibody markers can help to better distinguish between the different subtypes. In this review, I describe the involvement of the spinal cord in two demyelinating diseases: the spectrum of neuromyelitis optica, and the disease determined by antibodies against myelin-associated oligodendrocyte glycoprotein. Clinical findings, magnetic resonance imaging, and diagnostic characteristics are summarized, as well as treatment options and prognostic implications. Understanding the etiology of each individual case is essential, not only to provide valuable prognostic information on whether the disorder is likely to recur, but also to facilitate therapeutic decision-making and reduce treatment failures, that can lead to further relapses and long term disability. Similarly, it is important to identify patients with monophasic disease that may only require acute management, symptomatic treatment and subsequent rehabilitation, avoiding chronic immunosuppression.

Keywords: myelitis, spinal cord, optic neuromyelitis, myelin oligodendrocyte glycoprotein, optic nerve.

Conflicto de intereses :
El autor ha recibido financiamiento
para realizar este trabajo
por parte de Fleni

CORRESPONDENCIA:

Dr. Jorge Correale
Montañeses 2325,
1428 Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 5777 3200 ext 2704
Correo:
jcorreale@fleni.org.ar;
jorge.correale@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La precisión diagnóstica en las mielopatías es escasa y, por lo tanto, un desafío para los neurólogos en la práctica diaria, principalmente debido a los múltiples mecanismos fisiopatológicos subyacentes observados en este grupo de trastornos. En un abordaje inicial, el perfil temporal (tiempo hasta el nadir de los síntomas) contribuye a diferenciar causas vasculares o traumáticas de las de etiología metabólica, neoplásica e infecciosa o inflamatoria. Para ayudar aún más en la identificación de pacientes con mielopatías vasculares agudas para quienes pueden estar indicadas estrategias de tratamiento rápidas, los pacientes cuyos síntomas alcanzan la gravedad máxima en <4 h desde el inicio de los síntomas actualmente se presume que presentan una patología isquémica a menos que se demuestre lo contrario. Por el contrario, los procesos inflamatorios que afectan a la médula espinal producen síntomas de manera subaguda, típicamente durante horas o días. Sin embargo, a pesar de una extensa evaluación del paciente, un número significativo de mielopatías terminan siendo idiopáticas. Desafortunadamente, el término mielitis inflamatoria todavía es aplicado a un subgrupo complejo y heterogéneo de procesos posinfecciosos, reumatológicos, granulomatosos, enfermedades paraneoplásicas y desmielinizantes, que comúnmente afectan a la médula espinal en las que subsiste la superposición de hallazgos clínicos e imagenológicos.

La identificación de formas recurrentes de enfermedad tiene implicancias pronósticas y puede orientar el tratamiento preventivo. No indicar los tratamientos adecuados puede dar lugar a nuevas recaídas y discapacidad a largo plazo. Por el contrario, los pacientes en los que se sospecha una enfermedad monofásica pueden requerir sólo manejo del episodio agudo, tratamiento sintomático y rehabilitación posterior en lugar de inmunosupresión a largo plazo. En el caso de trastornos desmielinizantes, aunque la esclerosis múltiple (EM) es la principal causa de mielitis inflamatoria, otros diagnósticos diferenciales importantes deben ser considerados a fin de seleccionar la mejor estrategia de tratamiento en cada paciente (1). La comprensión completa de la etiología del caso individual es, por tanto, crucial, no sólo para el tratamiento correcto, sino también para determinar la evolución final del paciente.

Neuromielitis óptica (NMO) y la enfermedad causada por anticuerpos contra la glicoproteína del oligodendrocito asociada a la mielina (MOG), son dos entidades que comprometen con frecuencia la médula espinal con características clínicas y radiológicas similares, pero que presentan diferentes mecanismos fisiopatológicos, y por lo tanto pueden requerir tratamientos que pueden diferir, al igual que el manejo en el largo plazo.

TRASTORNOS DEL ESPECTRO NEUROMIELITIS ÓPTICA

La NMO es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) asociada con un patrón

característico de disfunción y pérdida de astrocitos, lo cual resulta en desmielinización, necrosis de las estructuras afectadas y neurodegeneración. Puede presentarse de manera monofásica o recurrente, aunque la última es la más frecuente, pudiendo los pacientes presentar característicamente neuritis óptica y mielitis transversa (2). Durante más de 100 años muy poco se conoció sobre su patogenia y fue considerada una variante de EM, particularmente en poblaciones asiáticas. En el año 2004 se identificó un anticuerpo patogénico dirigido contra uno de los canales de agua, el cual se expresa de manera abundante en los pies de los astrocitos y que se denominó AQP4-IgG (también llamado NMO-IgG). Este anticuerpo se identificó en pacientes con NMO y se encontró ausente en pacientes con EM (3). En los años subsiguientes se identificaron otras formas de presentación de la enfermedad, ya no limitada al nervio óptico y la médula espinal, ampliándose así el espectro clínico y radiológico de la NMO (4). Los pacientes pueden presentar también compromiso del diencefalo, del tronco encefálico, así como lesiones cerebrales, las cuales característicamente presentan una distribución que sigue la de los canales AQP4 en el encéfalo. Estos hallazgos llevaron a nombrar esta entidad como trastorno del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD). De manera adicional, los pacientes con NMOSD presentan asociación con otras enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico (LES) o síndrome de Sjögren (SS;5). Todos estos hallazgos motivaron que en el año 2015 los criterios diagnósticos de NMO fueran revisados y los términos NMO y NMOSD unificados (6).

La evidencia que respalda el papel patogénico de AQP4-IgG proviene de diferentes fuentes. La citotoxicidad mediada por complemento como por anticuerpos se ha asociado a AQP4-IgG (7-8). Asimismo la administración de AQP4-IgG conjuntamente con complemento o células T patogénicas promueve en roedores el desarrollo de lesiones del SNC similares a las observadas en pacientes con trastornos del espectro neuromielitis óptica (NMOSD) (9). El daño inflamatorio se caracteriza por la pérdida de astrocitos y el depósito tanto de inmunoglobulinas como de complemento, seguidos por infiltración de neutrófilos, monocitos, fagocitos y eosinófilos (10). Al mismo tiempo AQP4-IgG determina la internalización del transportador de glutamato EAAT2, lo que limita la captación de glutamato del espacio extracelular por parte de los astrocitos, contribuyendo al daño de los oligodendrocitos y pérdida de mielina (11). Esto permite establecer que si bien NMOSD es una enfermedad desmielinizante, resulta de un daño inicial del astrocito lo cual desencadena el daño oligodendroglial.

A pesar de que AQP4-IgG se encuentra exclusivamente en pacientes con NMOSD, aproximadamente un 20-30 % de los pacientes son seronegativos. En estos pacientes hasta un 42 % de ellos presentan anticuerpos IgG dirigidos contra la glicoproteína asociada a la mielina (MOG, ver luego) (12). Lo cual determina un síndrome clínico que se superpone en muchos aspectos con NMOSD.

Si bien AQP4 se expresa fuertemente en el SNC, también está presente en el conducto colector del riñón, células parietales

del estómago, así como en las vías respiratorias, las glándulas salivales y el músculo esquelético (13). Sin embargo, en NMOSD no es frecuente encontrar compromiso de estos tejidos, probablemente debido a la presencia de proteínas inhibidoras del complemento.

La prevalencia de NMOSD se ha estimado en 0,1-4,4 casos / 100.000 individuos, y la incidencia anual en 0,20-4,0 por 1.000.000. Con importantes variaciones regionales y étnicas, más prevalente en Asia y en regiones donde la población predominante es de raza negra (14). Las manifestaciones clínicas iniciales ocurren alrededor de los 40 años de edad, aunque los niños y los ancianos representan el 18% de los casos. El predominio femenino / masculino es de alrededor de 9:1, pero no en niños se ha observado una distribución equitativa de género (15).

EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA

De acuerdo con los criterios de diagnóstico más recientes, en pacientes con AQP4-IgG positivos y una característica clínica podrían diagnosticarse como portadores de NMOSD (6). El ensayo de AQP4-IgG en suero es la prueba más útil para el diagnóstico de NMOSD. Basado en los criterios propuestos por el Panel Internacional de NMOSD, aproximadamente el 73-90% de los pacientes con NMOSD expresan AQP4-IgG (16). Se recomienda un ensayo basado en células (CBA) siempre que sea posible debido a su mayor sensibilidad (76,7%) y una tasa muy baja de falsos positivos (0,1%) (17). Los estudios de inmunofluorescencia indirecta y ELISA tienen menor sensibilidad (63 a 64% cada uno) y pueden producir resultados falsos positivos (0,5 a 1,3% para ELISA) particularmente a títulos bajos (16). La imposibilidad de poder acceder a este biomarcador diagnóstico hace que el manejo de estos pacientes sea más difícil, particularmente en pacientes con enfermedad monofásica (17). La concentración sérica de AQP4-IgG es mucho más alta que la que se encuentra en el LCR. La hipótesis detrás de esto es que la mayor parte de AQP4-IgG se produce en tejidos linfoides periféricos y que un gradiente suero / LCR favorable de anticuerpos es requerido para la penetración en el SNC, un concepto respaldado por el hecho de que la detección comercial de CBA y citometría de flujo de AQP4-IgG es más sensible en suero que en LCR. Por tanto, el suero es la muestra óptima para la prueba de AQP4-IgG.

Las características clínicas pueden comprometer 1 de 6 regiones del SNC:

- 1) El nervio óptico, determinando una neuritis óptica frecuentemente severa, que puede ser bilateral, con compromiso del quiasma óptico (Figuras 1A-1B).
- 2) La médula espinal, produciendo una mielitis transversa generalmente extensa (más de 3 segmentos medulares) y severa (Figuras 1D-1L).
- 3) El área postrema determinando la presencia de hipoicoercible o náuseas y vómitos.
- 4) El tronco encefálico (Figura 1C).
- 5) El diencefalo.
- 6) Los hemisferios cerebrales condicionando diferentes síndromes conforme el área afectada (6). Sin embargo, es importante mencionar que ninguna característica clínica es patognomónica de NMOSD (6). En pacientes seronegativos para AQP4-IgG, los criterios diagnósticos son más rigurosos. Los pacientes deben presentar al menos 2 de las características clínicas, y al menos una de ellas debe ser: neuritis óptica, mielitis transversa longitudinalmente extensa o síndrome de área postrema (6).

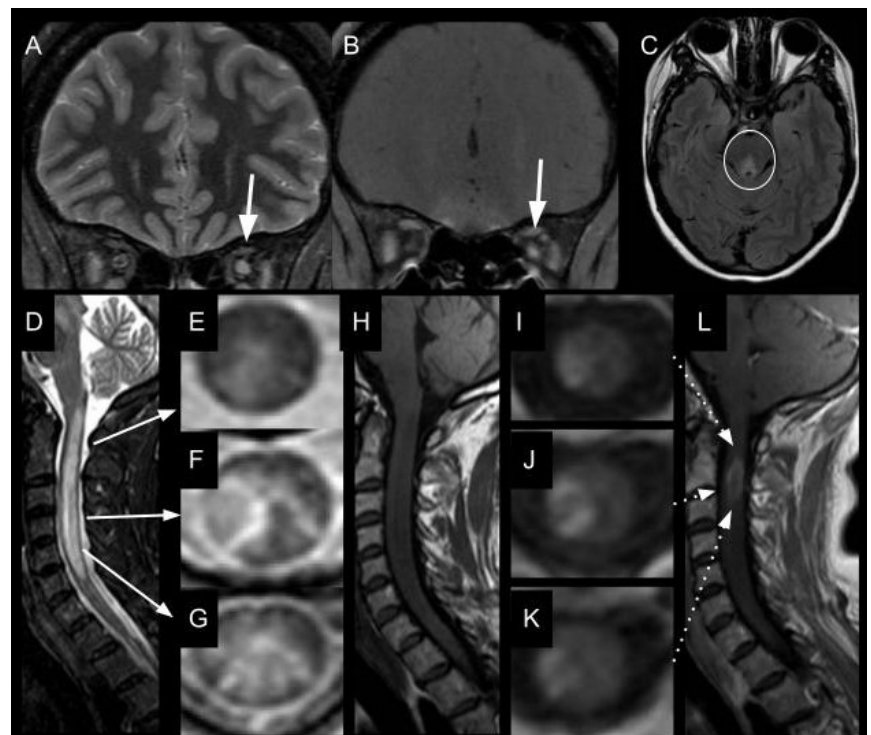


Figura 1. A: Corte coronal T2 STIR. Hiperintensidad homogénea del nervio óptico izquierdo (flecha); B: corte coronal T1 con contraste. Realce con contraste del nervio óptico afectado mostrado en A. C: Hiperintensidad periacueductal a nivel de la unión bulbo-protuberancial (círculo). D: Corte sagital T2. Mielitis transversa longitudinalmente extensa, desde unión bulbomedular hasta nivel C6. E: Corte T2 Axial. Región superior de mielitis extensa descrita previamente. F: Corte T2 axial. Imagen de área de mayor hiperintensidad a nivel medial de la lesión mencionada en D. Se observa mayor hiperintensidad en el centro de la lesión, incluso más evidente que el propio LCR, constituyendo una lesión puntiforme brillante (bright spotty lesion). G: Corte T2 axial. Compromiso bilateral de lesión medular descrita en D. H: Corte T1 sagital sin contraste. Sutil hipointensidad de la misma lesión comentada. I: Corte axial T1 con contraste. Incipiente realce con contraste de mielitis longitudinalmente extensa. J: Corte axial T1 con contraste. Intenso realce con contraste de la mielitis comentada. K: Sutil realce con contraste en porción caudal de extensa mielitis. L: Corte sagital T1 con contraste: intenso realce en anillo en porción central de mielitis comentada en imágenes previas.

Dado el enfoque de esta revisión, en las siguientes secciones, solo los aspectos relacionados con la afectación de la médula espinal serán considerados.

Los síntomas de mielitis transversa aguda en pacientes con NMOSD, motores, sensitivos y frecuentemente asociados a vejiga neurogénica, suelen ser severos y bilaterales, y la recuperación es incompleta en comparación con la EM. A pesar de que puede producirse una superposición entre las características clínicas en las mielitis observadas en EM y las que se presentan en NMOSD, la magnitud de los síntomas y los antecedentes de la enfermedad contribuyen con frecuencia a establecer el diagnóstico diferencial. Las lesiones medulares longitudinalmente extendidas, con compromiso centro medular (debido a la expresión abundante de AQP4 en esa región) representan la característica radiológica más específica encontrada en pacientes con NMOSD (Figuras 1D-1L). Este hallazgo es poco común en EM, donde las lesiones son más pequeñas, y comprometen principalmente el cordón posterior. Sin embargo, entre un 7 % y un 14 % de los pacientes con NMOSD pueden presentar inicialmente lesiones medulares que afectan menos de 3 segmentos medulares. No obstante, futuras recaídas en el 90 % de los casos se presentan como lesiones longitudinalmente extendidas. La necrosis crónica observada en NMOSD puede en algunos casos resultar en cavitación de la médula espinal y mielomalacia quística (18). La extensión rostral de las lesiones cervicales al área postrema es otra característica de NMOSD y puede ser útil para distinguirlo de otras causas de mielopatía longitudinalmente extendida tales como sarcoidosis, mielopatía espondilótica con realce, fístula arteriovenosa dural, lesiones isquémicas del cordón medular y mielopatía paraneoplásica (19). La presencia de un segmento longitudinalmente extenso de atrofia medular es otro hallazgo característico en apoyo de una mielitis por NMOSD previa (20).

Algunos pacientes con NMOSD producen otros autoanticuerpos además de AQP4-IgG, como ocurre en pacientes con LES o SS (21). Dado que las mielitis longitudinalmente extensas también se ha descrito en pacientes con estas afecciones, existe la posibilidad de que los síntomas de NMOSD surjan como consecuencia de LES o SS. Datos existentes, aunque limitados, muestran que en estos pacientes, las tasas de detección de AQP4-IgG son similares a las observadas en pacientes con NMOSD sin enfermedad reumatológica asociada, lo cual sugiere que las mielitis longitudinalmente extendidas que se presentan en NMOSD no son secundaria a LES o SS, y estos pacientes padecen dos enfermedades autoinmunes coexistentes e independientes entre sí (21).

La presencia de pleocitosis en LCR (> 50 células / μ L) o presencia de neutrófilos o eosinófilos durante los episodios agudos de NMOSD pueden ayudar a distinguir NMOSD de EM (22). Las bandas oligoclonales (BOC) en LCR suelen estar ausentes, aunque en ocasiones pueden ser detectable transitoriamente durante las exacerbaciones (22).

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL ESPECTRO NEUROMIELITIS ÓPTICA

Dada la alta morbilidad asociada con las exacerbaciones de NMOSD, los objetivos de la terapéutica son tratar agresivamente los ataques agudos, (incluido el episodio inicial) y prevenir futuras recaídas, minimizando el daño del SNC y la subsecuente discapacidad (23).

Una observación importante es la presencia de exacerbaciones con el uso de fármacos habitualmente utilizados en el tratamiento de EM, como fingolimod, IFN β y natalizumab. Estos hechos resaltan la necesidad de un adecuado diagnóstico diferencial entre NMOSD y EM. Aparte de la necesidad de un diagnóstico preciso, se debe realizar una evaluación de infecciones ocultas o alteraciones metabólicas para identificar pseudo-exacerbaciones.

Aunque no existen ensayos controlados aleatorios en grandes cohortes que examinen el tratamiento de las recaídas, las exacerbaciones de NMOSD se tratan típicamente con 1 g de metilprednisolona endovenosa (IVMP) durante 3-5 días consecutivos (23). Las recaídas graves de NMOSD o los pacientes que no responden al tratamiento con IVMP pueden beneficiarse con el uso de plasmaferesis (PLEX) (23-24) El tratamiento temprano (\leq 5 días), y agresivo con PLEX está asociado a un mejor resultado (25). Curiosamente, los resultados positivos de PLEX se obtienen tanto en pacientes seropositivos como en pacientes seronegativos.

Los tratamientos a largo plazo destinados a evitar nuevas exacerbaciones se han basado previamente en observaciones retrospectivas, o en estudios prospectivos observacionales sin adecuados grupos control. Los más frecuentemente utilizados incluyen azatioprina, micofenolato, tocilizumab y rituximab (23). Sin embargo, ninguno de estos fármacos han sido aprobados específicamente para el tratamiento de NMOSD, y su utilización ha sido como una indicación fuera de etiqueta (23). En los últimos 2 años, sin embargo, 4 ensayos randomizados, placebo controlados han expandido el espectro de fármacos disponibles para el tratamiento de pacientes con NMOSD. Estudios Fase 3 han mostrado una significativa disminución en la tasa de recaídas en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de IL-6 (satralizumab; 26-27), contra CD19 presente en las células B (inebilizumab; 28) y contra la fracción 5 del complemento (eculizumab; 29). Este efecto fue observado particularmente en pacientes con anticuerpos anti-AQP4 positivos, con estabilización clínica o mejoría de su enfermedad en todos los ensayos clínicos.

Ensayos en curso incluyen nuevos anticuerpos anti-CD20 totalmente humanizados (BAT4406F), inhibidores de la Bruton tirosina kinase (SHR1459), ravulizumab, un anticuerpo de segunda generación dirigido contra la fracción 5 del complemento, bortezumib, un inhibidor de los proteosomas, y cetirizine como antihistamínico (23). Al momento actual no existe consenso sobre la duración del tratamiento inmunosupresor, con

un frecuente dilema sobre si el tratamiento debe mantenerse o puede ser suspendido, sobre todo en pacientes con largos periodos de estabilidad clínica. Sin embargo, debe recordarse que la suspensión del tratamiento puede predisponer a estos pacientes a nuevas y graves exacerbaciones, sobre todo aquellos pacientes AQP4-IgG positivos.

ENFERMEDAD ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTIOLIGODENDROCITO ASOCIADA A LA MIELINA

MOG, es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas, es exclusivamente expresada en la superficie de los oligodendrocitos y en las láminas más externas de las vainas de mielina en el SNC. Dada su estructura y ubicación, podría funcionar potencialmente como un receptor de superficie celular o como una molécula de adhesión. Además, su ubicación extracelular la convierte en un blanco óptimo tanto para autoanticuerpos como para células T autorreactivas, en enfermedades inflamatorias desmielinizantes.

Resultados iniciales postularon que los anticuerpos anti-MOG podrían ser un marcador específico de EM (30). Sin embargo, estudios posteriores en grandes poblaciones de pacientes con EM encontraron que la seropositividad de los anticuerpos anti-MOG era similar en diferentes enfermedades neurológicas inflamatorias, así como en sujetos controles, descartando de esta forma la posibilidad de que estos anticuerpos pudieran ser un marcador específico de EM (31).

Los estudios seminales sobre anticuerpos anti-MOG murino han demostrado que el reconocimiento de los epitopes biológicamente relevantes de MOG requiere el mantenimiento del estado conformacional tridimensional de la proteína. Cuando se cuenta con una proteína desnaturalizada, carente de su estado conformacional el reconocimiento de los epitopes encefalitogénicos se pierde. Por lo tanto, CBA la cual mantiene la conformación nativa de la porción extracelular de MOG, es la técnica más recomendada para estudiar los niveles de anticuerpos anti-MOG.

Si bien mayor prevalencia de la enfermedad mediada por anticuerpos anti-MOG se observa en pacientes pediátricos, individuos adultos pueden también presentar enfermedades desmielinizantes causadas por estos anticuerpos. Diferentes grupos de investigadores han identificado poblaciones seropositivas de anticuerpos anti-MOG en niños con encefalomiелitis aguda

diseminada, particularmente en formas recurrentes de la enfermedad (32). Como se mencionó previamente los anticuerpos anti-MOG se han confirmado también en 25 % a 30 % de los pacientes con NMOSD seronegativos para AQP4 con neuritis óptica recurrente.

Los anticuerpos anti-MOG ab se encuentran presentes desde el inicio de la enfermedad, tanto en suero como en LCR, persistiendo en algunos pacientes también durante la fase de remisión de la enfermedad, lo que argumenta en contra de la presencia de anticuerpos anti-MOG como un epifenómeno (33). En particular, la detección en suero de anticuerpos anti-MOG es más sensible que su detección en LCR, de manera similar a lo observado en NMOSD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD MEDIADA POR ANTICUERPOS ANTIOLIGODENDROCITO ASOCIADA A LA MIELINA

Un número creciente de pacientes con diversos fenotipos relacionados con estos anticuerpos han sido descriptos. Una comparación de pacientes con enfermedad por anticuerpos anti-MOG (MOGAD) con casos de NMOSD AQP4 mostró que los primeros son más jóvenes (34), no mostraron un predominio femenino significativo (35), y son más comúnmente caucásicos; mientras que pacientes con NMOSD AQP4 seropositivos son predominantemente no caucásicos (36).

La presentación más común de MOGAD es neuritis óptica, que puede ser bilateral y recurrente hasta en el 61 % de los casos (Figuras 2A-2B). Las imágenes del nervio óptico muestran con frecuencia en estos pacientes realce de contraste de la vaina del nervio perióptico, que se extiende al tejido blando circundante, una característica no observada en pacientes con EM o NMOSD AQP4 positivos (37).

Aproximadamente la mitad de los pacientes con MOGAD presentan episodios que involucran la médula espinal (38). Los síntomas más comunes incluyen paraparesia, déficits

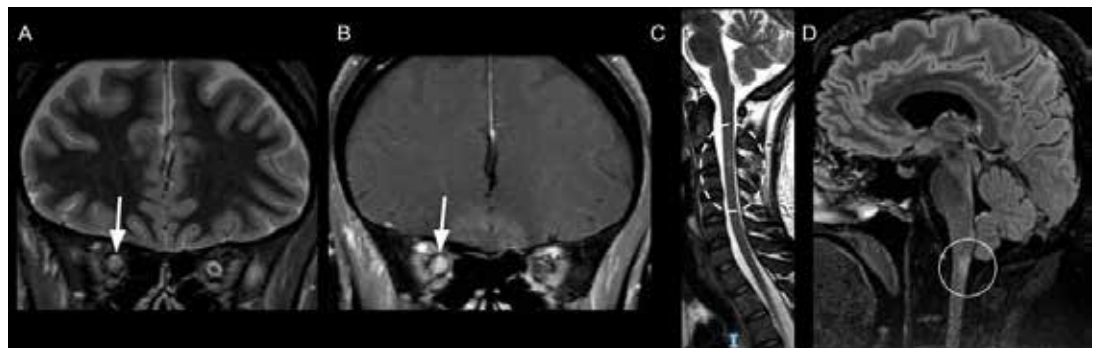


Figura 2. A: Corte coronal T2 STIR. Tenue hiperintensidad en región posterior de nervio óptico derecho (flecha). B: Corte coronal T1 con contraste: Intenso realce con contraste del nervio óptico derecho, exhibiendo incluso realce perineural y aspecto tumefactivo. C: Corte sagital T2. Sutil hiperintensidad a nivel cervical en paciente con síndrome medular (círculo con líneas punteadas). D: Corte sagital FLAIR CUBE. Lesión hiperintensa en unión bulbomedular (círculo con línea continua)

sensoriales y disfunción vesical. Al igual que en NMOSD las lesiones medulares suelen presentarse como mielitis longitudinalmente extendidas. Como característica peculiar las lesiones medulares se localizan con frecuencia en las regiones del cono medular y/o la región toraco-lumbar, a diferencia de lo que sucede en NMOSD donde la afectación cervico-torácica es más comúnmente observada (Figuras 2C-2D). La enfermedad relacionada con anticuerpos anti-MOG no suele producir necrosis medular como se observa en los casos mediados por anticuerpos AQP4-IgG. Debido a la predilección para la localización del cono, se observa disfunción vesical, intestinal y eréctil en aproximadamente el 70 % de los pacientes.

Los títulos séricos de anticuerpos anti-MOG siguen los niveles de actividad de la enfermedad, con una concentración significativamente más alta durante los ataques agudos que durante la remisión, lo que respalda aún más el concepto de su función patogénica (35).

Aunque ON y mielitis son las dos formas más frecuentes de presentación de MOGAD la coexistencia de compromiso cerebral, tronco encefálico o cerebeloso es frecuente, e incluso puede ser extenso. Náuseas, vómitos y alteraciones respiratorias son algunos de los síntomas que pueden aparecer como consecuencia del compromiso del tronco encefálico (38).

Diferentes grupos de estudio han desarrollado criterios diagnósticos de resonancia magnética para diferenciar la EM de la NMOSD y MOGAD, que muestra una sensibilidad del 91 % para distinguir EM de NMOSD AQP4-IgG + y del 95 % para distinguir EM de MOGAD (36). Más recientemente, los criterios fueron sutilmente modificados para incluir la médula espinal en el análisis, aumentando la sensibilidad al 100 % y la especificidad al 79 %, lo que refleja la importancia crucial de los hallazgos de la médula espinal en la enfermedad mediada por anticuerpos anti-MOG.

Inicialmente MOGAD fue descrita como una enfermedad monofásica (37). Sin embargo, estudios recientes encontraron una alta proporción de pacientes que presentan cuadros recurrentes (36). Los pacientes con anticuerpos anti-MOG positivos mostraron un mejor resultado motor y visual en comparación con los pacientes positivos para AQP4-IgG después del primer episodio.

Anticuerpos anti-MOG han sido hallados en aproximadamente el 40 % de los niños con encefalomiелitis aguda diseminada. En este grupo, la mayoría de los pacientes desarrollan mielitis longitudinalmente extendidas, y similar a los pacientes sin anticuerpos anti-MOG, muestran lesiones encefálicas bilaterales grandes, mal definidas, que normalmente se resuelven por completo, en correlación con una mejor evolución clínica (39).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD MEDIADA POR ANTICUERPOS ANTIOLIGODENDROCITO ASOCIADA A LA MIELINA

El tratamiento MOGAD se adopta en gran medida de la experiencia en NMOSD y está lejos de ser claro. Hasta la fecha, no existen medicamentos aprobados para la prevención de recaídas a largo plazo en pacientes adultos con MOGAD, por lo que cualquier prescripción se realiza fuera de la etiqueta. En la práctica clínica, la toma de decisiones para el tratamiento inicial de prevención de recaídas a largo plazo se basa en el riesgo de nuevas recaídas y su posible recuperación, así como en la persistencia de MOG-IgG a lo largo del tiempo. Los pacientes con anticuerpos anti-MOG positivos muestran una respuesta rápida a los esteroides y al recambio plasmático (39), pero tienden a recaer rápidamente después de la retirada o el cese de los esteroides (40). Por lo tanto, la reducción gradual de esteroides es recomendada para minimizar las posibilidades de recaídas tempranas. Recientemente se informó sobre la eficacia de los esteroides orales. Las recaídas se observaron con frecuencia con dosis <20 mg de prednisona por día en adultos y se observó un mayor riesgo de recaídas en pacientes con una duración de tratamiento inferior a 3 meses en comparación con los pacientes tratados durante más tiempo (41). Los pacientes cuyo tratamiento dura menos de 3 meses tienen el doble de probabilidades de recaer que los que reciben tratamiento durante más tiempo.

En pacientes adultos, la seropositividad persistente después del tratamiento inicial es una de las principales razones para considerar inmunosupresión a largo plazo con agentes ahorradores de esteroides, incluidos micofenolato, azatioprina o rituximab (42). La importancia de este hallazgo es menos clara en pacientes pediátricos con encefalomiелitis aguda diseminada y persistencia de anticuerpos anti-MOG en suero.

Los títulos de anticuerpos observados varían significativamente tanto intra como interindividualmente. Una dilución de suero > 1: 160 es considerada como un título alto de anticuerpos anti-MOG (43). Sin embargo, el uso de títulos de MOG-IgG para la planificación del tratamiento está en debate. Utilizando la técnica CBA con células transfectadas con MOG humano de longitud completa (FL-MOG), es posible identificar la positividad en unos pocos individuos sanos y en pacientes con EM, incluso con diluciones de suero relativamente altas (hasta 1: 640). La transfección celular con fragmentos truncados de MOG en el extremo C-terminal reduce la sensibilidad del ensayo. Además, los datos de citometría de flujo demostraron una unión inespecífica a la superficie de las células transfectadas con MOG a niveles bajos en sujetos sanos y pacientes con diferentes enfermedades, que es detectada por anticuerpos IgG o IgM. La especificidad de la prueba aumenta sustancialmente cuando se usa un anticuerpo secundario específico anti-IgG1 humana tanto en citometría de flujo como en CBA en lugar de anti-IgG (H + L). Por lo tanto, el ensayo de IgG1 identifica no

solo a los pacientes por encima del límite con el anticuerpo secundario anti-IgG (H + L), sino también a los anticuerpos relevantes para la enfermedad que se encuentran por debajo de este límite (44). Aparte de la importancia en el diagnóstico, MOG-IgG también implica capacidad predictiva en el curso de la enfermedad y tratamiento posterior. El curso recurrente se informó con más frecuencia en pacientes con títulos más altos de anti-MOG-IgG al inicio, particularmente durante los primeros meses de la enfermedad (45), así como en pacientes que permanecen seropositivos a pesar del tratamiento. Por el contrario, los títulos bajos transitorios de anti-MOG-IgG o la seroconversión a negatividad durante el curso temprano de la enfermedad predicen de manera confiable un curso monofásico (valor predictivo negativo del 90 % aproximadamente). Claramente, este es otro punto de debate actual.

CONCLUSIONES

En general, las mielopatías desmielinizantes pertenecen a un grupo de enfermedades complejo y heterogéneo, en el que el diagnóstico diferencial puede ser difícil. NMOSD y la enfermedad por anticuerpos anti-MOG poseen elementos clínicos y radiológicos que se superponen de manera importante (Tabla 1). Las características clínicas, la evolución temporal, las características del LCR, los análisis séricos específicos y los hallazgos de la resonancia magnética del cerebro y la médula espinal pueden contribuir a determinar el diagnóstico, seleccionar la mejor opción de tratamiento y establecer el pronóstico para cada subtipo. El tratamiento temprano con esteroides intravenosos y PLEX se acepta en ambas etiologías, pero posteriormente se pueden adoptar estrategias de tratamiento y seguimiento que difieren entre ambas, basadas en el diagnóstico final.

Tabla 1. Principales características de las mielopatías por NMOSD y enfermedad por anticuerpos anti-MOG

	NMOSD	Enfermedad por MOG-IgG
Frecuencia (F:M)	9:1	1.3:1
Edad *	37	33
Características clínicas de la mielitis	Mielitis transversa	Pararaparesia, déficit sensitivo, compromiso esfinteriano
Curso clínico	Recurrente (90 %)	Monofásica (58 %) o recurrente (42 %)
Hallazgos serológicos	AQP4-IgG en suero coexistiendo con otros anticuerpos de enfermedades sistémicas	MOG-IgG en suero
Presencia de BOC	Hasta 30 % (usualmente transitorias)	Hasta 12 %
LCR	Pleocitosis (neutrófilos y eosinófilos pueden hallarse. Moderado incremento de proteínas)	Normal o ligeros cambios inflamatorios
RMN de cerebro	Lesiones peri-ependimarias Lesiones tumefactas compromiso del tracto corticoespinal Compromiso bilateral del nervio óptico extenso	Lesiones supratentoriales no específicas subcorticales Ocasionalmente lesiones en T2 lesiones en el tronco encefálico e infratentoriales Neuritis óptica con refuerzo de la vaina peri neural
RMN de médula espinal	Central LETM Edematosas Necrosis o cavitación Refuerzo pos-G den la fase aguda	LETM o mielitis cortas, frecuente compromiso del cono médula Refuerzo linear pos-Gd

AQP4: acuaporina 4; F: femenino; Gd: gadolinio; LETM: mielitis transversa longitudinalmente extensa; M: masculino; MOG: glicoproteína de oligodendrocitos de mielina; RMN: resonancia magnética; NMOSD: trastorno del espectro de neuromielitis óptica; BOC: bandas oligoclonales; *: medias estimadas

BIBLIOGRAFÍA

- Jacob A, Weinschenker BG. An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. *Semin. Neurol.* 2008;28:105–120
- Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J. Neuroinflamm.* 2013;10:8.
- Lennon PVA, Wingerchuk D.M., Kryzer T.J., et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004;364:2106–2112.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinschenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006;66:1485–1489.
- Wingerchuk D.M., Lennon V.A., Lucchinetti C.F., Pittock S.J., Weinschenker B.G. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6:805–815.
- Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L., et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85:177–189.
- Waldman A, Gorman M, Rensel M, Austin TE, Hertz DP, Kuntz NL. Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence of the National Multiple Sclerosis Society. Management of Pediatric Central Nervous System Demyelinating Disorders: Consensus of United States Neurologists. *J. Child. Neurol.* 2011;26:675–682.
- Dale RC. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain.* 2000;123:2407–2422.
- Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, Papadopoulos MC. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain.* 2010;133:349–361.
- Bradl M, Misu T, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica: Pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann. Neurol.* 2009;66:630–643. doi: 10.1002/ana.21837. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

11. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch. Neurol.* 2006;63:390–396.
13. Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-Regulating EAAT2. *J. Exp. Med.* 2008;205:2473–2481.
14. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J. Neuroinflamm.* 2012;9:14.
15. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J. Neurol.* 2004;251:47–52.
16. Marignier R, Bernard-Valnet R, et al. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: Distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology.* 2013;80:2194–2200. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e917. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Pittock SJ, Lennon VA, Bakshi N, et al. Seroprevalence of aquaporin-4-IgG in a northern California population representative cohort of multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014;71:1433–1436.
18. Yonezu T, Ito S, Mori M et al. Bright spotty lesions on spinal magnetic resonance imaging differentiate neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 2014;20:331–337.
19. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol.* 2015;72:81–87.
20. Hamid SHM, Elson L, Mutch K, Solomon T, Jacob A. The impact of 2015 neuromyelitis optica spectrum disorders criteria on diagnostic rates. *Mult. Scler.* 2017;23:228–233.
21. Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-Regulating EAAT2. *J. Exp. Med.* 2008;205:2473–2481.
22. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) *Neurology.* 1999;53:1107–1114.
23. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflamm* 2021;18:208.
24. Trebst C., Jarius S., Berthele A., et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) *J. Neurol.* 2014;261:1–16.
25. Bonnan M., Valentino R., Debeugny S., et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2018;89:346–351.
26. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trail of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *N Engl J Med* 2019; 38:2114–2124.
27. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennet JL, et al., Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a randomised double blind multicenter placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020; 19:402–412.
28. Cree BAC, Bennet JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-Momentum): a double blind randomized placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394:1352–1363.
29. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4 positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019; 381:614–625.
30. Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:139–145.
31. Lampasona V, Franciotta D, Furlan R, et al. Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM in MS patients and healthy subjects. *Neurology.* 2004;62:2092–2094.
32. Brilot F, Dale RC, Selzer RC, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann. Neurol.* 2009;66:833–842.
33. Mader S, Gredler V, Schanda K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J. Neuroinflamm.* 2011;8:184.
34. Hyun J.W, Woodhall MR, Kim SH, et al. Longitudinal analysis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CNS inflammatory diseases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2017;88:811–817.
35. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I., et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: A multicenter study of 50 patients. Part 2. Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J. Neuroinflamm.* 2016;13:280.
36. Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2016;3:e225.
37. Kim SM, Woodhall MR, Kim JS, et al. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015;2:e163
38. Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: A multicenter study of 50 patients. Part 3, Brainstem involvement—Frequency, presentation and outcome. *J. Neuroinflamm.* 2016;13:281.
39. Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies a comparative study. *JAMA Neurol.* 2014;71:276–283.
40. Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S, et al. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015;2:e131.
41. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, et al. Australasian and New Zealand MOG Study Group. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018; 89:127–137.
42. Carnero Contentti E, Marrodan M, Correale J. Emerging drugs for the treatment of adult anti-MOG-IgG associated diseases. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2021;26:75–78.
43. Rostasy K, Mader S, Schanda K, et al. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Arch Neurol.* 2012;69:752–756.
44. Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;19:2:e89.
45. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain.* 2017; 140:3128–3138.

Naturaleza: Artículo de revisión.

Área: Inmunología clínica.

Enfermedad autoinmune: Angioedema hereditario y embarazo.

Recibido 04/11/2021

Aceptado 23/11/2021

Angioedema hereditario y embarazo. Revisión de la literatura

Hereditary Angioedema and Pregnancy. Review Literature

Ricardo Zwiener¹, Alejandra Menendez², Alejandro Berardi³, Claudio Fantini⁴, Darío Josviak⁵,
Mónica Marocco⁶, Daniel Vazquez⁷, Natalia Fili⁸.

¹Hospital Universitario Austral. Servicio de Alergia e Inmunología. Pilar, Prov. de Buenos Aires. Argentina.
²Asociación Argentina de Angioedema Hereditario.
³Instituto de Asma, Alergias y Enfermedades Respiratorias. Corrientes. Prov. de Corrientes. Argentina.
⁴HIGA Oscar Alende. Unidad de Alergia e Inmunología. Mar del Plata, Prov. de Buenos Aires. Argentina.
⁵Instituto de Medicina Respiratoria. Rafaela, Prov. de Santa Fe. Argentina.
⁶Hospital Aeronáutico Córdoba. Córdoba. Prov. de Córdoba. Argentina.
⁷Clínica Privada Monte Grande. Servicio de Alergia. Monte Grande, Prov. de Buenos Aires. Argentina.
⁸Hospital Público Materno Infantil de Salta. Salta, Prov. de Salta. Argentina.

Resumen

El angioedema hereditario es una enfermedad genética, inmunológica y poco frecuente que clínicamente se presenta con episodios recurrentes e impredecibles de angioedema doloroso, incapacitante en distintas localizaciones y potencialmente mortal. Si bien afecta a ambos sexos, tiene una clara predilección por el sexo femenino debido a la influencia hormonal, razón por la que el AEH puede complicar muchos aspectos de la atención obstétrica/ginecológica, con lo cual el conocimiento de la enfermedad y su manejo es fundamental para el equipo de salud por todas las circunstancias relacionadas con la patología durante el embarazo, el parto y la lactancia. Es poca la información disponible sobre este tema actualmente. Este artículo ofrece una revisión de la literatura publicada sobre el AEH y su comportamiento clínico y tratamiento durante el embarazo, parto y lactancia, poniendo foco en los tratamientos disponibles en Argentina, con el aval de las guías nacionales e internacionales.

Palabras claves: mujer, tratamiento, C1 Inhibidor esterasa, obstetricia, parto, lactancia.

Abstract

Hereditary Angioedema is a rare, genetic, immunological disease that clinically manifests with recurrent and unpredictable attacks of painful, incapacitating and potentially life threatening angioedema in different parts of the body. Even though both sexes are affected, the hormonal influence of the condition has a clear preference for female patients which can pose serious complications in multiple aspects of their obstetrics/gynecological care. Optimal knowledge of the condition and its management is key to the healthcare team due to the various circumstances that may arise during the course of the pregnancy, delivery and breastfeeding stages. Information on this subject is currently rather scarce. This article offers a revision of the literature published so far regarding Hereditary Angioedema, its clinical manifestations and management during pregnancy, delivery and breastfeeding, specifically focusing on treatments available in Argentina while following international and national guidelines.

Keywords: female, treatment, C1 Inhibitor esterase, obstetric, labor, lactation.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Ricardo Darío Zwiener
Avenida Caamaño 1060. Oficina 315.
C1631 Pilar, Prov. de Buenos Aires.
Argentina
Correo:
ricardozwiener@hotmail.com

Conflicto de intereses:

Ricardo D Zwiener ha recibido honorarios en concepto de presentaciones educativas por parte de Sanofi Genzyme, Novartis, Phoenix, CSL Behring y Takeda. Es miembro de los Advisory Board de los Laboratorios Takeda y CSL Behring. Alejandra Menendez No presenta conflicto de interés. Alejandro M Berardi ha recibido honorarios en concepto de presentaciones educativas por parte de Takeda, Montpellier, Eurofarma y Astra Zeneca. Es miembro del Advisory Board de los Laboratorios Takeda y CSL Behring. Claudio A Fantini ha recibido honorarios en concepto de presentaciones educativas y de apoyo a la investigación por parte de Sanofi, GSK, ELEA/Phoenix, Bagó, Boeringher Ingelheim y Takeda. Es miembro de los Advisory Board de los Laboratorios Takeda y CSL Behring. Darío O Josviak ha recibido honorarios en concepto de presentaciones educativas y de apoyo a la investigación por parte de Sanofi, Astra Zeneca, ELEA/Phoenix, GSK y Takeda. Es miembro de los Advisory Board de los Laboratorios Takeda y CSL Behring. Monica Marocco ha recibido honorarios en concepto de presentaciones educativas y de apoyo a la investigación por parte de Takeda, Sanofi Genzyme, Novartis y es miembro del Advisory Board de CSL Behring. Daniel O Vazquez ha recibido honorarios en concepto de presentaciones educativas y de apoyo a la investigación por parte de Sanofi, Eurofarma, Novartis, GSK, Phoenix, Stallergenes y Takeda. Es miembro de los Advisory Board de los Laboratorios Takeda, Novartis, Montpellier, Investi y CSL Behring. Es miembro de los Advisory Board de los Laboratorios Takeda y CSL Behring.



INTRODUCCIÓN

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad poco frecuente y genéticamente determinada, caracterizada por episodios agudos de edema recurrentes, localizados y auto-limitados, en diferentes localizaciones (1).

Tiene una prevalencia estimada en 1/10.000 – 1/50.000 habitantes.

Se desarrolla en los tejidos subcutáneos de las extremidades, la cara, el tronco o genitales (angioedema periférico), pero también comúnmente afecta la submucosa de los tejidos de los tractos gastrointestinal y respiratorio (2). Este tipo de angioedema que es provocado por la liberación local de bradiquinina y por lo tanto no responde a la terapia convencional con anti-histamínicos, corticoides y adrenalina (3).

Entre las formas hereditarias del angioedema se describen dos tipos: el debido a la deficiencia de C1 inhibidor (C1-INH: AEH tipo I y II) y el que cursa con C1-INH normal (4). En el tipo I se observa una disminución de la concentración en el suero del C1-INH y su función (4). Esta forma involucra, aproximadamente, al 85% de los casos (4). En el tipo II se observan concentraciones normales o elevadas del C1-INH en suero, pero el trastorno se debe a un inhibidor disfuncional (esta forma abarca, aproximadamente, el 15% de los casos) (4). En el año 2000 se describió un nuevo tipo de angioedema hereditario (5). En esta forma, si bien su aspecto clínico se asemeja a los tipos I y II (5,6), las concentraciones plasmáticas de C1-INH y los valores de función son normales, por lo que se denomina angioedema hereditario con C1 inhibidor normal (AEH nC1-INH) (6).

En la tabla 1 se describen las mutaciones y los genes involucrados a la fecha en el surgimiento del angioedema hereditario con nC1-INH.

Tabla 1. Tipos de angioedema hereditario nC1-INH descritos a la fecha

Tipo	Gen involucrado	Cambio de nucleótido	Cromosoma
AEH-FXII	F12	c.983C > A	5
AEH-FXII	F12	c.983C > G	5
AEH-FXII	F12	c.971_1018 + 24del72	5
AEH-FXII	F12	c.892_909dup	5
AEH-PLG	PLG	c.988A > G	6
AEH-ANGPT1	ANGPT1	c.807G > T	8
AEH-KNG1	KNG1	c.1136T > A	3
AEH-MYOF 34	MYOF	c.651G > T	10
AEH HS 35	HS3ST6	c.430A > T	17

F12: gen del factor XII de la coagulación; FXII: proteína del factor XII de la coagulación; PLG: gen del plasminógeno; ANGPT1: gen de angiopoietina 1; KNG1: gen de cininógeno 1. MYOF: gen de Myoferlina; HS3ST6, gen heparan sulfato 3-O-sulfotransferasa 6

El curso clínico de AEH C1-INH y nC1-INH puede empeorar durante el embarazo debido al incremento fisiológico de estrógenos. Esto sumado a la limitación en el uso de ciertos medicamentos durante el embarazo hace que el manejo sea un real desafío para los médicos tratantes.

DIAGNÓSTICO DEL AEH DURANTE EL EMBARAZO

El AEH C1-INH raramente se presenta por primera vez durante el embarazo (8,9,10). Sin embargo, no es raro que los síntomas aparezcan por primera vez en pacientes con AEH nC1-INH.

El diagnóstico precoz y preciso de ambas enfermedades es importante para la madre y el feto y se logra mediante la medición de niveles de complemento (C4, C1 INH Antigénico y Funcional) y/o mediante la realización de pruebas genéticas (1,4,13,14).

Se debe interpretar cuidadosamente el dosaje de C1-INH durante el embarazo ya que incluso puede haber un descenso transitorio, con normalización posterior al parto, en mujeres embarazadas completamente normales (15).

Una caída en los niveles plasmáticos de C1-INH durante el embarazo podría estar relacionada con un aumento del volumen plasmático (17).

MANEJO DEL ANGIOEDEMA EN EL EMBARAZO

Se recomienda un seguimiento cercano durante el embarazo, el parto y la lactancia materna, ya que estos acontecimientos pueden afectar significativamente la evolución de la enfermedad de diferentes maneras. Asimismo, este seguimiento debe involucrar a distintos profesionales de la salud (obstetra, alergólogo e inmunólogo, anestesiólogo, especialista en imágenes, genetista, psicólogo y de un médico entrenado en el manejo de pacientes con AEH), que deberán trabajar en equipo de manera coordinada, conociendo las características de la enfermedad y el historial clínico de la paciente para un adecuado manejo integral.

CONSEJO GENÉTICO

Se debe brindar siempre asesoramiento genético a todos los pacientes y familias con AEH-C1-INH. La evaluación genética es muy importante e incluye la creación de un árbol genealógico (diagrama de *pedigree*), que proporciona información sobre el patrón de herencia autosómica dominante e identifica a los familiares que deben estudiarse para descartar la enfermedad (21).

El gen de C1 inhibidor, localizado en el cromosoma 11, es responsable de los tipos de AEH con deficiencia de C1 Inhibidor tanto en los subtipos 1 y 2. Estos se heredan de forma auto-

sómica dominante. La penetrancia es alta; sin embargo, la expresividad es muy variable; esto determina que la gravedad de los síntomas suele ser marcadamente diferente, inclusive dentro de las familias; con lo cual no existe una clara correlación genotipo-fenotipo (2).

Si uno de los progenitores padece AEH-C1-INH, el riesgo de transmitir la mutación que ocasiona la enfermedad a sus hijos es del 50%. Si un niño hereda una mutación que causa una enfermedad, es muy probable que el niño tenga AEH-C1-INH en algún momento de su vida (evidencia de alta penetrancia); sin embargo, la gravedad de la enfermedad no se puede predecir (evidencia de fenotipo variable) (2).

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DURANTE EL EMBARAZO

El embarazo puede afectar a la evolución de los ataques de angioedema con deficiencia de C1-INH; empeorando, mejorando o no teniendo ningún impacto (30). Sin embargo, en las series más grandes publicadas, con 227, 118 y 35 embarazos respectivamente (24,19,22), un mayor porcentaje de embarazos experimentó un aumento de ataques de angioedema C1-INH.

La influencia del embarazo en la gravedad del C1-INH-AEH puede incluso cambiar en los diferentes embarazos de una misma mujer (8).

En cuanto al trimestre del embarazo en el que los síntomas de C1-INH-AEH son más graves, los datos publicados muestran algunas discrepancias. Por un lado, se han descrito una mayor actividad y gravedad de la enfermedad durante el primer trimestre en algunas series (19,27), pero, por otro lado, se han descrito mayores tasas de ataques en el segundo y tercer trimestre (22,31). Cambios fisiológicos (neuroendocrinos) asociados al embarazo (por ejemplo, las náuseas) y la interrupción del tratamiento de mantenimiento pueden afectar a la valoración de los síntomas durante el primer trimestre del embarazo. En este trimestre, los niveles séricos de estrógeno aumentan. El segundo trimestre es el período más calmo. En el tercer trimestre, los niveles de progesterona aumentan y alcanzan una meseta. Al mismo tiempo, el aumento de las concentraciones de estrógenos y de prolactina de la placenta se asocia a una mayor frecuencia de ataques. Esto contrasta con el hecho de que las mujeres a las que la menstruación les provocaba ataques antes tenían menos síntomas en el tercer trimestre (19).

Se han analizado los factores que predicen la evolución de la C1-INH-AEH durante el embarazo. En primer lugar, existe una conexión entre experimentar ataques de angioedema a una edad temprana y el empeoramiento durante el embarazo, con un aumento de la frecuencia y la gravedad de los ataques (30).

En segundo lugar, las mujeres que referían que la menstruación era un factor exacerbante, mejoraron en el último trimestre. En tercer lugar, las que indicaron que un trauma-

tismo mecánico desencadenaba sus ataques de angioedema incluso antes del embarazo tuvieron más ataques durante los tres trimestres. Por último, en lo referente a si el feto con AEH con deficiencia de C1-INH afecta la actividad de la enfermedad durante el embarazo en su madre, los datos basados en dos series de casos demuestran resultados contradictorios, por un lado, en la serie de Czaller *et al*, se asoció a una mayor frecuencia de episodios de angioedema durante el último trimestre (19), mientras que en contraste, Martínez-Saguer *et al* no encontraron una relación directa entre la tasa de ataques y si el feto tenía AEH con deficiencia de C1-INH (22).

El embarazo puede influir en la evolución de la enfermedad en pacientes con nC1-INH-AEH. Se describen dos familias con FXII-AEH en las que las mujeres afectadas experimentaron graves complicaciones de la enfermedad durante el embarazo, incluyendo algunos casos de muerte fetal y neonatal. Ambas familias presentaban angioedemas estrictamente dependiente de estrógenos con ataques sólo durante el embarazo o cuando tomaban medicamentos que contenían estrógenos (32).

La localización de los ataques sigue siendo la misma que en el estado pregestacional, salvo que los ataques abdominales son más frecuentes durante el embarazo y pueden dificultar el diagnóstico diferencial con otras complicaciones asociadas al mismo. Esto podría explicarse por el traumatismo mecánico debido al progresivo estiramiento del útero como resultado del crecimiento y el movimiento del feto.

PARTO Y PUERPERIO

Durante el parto, se debe abordar a las mujeres con C1-INH-AEH/nC1-INH-AEH de manera interdisciplinaria por un equipo conformado por diferentes especialistas (obstetra, anestesiólogo y pediatra) que puedan trabajar en conjunto con el especialista en AEH, de este modo se consigue tener un abordaje integral y cercano tanto de la paciente como del niño a nacer (8,19).

Asimismo, el parto debe realizarse en un ámbito hospitalario por considerarse un embarazo de alto riesgo.

Es conocido que el traumatismo es un disparador de los episodios de angioedema al activar el sistema de contacto. A pesar de la sospecha de que el traumatismo mecánico en el parto vaginal podría desencadenar un episodio agudo de angioedema, no existen evidencias claras que respalden que el parto vaginal podría desencadenar un angioedema, de hecho, sólo en raras ocasiones los partos vaginales provocan un ataque agudo, que según el estudio PREHAEAT se presentaron solamente en el 6% de las mujeres que no recibían profilaxis a largo plazo (19,24). En caso de que se produzca un ataque agudo, debe disponerse de medicación para el tratamiento inmediato y contar con al menos dos dosis disponibles preferiblemente derivado plasmático de C1 inhibidor (dpC1-INH) y se debe consultar con un médico familiarizado con el tratamiento del AEH (8).

Se prefiere el parto vaginal en pacientes con AEH porque la cirugía o la anestesia general con intubación endotraqueal pueden provocar un ataque (25).

Si la paciente tiene antecedentes de ataques severos o ataques genitales secundarios a un traumatismo o sus ataques han sido frecuentes durante el tercer trimestre, es aconsejable realizar profilaxis a corto plazo con dpC1-INH antes del parto vaginal (8). Asimismo, se recomienda administración de profilaxis a corto plazo antes del parto con fórceps (8).

En caso de practicarse una cesárea, debe administrarse dpC1-INH para reducir el riesgo de un ataque de AEH. Se prefiere la anestesia epidural porque la intubación para anestesia general podría desencadenar un ataque laríngeo (8,26). Después del parto, la prevalencia del angioedema de la vulva es mayor que la del edema genital antes del embarazo (19,27,28).

En el puerperio inmediato, las pacientes suelen sufrir una mayor tasa de ataques agudos de edemas principalmente ataques abdominales (19). Se recomienda tener especial cuidado y control cercano de la madre en este periodo al menos durante las primeras 72 horas después del parto y se debe tener un plan de acción escrito accesible para el tratamiento agudo, al igual que contar con medicación disponible de manera inmediata (8).

LACTANCIA

La lactancia puede estar asociada con un aumento de la frecuencia de los ataques de AEH, posiblemente asociados con un aumento niveles séricos de prolactina y la interrupción de la lactancia podría reducir la frecuencia de los ataques, al reducir los niveles séricos de prolactina (19,20).

La lactancia podría asociarse a un mayor número de episodios agudos con compromiso abdominal, asimismo existe una re-

lación entre los niveles de prolactina y el número de ataques abdominales (19,20,21).

El dpC1-INH es el tratamiento de elección tanto para tratamiento a demanda como para tratamiento de profilaxis a largo plazo en mujeres lactantes con AEH (21).

ABORTO ESPONTANEO Y PARTO PREMATURO

Se ha sugerido que las pacientes sintomáticas con AEH-C1-INH tienen una mayor tasa de abortos espontáneos y partos prematuros en comparación con sus familiares sanos porque la bradicinina tiene acción en los músculos lisos del útero y estimula su contracción (29).

Sin embargo, otros estudios no han detectado un aumento del número de abortos espontáneos ni de partos y nacimientos prematuros (19).

TRATAMIENTOS APROBADOS PARA EL EMBARAZO

Las recomendaciones para el control del angioedema hereditario tipos I y II durante el embarazo del consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario son:

- ✎ C1 inhibidor derivado plasmático (dpC1-INH). Para la profilaxis a corto plazo
- ✎ C1 inhibidor derivado plasmático (dpC1-INH) Para la profilaxis a largo plazo durante el embarazo se recomienda evaluar, por parte del especialista, el riesgo-beneficio en cada caso y determinar la mejor estrategia a seguir.

En la Tabla 2 se mencionan las drogas y dosis correspondientes a este grupo poblacional.

Tabla 2. Terapéuticas disponibles para el tratamiento de AEH por grupos, indicación (remarcado en las embarazadas) y vías de administración (18)

Producto (nombre comercial)	Indicación			Vía de administración	Grupo y dosis			Autoadministración
	Crisis	PCP	PLP		Adultos	Niños	Embarazadas	
C1 INH dp	si	si	no	IV	si 20U/kg (crisis PCP)	si 20U/kg (crisis PCP)	si 20U/kg (crisis PCP)	si
Icatibant	si	no	no	SC	si 30mg	si 0.4mg/kg (max 30mg)	no	si
Lanadelumab	no	no	si	SC	si 300mg c/15 días	si, a partir de 12 años, 300mg	no	si
Andrógenos atenuados	no	si	si	Oral	si 2.5-10mg/kg/día máx 600mg	no	no	si
Ácido tranexámico	no	no	si	Oral	si 2000-6000 mg/día	no	no	si
PFC	si	no	no	IV	si 10mg	si 10mg	no	no

DISCUSIÓN

Hay escasa bibliografía con datos publicados acerca del angioedema hereditario en embarazadas en la literatura médica disponible.

Las publicaciones existentes muestran que los datos objetivos por distintos investigadores guardan, en la mayoría de los temas, correlación entre sí a excepción, por ejemplo, del aumento de la actividad de la enfermedad en relación al trimestre del embarazo.

Existen grupos que describen una mayor actividad y gravedad de la enfermedad durante el primer trimestre en algunas series (19,27) y otros grupos describieron mayores tasas de ataques en el segundo y tercer trimestre (22,31). Puede que algunos síntomas inherentes a cualquier embarazo, como las náuseas, o la interrupción del tratamiento de mantenimiento de la patología de base, afecten en este primer trimestre la valoración objetiva de los síntomas. En el tercer trimestre, los niveles de progesterona aumentan y alcanzan una meseta. Al mismo tiempo, el aumento de las concentraciones de estrógenos y de prolactina de la placenta se asocian a una mayor frecuencia de ataques. Esto contrasta con el hecho de que las mujeres a las que la menstruación les provocaba ataques antes tenían menos síntomas en el tercer trimestre (19).

También hubo discrepancias en dos series de casos en lo referente a si el feto con AEH con deficiencia de C1-INH afecta la actividad de la enfermedad durante el embarazo en su madre, en la serie de Czaller et al, se asoció a una mayor frecuencia de episodios de angioedema durante el último trimestre (19), mientras que, en contraste, Martínez-Saguer et al no encontraron una relación directa entre la tasa de ataques y si el feto tenía AEH con deficiencia de C1-INH (22).

En cuanto a la tasa de abortos espontáneos y partos prematuros en pacientes sintomáticas con AEH-C1-INH, se encontró

que era mayor en comparación con sus familiares sanos (29), sin embargo, otros estudios no han detectado un aumento del número de abortos espontáneos ni de partos y nacimientos prematuros (19).

Se necesitan más investigaciones en esta población que, al ser vulnerable, constituye en sí misma una limitante para que se realicen estudios de mayor intervención, sobre todo farmacológica, que apoyen y sostengan mayor seguridad en la práctica clínica.

CONCLUSIÓN

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad impredecible, estresante que supone una enorme carga para los pacientes y sus familias. En el embarazo esta situación se agudiza por un sinnúmero de incertidumbres que se presentan en el transcurso del mismo y representan un gran desafío para el equipo de salud porque se debe bregar por la salud del binomio madre-niño. Por ello el plan de tratamiento debe ser a medida para cada paciente siempre tendiendo a mejorar su calidad de vida y tomando en cuenta las circunstancias clínicas y emocionales que rodean este fisiológico pero particular escenario.

Creemos necesario hacer una encuesta nacional a través de la Asociación Argentina de Pacientes con AEH para recabar datos que nos acerquen a la realidad de nuestra población gestante, sus temores, sus preferencias y obtener datos certeros del manejo de la enfermedad en el embarazo, obteniendo un diagnóstico de situación con los puntos a mejorar que serán nuestros próximos objetivos. Como comunidad médica anhelamos sumar con esta acción a los conocimientos existentes hasta el momento, para acompañar a nuestras pacientes y sus familias con la mayor calidad de evidencia disponible, teniendo como estandarte las buenas prácticas clínicas, seguridad del paciente y la ética profesional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(5):333-347.
2. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114 Suppl 3:S51-S131.
3. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):422-441.
4. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69:602-16.
5. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-7.
6. Magerl M, Germetis AE, Maas C, Maurer M. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Update on Evaluation and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:571-84.
7. Bork K, Wulff K, Witzke G, Machnig T, Hardt J. Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:52
8. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of

- female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):308–320.
9. Hsieh FH, Sheffer AL. Episodic swelling in a pregnant woman from Bangladesh: evaluation and management of angioedema in pregnancy. *Allergy Asthma Proc.* 2002;23(2):157–161.
 10. Cunningham DS, Jensen JT. Hereditary angioneurotic edema in the perperium. A case report. *J Reprod Med.* 1991;36(4):312–313.
 11. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):129–134.
 12. Marcos C, López-Lera A, Varela S, Liñares T, Alvarez-Eire MG, López-Trascasa M. Clinical, biochemical, and genetic characterization of type III hereditary angioedema in 13 Northwest Spanish families. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(3):195–200.
 13. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33 Suppl 1:S145–S156.
 14. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):24.
 15. Ogston D, Walker J, Campbell DM. C1 inactivator level in pregnancy. *Thromb Res.* 1981;23(4–5):453–455.
 16. Cohen AJ, Laskin C, Tarlo S. C1 esterase inhibitor in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(3 Pt 1):412–413.
 17. Walker JE, Campbell DM, Ogston D. Blood levels of proteinase inhibitors in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1982;89(3):208–210.
 18. Vazquez DO, Josviack DO, Fantini CA, Fili NL, Berardi AM, Zwiener RD, et al. Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario. *Rev Alerg Mex.* 2021;68 Supl 2:s1–s22
 19. Czaller I, Visy B, Csuka D, Füst G, Tóth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur. J. Obstet. Gynecol.* 152;44–49 (2010).
 20. Chinniah N, Katelaris CH. Hereditary angioedema and pregnancy. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 49, 2–5 (2009).
 21. Visy B, Fust G, Varga L, Szendei G, Takacs E, Karadi I, et al. Sex hormones in hereditary angioneurotic oedema. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:508–15.
 22. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breastfeeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 203, 131.e1–131.e7 (2010).
 23. Banerji A, Riedl M. Managing the female patient with hereditary angioedema. *Womens Health (Lond).* 2016 Jun;12(3):351–61.
 24. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):484.e1–e4.
 25. Geng B, Riedl MA. HAE update: special considerations in the female patient with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 34, 13–18 (2013)
 26. Gorman PJ. Hereditary angioedema and pregnancy: a successful outcome using C1 esterase inhibitor concentrate. *Can. Fam. Physician* 54, 365–366 (2008).
 27. Chinniah N, Katelaris CH. Hereditary angioedema and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(1):2–5
 28. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119(3):267–274.
 29. Nielsen EW, Gran JT, Straume B, Mellbye OJ, Johansen HT, Mollnes TE. Hereditary angio-oedema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein-kinin analyses. *J Intern Med* 1996;239:119–30.
 30. Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabañas R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int J Womens Health.* 2014;6:839–848
 31. Caliskaner Z, Ozturka S, Guleca M, Dedeb M, Erel F, Karaayvaza M. A successful pregnancy and uncomplicated labor with C1-INH concentrate prophylaxis in a patient with hereditary angioedema. *Allergol Immunopathol.* 2007;35(3):117–119.
 32. Picone O, Donnadieu AC, Brivet FG, et al. Obstetrical complications and outcome in two families with hereditary angioedema due to mutation in the F12 gene. *Obstet Gynecol Int.* 2010;2010:957507.
 33. Malbran A, Fernandez Romero Diego, Menendez Alejandra. *Medicina (Buenos Aires)* 2012;72:119-123. ISSN0025-7680. Angioedema Hereditario. Guía de Tratamiento.
 34. Ariano, A.; D'Apolito, M.; Bova, M.; Bellanti, F.; Loffredo, S.; D'Andrea, G.; Intrieri, M.; Petraroli, A.; Maffione, A.B.; Spadaro, G.; et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy* 2020;75:2989–2992.
 35. Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J, Meinke P. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021, 0091. [CrossRef]

Naturaleza: Artículo de revisión.

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Enfermedad autoinmune: Enfermedades reumáticas.

Recibido 16/11/2021

Aceptado 29/11/2021

Mecanismos de acción de la hidroxicloroquina en enfermedades reumáticas: de los beneficios terapéuticos a la toxicidad

Mechanisms of Action of Hydroxychloroquine in Rheumatic Diseases: from Therapeutic Benefits to Toxicity

Sabrina Porta¹, Paula Alba Moreyra²

¹Unidad de Reumatología,
H. G. A. Dr. Carlos G. Durand.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

²Servicio de Reumatología.
Hospital Córdoba.
Facultad de Ciencias Médicas.
Universidad Nacional de Córdoba,
Córdoba. Prov. de Córdoba. Argentina.

Resumen

La utilización de la hidroxicloroquina en el campo de las enfermedades reumáticas ha aumentado exponencialmente en las últimas décadas. Su bajo costo y adecuado perfil de seguridad la han convertido en un pilar fundamental en el manejo de las mismas. Si bien conocemos en profundidad los beneficios obtenidos de su administración, poco sabemos respecto a sus mecanismos de acción. El objetivo de esta revisión es describir las principales características farmacocinéticas, y mecanismos de acción a nivel molecular y celular, responsables tanto de sus efectos terapéuticos como adversos, en el contexto de las enfermedades reumáticas.

Palabras claves: hidroxicloroquina, antimaláricos, mecanismos de acción, toxicidad.

Abstract

The use of hydroxychloroquine in the field of rheumatic diseases has increased exponentially in recent decades. Its low cost and adequate safety profile have made it a fundamental pillar in their management. Although we know in depth the benefits obtained from its administration, we know little about its mechanisms of action. The objective of this review is to describe the main pharmacokinetic characteristics, and mechanisms of action at the molecular and cellular level, responsible for both its therapeutic and adverse effects, in the context of rheumatic diseases.

Keywords: hydroxychloroquine, antimalarials, mechanisms of action, toxicity.

Conflicto de intereses:
Las autoras no poseen conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Sabrina Porta
Marengo 4505, Villa Ballester.
Prov. de Buenos Aires. Argentina
Correo: psachu@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La hidroxiclороquina (HCQ) es una amino 4 quinolona, que junto con la cloroquina y quinacrina, integran el grupo de los antimaláricos (AMs), nombre que reciben por su efecto en el tratamiento y supresión de los ataques agudos de malaria (1).

Su utilización masiva como agente antimicrobiano durante la Segunda Guerra Mundial, permitió ampliar sus indicaciones tras observar una franca mejoría a nivel cutáneo y articular en soldados con enfermedades reumáticas. Fue así como gracias a los beneficios observados en este grupo de pacientes, surgieron nuevas indicaciones como agente inmunomodulador, las cuales aumentaron considerablemente en los últimos años. Esto derivó en un crecimiento exponencial de su utilización, que permitió obtener nuevos datos respecto a sus mecanismos de acción, farmacocinética, interacciones medicamentosas y toxicidad.

Actualmente, sabemos que gran parte de sus efectos terapéuticos son debidos a que logra inhibir la actividad lisosomal y autofagia, la señalización de citocinas y Ca²⁺ y el complejo enzimático NADPH oxidasa (1).

Más aún, además de su actividad como agente inmunomodulador, la HCQ aporta otros importantes beneficios a los pacientes con enfermedades reumáticas. En este sentido, se ha demostrado que mejora la hiperglucemia, reduce los niveles de colesterol, todo lo cual se traduce en efectos beneficiosos a nivel cardiovascular (2).

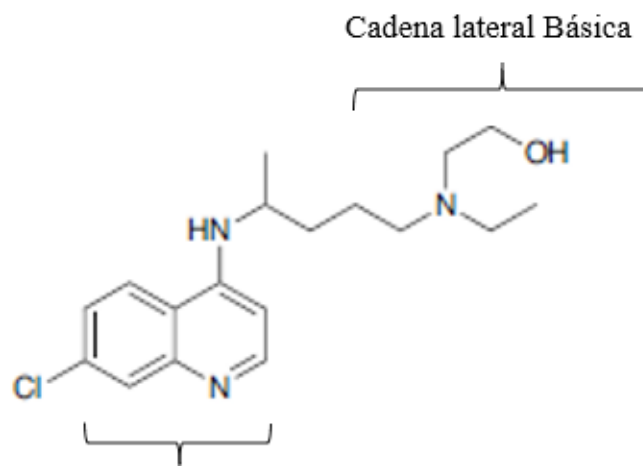
Sin embargo, pese a estos importantes avances, ciertos aspectos relacionados a su mecanismo de acción y toxicidad, no son completamente conocidos, y continúan actualmente bajo investigación.

El objetivo de esta revisión es describir las principales características farmacocinéticas, y mecanismos de acción a nivel molecular y celular, responsables tanto de sus efectos terapéuticos como adversos, en el contexto de las enfermedades reumáticas.

FARMACOCINÉTICA

Estructura química

Al igual que la cloroquina, la HCQ es una base débil, debido a la presencia de una cadena lateral básica. Ambas drogas ingresan a las células como formas no protonadas y se protonan de manera inversamente proporcional al pH, según la ley de Henderson-Hasselbach. De esta manera, se concentran en orgánulos ácidos, incluyendo endosomas, lisosomas y vesículas de Golgi, en donde aumentan el pH (3). La estructura química de la HCQ puede observarse en la figura 1.



Estructura central: Amino 4 quinolona

Figura 1. Estructura química de la hidroxiclороquina

Absorción, distribución y eliminación

La HCQ se administra como sulfato y su absorción ocurre principalmente en el tracto gastrointestinal superior. Su biodisponibilidad, es decir la fracción de la dosis que ingresa a la circulación general luego de su administración oral, es de 0,7 a 0,8.

Se metaboliza a nivel hepático, en donde enzimas del citocromo P450 (CYP), catalizan la desalquilación obteniendo dos metabolitos farmacológicamente activos: desetilcloroquina y desetilhidroxiclороquina. La contribución de las distintas isoformas (CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A1) en la metabolización de la HCQ, puede variar entre individuos (4).

Una vez que llega a la circulación general, su fuerte unión a la melanina le permite depositarse en aquellos tejidos que la contienen, como la piel y la retina (4,5).

Finalmente, el 21% se elimina por vía renal (4). Gracias a su gran volumen de distribución en sangre, presenta una elevada vida media, aproximadamente 40-60 días (6).

Sus concentraciones plasmáticas y sanguíneas son variables, debido a la existencia de variabilidad interindividual en su absorción (7). Más aún, ha sido demostrada la existencia de variabilidad intraindividual, dependiente de la actividad de la enfermedad. Es así como pacientes con artritis reumatoide y síntomas articulares leves, tienen concentraciones sanguíneas más altas que aquellos con una enfermedad más activa (7,8). Se cree que dichas fluctuaciones de los niveles circulantes de la droga, son debidos al estado inflamatorio y la generación de un medio ácido, con el consiguiente secuestro de la droga (4).

EFFECTOS INMUNOMODULADORES: MECANISMOS DE ACCIÓN

Inhibición de la actividad lisosomal y autofagia

Gracias a su capacidad para atravesar las membranas biológicas, la HCQ puede ingresar a los distintos compartimientos celulares. Al tratarse de una base débil, se acumula en aquellos sitios que tiene un medio ácido como los lisosomas y endosomas (1), aumentando el pH en el interior de los mismos. Este cambio de pH, es responsable de la inhibición de la actividad enzimática.

Sin una adecuada actividad enzimática, la respuesta inmune adaptativa, se ve disminuida, al alterar el procesamiento de antígenos y su posterior presentación a través de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH por sus siglas en inglés) de clase II.

La homeostasis celular también se encuentra comprometida. La HCQ bloquea la autofagia, es decir la degradación intracelular que hace posible el reciclaje de proteínas, complejos y organelas citoplasmáticas dañadas o no deseadas (9). Durante la autofagia, dichos elementos son secuestrados en vesículas de doble membrana llamadas autofagosomas, que se fusionan con lisosomas para generar autolisosomas (9). La HCQ no solo aumenta el pH del medio e impide que las enzimas de los autolisosomas degraden sus componentes, sino también bloquea la fusión del autofagosoma y lisosoma. Esto es posible debido a que afecta el reclutamiento de receptores de proteínas de fijación soluble NSF o SNARE [SNAP (Soluble NSF Attachment Protein) Receptor] en los autofagosomas. Como resultado se produce una acumulación de los mismo en el citoplasma (10).

La inhibición en la autofagia altera la presentación del MHC de clase II y contribuye a la generación de células T autorreactivas en el timo (11). Además, un desequilibrio dentro de las poblaciones de células T, más específicamente un aumento en el número de Th17 y una disminución de las células T reg, se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (LES) (12).

Este desequilibrio en la población de células T, conduce a una mayor secreción de citocinas proinflamatorias como IL-17 e IL-6, y una reducción de los niveles de factores circulantes como TGF- β , que suprime la inflamación y la autoinmunidad (13). La HCQ favorece el equilibrio entre Th17 y Treg (12,13) con lo cual lleva a una disminución de los niveles de citocinas proinflamatorias y un aumento concomitante de citocinas antiinflamatorias, lo que resulta en la supresión de la respuesta autoinmune (1,13).

Inhibición de la señalización de citocinas.

La HCQ inhibe los *Toll-like receptor* (TLR) 3, TLR7 y TLR9 endosomales, disminuyendo la señalización de citoquinas proinflamatorias y con ello la actividad de la enfermedad (1).

Tres mecanismos de acción han sido propuestos para explicar dicho efecto. En primer lugar, la acidificación endosómica. En segundo lugar, la HCQ interactúa directamente con ligandos de TLR, como ácidos nucleicos, cambiando su estructura secundaria e impidiendo su unión a TLR endosomales. Por último, interrumpe la señalización de GMP-AMP sintasa (cGAS) (14, 15) lo que da como resultado una expresión reducida de Interferon β (14).

Otros mecanismos por los cuales la HCQ afecta la señalización de las citoquinas son: la inhibición de la fosfolipasa A2 por ésteres de forbol, con lo cual logra bloquear la síntesis de ácido araquidónico; y la inhibición de los canales de K^+ activados por Ca^{2+} en macrófagos. Como consecuencia, bloquea, el flujo de K^+ , con lo cual altera la activación del inflammasoma y liberación de citocinas proinflamatorias (16).

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos responsables del desarrollo de ciertas enfermedades autoinmunes, es de destacar la función del factor de activación de linfocitos B (BAFF). Su producción excesiva, altera la tolerancia inmunológica, ya que contribuye a la maduración y supervivencia de células B autorreactivas, la principal fuente de autoanticuerpos (1). La HCQ afecta directamente la producción de autoanticuerpos a través de la inhibición de TLR9. Específicamente, interfiere con la diferenciación de las células B de memoria en células productoras de anticuerpos (17).

En pacientes con síndrome de Sjögren, ha sido demostrado que el tratamiento con HCQ se asoció a niveles de BAFF significativamente más bajos en el suero, y a una mejora en la producción de saliva (18).

Inhibición de NADPH oxidasa

NADPH oxidasa (NOX) es un complejo enzimático compuesto por múltiples subunidades las cuales se encuentran unidas tanto a la membrana plasmática como a la membrana endosomal (19). El complejo NOX participa en una amplia variedad de funciones celulares, que van desde la señalización celular y expresión de genes, a los mecanismos de defensa del huésped. De esta forma se encuentra involucrado en la señalización de numerosas cascadas inflamatorias, como la desencadenada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleucina (IL) -1 β (19).

Tras su activación, se generan a nivel celular especies reactivas de oxígeno (ROS) (20). La HCQ bloquea la translocación de gp91phox, la subunidad catalítica de NOX, del citosol a las membranas endosomales (20). Esta inhibición impide el correcto montaje y por lo tanto la activación de NOX, interrumpiendo todos aquellos eventos celulares secundarios a su activación, entre ellos la producción de las citocinas proinflamatorias como TNF α e IL-8.

Inhibición de la señalización de Ca²⁺

Los niveles de Ca²⁺ citoplasmáticos, regulan la expresión y secreción de citoquinas al actuar como segundos mensajeros (21). La movilización de calcio de los depósitos intracelulares, así como del espacio extracelular, resultan fundamentales para mantener niveles citoplasmáticos adecuados, tanto en las células T como B.

La HCQ afecta la liberación de Ca²⁺ del retículo endoplasmático (1,22) lo que conduce a la inhibición de señales intracelulares.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES

Si tenemos en cuenta que los pacientes con enfermedades reumáticas presentan un riesgo cardiovascular aumentado, tanto por la presencia de factores de riesgo tradicionales como no tradicionales (23, 24), es fácil comprender el impacto que la utilización de la HCQ ejerce en la supervivencia de este grupo de pacientes.

Por un lado, la HCQ inhibe al complejo NOX, lo que afecta positivamente la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) (25). La disponibilidad del ON es fundamental en varios mecanismos fisiopatológicos. Dentro de ellos, su participación en la regulación del tono vascular reviste especial importancia, ya que la presencia de ON favorece la vasodilatación arterial. Sin embargo dicho efecto es rápidamente inactivado por especies reactivas de oxígeno (ERO) (26).

En pacientes con LES, los elevados niveles de ERO circulantes, principalmente O₂⁻, reducen drásticamente la biodisponibilidad de ON, lo que resulta en disfunción endotelial.

El tratamiento con HCQ reduce los niveles de ERO, al bloquear NOX, el principal productor de O₂⁻ en la pared vascular, y ayuda a prevenir la disfunción endotelial (25). De acuerdo con este concepto, la inhibición de NOX por HCQ, podría ser uno de los mecanismos por los cuales reduce la formación de trombos (1,27).

Por otro lado, de acuerdo a datos obtenidos de estudios *in vitro* y experimentales, la HCQ ha demostrado mejorar la secreción y la sensibilidad periférica de la insulina (28). Más aún, su administración ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre perfil lipídico.

Dos mecanismos han sido propuestos para explicar cómo la HCQ lograría disminuir los niveles de colesterol. En primer lugar, al inhibir la función lisosomal, no solo reduciría su síntesis hepática sino también bloquearía el transporte y metabolismo del colesterol (28). En segundo lugar, lograría una menor actividad del receptor de LDL y mayor actividad de HMG-CoA reductasa (28).

Ha sido demostrado en estudios experimentales que la HCQ reduciría el tamaño y la formación de los trombos (7). Este

efecto podría deberse a interacciones reversibles entre la HCQ y las proteínas de la unión de los anticuerpos antiβ₂-glicoproteína 1 de tipo IgG.

Por otro lado, ha sido demostrado que la HCQ reduce la activación plaquetaria mediada por Anticuerpos Antifosfolípidicos (AAF), la agregación plaquetaria inducida por colágeno, la liberación de los gránulos plaquetarios y la expresión de glicoproteína IIb-IIIa plaquetaria inducida por los AAF (7, 29).

Finalmente, HCQ reduce la unión de los AAF a la anexina A5 (ANXA5 por sus siglas en inglés). La ANXA5, posee una estructura tetramérica, con un sitio de unión a fosfolípidos calcio dependiente. Su principal mecanismo de acción se debe a su interacción con la fosfatidilserina (PS por sus siglas en inglés).

La PS se encuentra normalmente en la cara citoplasmática de las membranas celulares. Sin embargo, en la superficie de células trofoblásticas y bajo ciertas condiciones como como activación plaquetaria y apoptosis celular, se externaliza. La translocación de la PS a la superficie de las células, tiene un papel central en la regulación de la cascada de la coagulación, facilitando un estado procoagulante y vasoconstrictor.

A diferencia de la mayoría de los otros miembros de la familia, la anexina V puede encontrarse extracelularmente (30,31). Esto hace posible su cristalización sobre fosfolípidos aniónicos y, por lo tanto, la interferencia indirecta con el ensamblaje de complejos de protrombina / Da-protrombina-Va y Aixa-X-VIIIa, respectivamente, siendo dicha unión esencial para la iniciación y amplificación de la cascada de coagulación y trombosis *in vivo* (31,32).

Además, la ANXA5 inhibe la transferencia de micro vesículas que contienen el factor tisular desde los monocitos y macrófagos activados hacia las plaquetas, suprimiendo las propiedades procoagulantes y antiinflamatorias del mismo

De esta forma, el tratamiento con HCQ podría llevar a una reducción de la trombosis, convirtiéndola en una nuevas estrategias terapéuticas, sobre todo en pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolipídico (3,29).

EVENTOS ADVERSOS

Los eventos adversos más frecuentes relacionados con la administración de HCQ son: trastornos gastrointestinales, rash, hiperpigmentación cutánea, y elevación de las enzimas musculares.

Sin embargo, pese a que su frecuencia es muy baja, la retinopatía, cardiotoxicidad, y miotoxicidad merecen especial atención (1).

Retinopatía

El sitio principal de toxicidad de la HCQ en la retina es la capa de fotorreceptores, pudiendo llevar a la degeneración del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Probablemente la HCQ al inhibir la actividad lisosomal que ocurre normalmente a dicho nivel, impiden la degradación de segmentos externos viejos y gastados de fotorreceptores en el EPR, un proceso que se requiere para mantener su función y preservar la visión (33,34)

Por otro lado, el depósito de HCQ en el EPR puede provocar una acumulación de lipofusina, que se asocia con el deterioro de la función de los fotorreceptores y consecuente pérdida de visión (33,34). Se ha especulado que, debido a este atrapamiento, la retinopatía podría continuar incluso luego de la suspensión de la droga (35).

Finalmente, altos niveles de HCQ inhiben la función del anión orgánico transportador del polipéptido 1A2 (OATP1A2), expresado en las células del EPR (36). En particular, OATP1A2 transporta todo-trans-retinol (atROL por sus siglas en inglés), un precursor del retinol, esencial para el ciclo visual clásico (37). Al bloquear este transportador, provoca una acumulación extracelular de atROL e interrumpe el ciclo visual (36).

Toxicidad cardíaca y muscular

Varios son los mecanismos responsables de la toxicidad tanto en el músculo esquelético como cardíaco. Por un lado, dosis elevadas de HCQ, provocan un bloqueo de los canales de Na⁺ y Ca²⁺. Esto altera la estabilización de la membrana en las células musculares cardíacas, y lleva a alteraciones de la conducción atrioventricular como el bloqueo y ensanchamiento del intervalo QRS (38).

Por otro lado, el tratamiento crónico y dosis acumuladas elevadas, llevan a un aumento de glucógeno y fosfolípidos en los miocitos. Esto es debido a la inhibición de la actividad lisoso-

mal (39). Como consecuencia en los miocitos, se produce una vascularización del citoplasma y desorganización miofibrilar, que contribuye al desarrollo de la miopatía cardíaca y fibrosis miocárdica (40).

Por otro lado, la acumulación de autofagosomas en músculos y nervios periféricos puede conducir no solo a la miotoxicidad sino también a una miotoxicidad combinada con disfunción del nervio periférico (41).

CONCLUSIONES

Los importantes beneficios terapéuticos, bajo costo y buen perfil de seguridad, han hecho de la HCQ una droga esencial en el manejo de pacientes con enfermedades reumáticas.

A pesar de que su utilización data de muchos años atrás, como agente antimicrobiano, su uso extendido en el campo de las enfermedades autoinmunes, incremento nuestro conocimiento no solo en cuanto a sus beneficios, sino también a los riesgos derivados de su uso.

Si bien actualmente conocemos múltiples mecanismos de acción de esta droga, muchos aspectos relacionados a los mismos, así como también a sus propiedades farmacocinéticas no son completamente conocidos. Más aún, actualmente se encuentran en la agenda de investigación aspectos relacionados a dosis terapéuticas seguras en pacientes con LES, nuevos protocolos y herramientas de tamizaje cuyo objetivo es evitar la retinopatía por HCQ, entre otras.

Esto podrá solo ser alcanzado partiendo del conocimiento de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Sin lugar a dudas, su mayor conocimiento redundará en un uso aún más extendido y seguro, de modo que sus enormes beneficios puedan ser obtenidos al mismo tiempo que se preserve la seguridad de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nirk EL, Reggiori F. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. 2020;12(8):e12476.
2. Rempennault C, Combe B, Barnetche T, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):98-103.
3. Dos Reis Neto ET, Kakehasi AM. Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. 2020;60(1):32.
4. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. 2020;16(3):155-66.
5. Rynes RI, Bernstein HN. Ophthalmologic safety profile of antimalarial drugs. *Lupus*. 1993;2 Suppl 1:S17-9.
6. Cutler DJ, MacIntyre AC, Tett SE. Pharmacokinetics and cellular uptake of 4-aminoquinoline antimalarials. *Agents Actions Suppl*. 1988;24:142-57.
7. Danza Á, Graña D, Goñi M, et al. [Hydroxychloroquine for autoimmune diseases]. *Rev Med Chil*. 2016;144(2):232-40.
8. Tett SE, Day RO, Cutler DJ. Concentration-effect relationship of hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis--a cross sectional study. *J Rheumatol*. 1993;20(11):1874-9.
9. Eskelinen EL, Saftig P. Autophagy: a lysosomal degradation pathway with a central role in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793(4):664-73.
10. Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy*. 2018;14(8):1435-55.
11. Button RW, Roberts SL, Willis TL, et al. Accumulation of autophagosomes confers cytotoxicity. *J Biol Chem*. 2017;292(33):13599-614.
12. Álvarez-Rodríguez L, Martínez-Taboada V, Calvo-Alén J, et al. Altered Th17/Treg Ratio in Peripheral Blood of Systemic Lupus Erythematosus but Not Primary Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:391.
13. An N, Chen Y, Wang C, et al. Chloroquine Autophagic Inhibition Rebalances Th17/Treg-Mediated Immunity and Ameliorates Systemic Lupus Erythematosus. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(1):412-22.
14. An J, Woodward JJ, Sasaki T, et al. Cutting edge: Antimalarial drugs inhibit IFN- β production through blockade of cyclic GMP-AMP synthase-DNA interaction. *J Immunol*. 2015;194(9):4089-93.
15. An J, Woodward JJ, Lai W, et al. Inhibition of Cyclic GMP-AMP Synthase Using a Novel Antimalarial Drug Derivative in Trex1-Deficient Mice. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1807-19.
16. Eugenia Schroeder M, Russo S, Costa C, et al. Pro-inflammatory Ca(++)-activated K(+) channels are inhibited by hydroxychloroquine. *Sci Rep*. 2017;7(1):1892.
17. Toriogoe M, Sakata K, Ishii A, et al. Hydroxychloroquine efficiently suppresses inflammatory responses of human class-switched memory B cells via Toll-like receptor 9 inhibition. *Clin Immunol*. 2018;195:1-7.
18. Mumcu G, Biçakçigil M, Yilmaz N, et al. Salivary and serum B-cell activating factor (BAFF) levels after hydroxychloroquine treatment in primary Sjögren's syndrome. *Oral Health Prev Dent*. 2013;11(3):229-34.
19. *EMBO Mol Med*.
20. Müller-Calleja N, Manukyan D, Canisius A, et al. Hydroxychloroquine inhibits proinflammatory signalling pathways by targeting endosomal NADPH oxidase. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):891-7.
21. Izquierdo JH, Bonilla-Abadía F, Cañas CA, et al. Calcium channels, intracellular signaling and autoimmunity. *Reumatol Clin*. 2014;10(1):43-7.
22. Goldman FD, Gilman AL, Hollenback C, et al. Hydroxychloroquine inhibits calcium signals in T cells: a new mechanism to explain its immunomodulatory properties. *Blood*. 2000;95(11):3460-6.
23. Aviña-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, et al. Risk of Myocardial Infarction and Stroke in Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus: A General Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(6):849-56.
24. Tselios K, Gladman DD, Su J, et al. Evolution of Risk Factors for Atherosclerotic Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Longterm Prospective Study. *J Rheumatol*. 2017;44(12):1841-9.
25. Gómez-Guzmán M, Jiménez R, Romero M, et al. Chronic hydroxychloroquine improves endothelial dysfunction and protects kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Hypertension*. 2014;64(2):330-7.
26. Nagy G, Koncz A, Telarico T, et al. Central role of nitric oxide in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):210.
27. Miranda S, Billoir P. Hydroxychloroquine reverses the prothrombotic state in a mouse model of antiphospholipid syndrome: Role of reduced inflammation and endothelial dysfunction. 2019;14(3):e0212614.
28. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, et al. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med*. 2014;43(6 Pt 2):e167-80.
29. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood*. 2008;112(5):1687-95.
30. Cederholm A, Frostegard J. Annexin A5 multitasking: a potentially novel antiatherothrombotic agent? *Drug News Perspect*. 2007;20(5):321-6.
31. Gerke V, Creutz CE, Moss SE. Annexins: linking Ca²⁺ signalling to membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(6):449-61.
32. Esmon CT. Regulation of blood coagulation. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1477(1-2):349-60.
33. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, et al. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye (Lond)*. 2017;31(6):828-45.
34. Kevany BM, Palczewski K. Phagocytosis of retinal rod and cone photoreceptors. *Physiology (Bethesda)*. 2010;25(1):8-15.
35. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, et al. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(1):30-9.
36. Xu C, Zhu L, Chan T, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine Are Novel Inhibitors of Human Organic Anion Transporting Polypeptide 1A2. *J Pharm Sci*. 2016;105(2):884-90.
37. Chan T, Zhu L, Madigan MC, et al. Human organic anion transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) mediates cellular uptake of all-trans-retinol in human retinal pigmented epithelial cells. *Br J Pharmacol*. 2015;172(9):2343-53.
38. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(8):549-58.
39. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, et al. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. 2018;41(10):919-31.
40. Yogasundaram H, Putko BN, Tien J, et al. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy: case report, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Cardiol*. 2014;30(12):1706-15.
41. Shukla S, Gultekin SH, Saporta M. Pearls & Oy-sters: Hydroxychloroquine-induced toxic myopathy mimics Pompe disease: Critical role of genetic test. *Neurology*. 2019;92(7):e742-e5.

Naturaleza: Artículo de revisión.

Área: Diagnóstico por Imágenes

Enfermedad autoinmune: Pulmón. COVID-19

Recibido 16/11/2021

Aceptado 29/11/2021

Pulmón, Covid 19 rol de las imágenes

Lung, Covid 19 role of images

Luis Fajre

Profesor Titular de
Diagnóstico por Imágenes.
Facultad de Diagnóstico por Imágenes.
Universidad Nacional de Tucumán.
Prov. de Tucumán. Argentina.

Resumen

La pandemia por el virus SARS-CoV-2 ha desencadenado una crisis económica y sanitaria sin precedentes. Aunque el diagnóstico es microbiológico, las técnicas de imagen tienen un papel importante para apoyar el diagnóstico, graduar la gravedad de la enfermedad, guiar el tratamiento, detectar posibles complicaciones y valorar la respuesta terapéutica. La afectación es principalmente pulmonar. La radiografía de tórax en sala convencional o portátil es el primer método de imagen por su amplia disponibilidad y bajo costo. La tomografía computarizada torácica tiene una mayor sensibilidad que la radiografía de tórax y permite valorar tanto la afectación pulmonar como posibles complicaciones, además de proporcionar diagnósticos diferenciales. Los hallazgos radiológicos más frecuentes son las opacidades del espacio aéreo en forma de consolidaciones y/u opacidades en vidrio deslustrado, con distribución típicamente bilateral, periférica y de predominio en los campos inferiores.

Palabras claves: COVID 19, radiografía; tomografía computada.

Abstract

The SARS-CoV-2 virus pandemic has triggered an unprecedented economic and health crisis. Although the diagnosis is microbiological, imaging techniques play an important role in supporting the diagnosis, grading the severity of the disease, guiding treatment, detecting possible complications, and assessing the therapeutic response. The affection is mainly pulmonary. Conventional or portable chest radiography is the first imaging method due to its wide availability and low cost. Thoracic computed tomography has a greater sensitivity than chest radiography and allows assessing both lung involvement and possible complications, as well as providing differential diagnoses. The most frequent radiological findings are airspace opacities in the form of consolidations and / or ground-glass opacities, with a typically bilateral distribution, peripherally and predominantly in the lower fields.

Keywords: Covid 19, X-ray, computed tomography.

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

CORRESPONDENCIA:

Dr. Luis E. Fajre
Concordia 770.
Yerba Buena. 4107 Tucumán.
Prov. de Tucumán. Argentina.
Correo: luisfajre@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Cuando June Almeida observó en el Instituto del Cáncer en Ontario, Canadá, por su microscopio electrónico en 1964, vio un punto redondo y gris rodeado de radios diminutos. Sus colegas y ella observaron que estas clavijas formaban un halo alrededor del virus, algo parecido a la corona solar. Lo que vio pasaría a conocerse como coronavirus y Almeida desempeñó un papel fundamental en su identificación como así también participó en la identificación del virus de la rubéola y del VIH por medio de una técnica de microscopía electrónica innovadora para su época (1). Pasaron algunos años hasta que la irrupción del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) (2), causante de la enfermedad conocida como COVID-19 (siglas en inglés de enfermedad por coronavirus 2019), fue informada por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Debido a su rápida diseminación global por su alta capacidad de transmisión, la enfermedad fue declarada como pandemia en marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El cuadro clínico puede fluctuar desde síntomas respiratorios leves hasta una insuficiencia respiratoria severa (3). Las manifestaciones clínicas son inespecíficas e indistinguibles de otras infecciones virales. La neumonía es la complicación más grave, especialmente en pacientes mayores de 60 años con comorbilidades asociadas (4,5). Los estudios por imágenes, como la radiografía (Rx) de tórax y la tomografía computarizada (TC), son herramientas clave en el diagnóstico y manejo de las enfermedades pulmonares, aunque su papel en esta pandemia existiendo en la actualidad numerosas recomendaciones de distintas sociedades de expertos (6).

MÉTODOS DE IMAGEN. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Las imágenes utilizadas en pacientes con COVID-19 son la radiografía (Rx), la tomografía computarizada (TC) y la ecografía de tórax. Son métodos complementarios en el diagnóstico, control y seguimiento de estos pacientes. Por último, recientemente se han informado manifestaciones neurológicas debido a COVID-19, por lo cual también deberá considerarse la resonancia magnética (RM) existiendo algunos ensayos de resonancia y parénquima pulmonar sin embargo por sus costos y accesibilidad deberíamos esperar un poco más para usarla como método de despistaje.

En los primeros días de la enfermedad, en pacientes asintomáticos o con sintomatología leve, tanto la Rx como la TC pueden ser normales, por lo cual se desaconseja su uso como método de screening o despistaje (7,10). Por otra parte, los estudios por imágenes pueden mostrar hallazgos incidentales en pacientes asintomáticos estudiados por otros motivos (8). Entonces,

y mientras esté disponible la RT-PCR, no deben ser utilizados para descartar la enfermedad en estadios iniciales.

Los hallazgos más frecuentes son similares o idénticos a los de otras neumonías virales: se observan opacidades focales y en vidrio esmerilado (figura 1) que pueden ser desde muy sutiles hasta afectar ambos pulmones, muchas veces con una distribución periférica característica. Las opacidades focales se informan con mayor frecuencia que las opacidades en vidrio esmerilado (52% y 33%, respectivamente) debido a que la Rx de tórax es poco sensible a la detección de estas últimas (10,11,12). A pesar de la especificidad adecuada de este método, deben ser utilizados con cautela, dado que la sensibilidad es baja y hasta un 60% de los pacientes con COVID-19 confirmado por RT-PCR pueden tener Rx de tórax normal (11,13).

La Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM) recomienda clasificarlos en hallazgos sugestivos y hallazgos no sugestivos. Los hallazgos sugestivos se clasifican a su vez en cinco patrones radiológicos:

- ☞ Opacidad focal: definida como un claro aumento de la densidad, de márgenes algo definidos, menos que un nódulo pulmonar.
- ☞ Tenue opacidad focal: opacidad menos evidente que la primera.
- ☞ Tenue aumento difuso de la opacidad: más extenso que la segunda, de delimitación dificultosa.
- ☞ Patrón intersticial (focal o difuso): imágenes lineales de refuerzo peribronquial en vidrio esmerilado. Este tipo de aumento de opacidad, por definición, no borra los márgenes de los vasos sanguíneos, y puede ser causada por ocupación parcial del espacio aéreo, engrosamiento intersticial, colapso alveolar parcial o una combinación de estos (10,14).
- ☞ Patrón alvéolo-intersticial (focal o difuso): una combinación de 1 y/o 2 con 4.

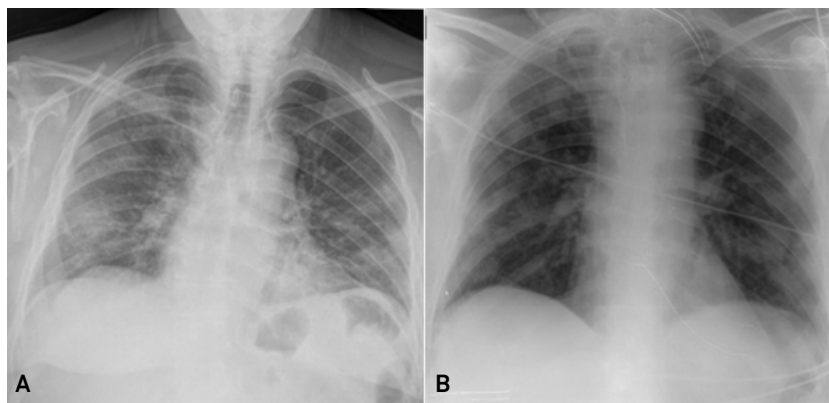


Figura 1. Paciente de 61 a varón con PCR positiva. A) Muestra la presencia de infiltrados periféricos tanto en lóbulos superiores e inferiores imágenes compatibles para Covid 19. B) 10 días posteriores observándose la resolución de los infiltrados estando internado por su proceso infeccioso.

Los hallazgos no sugestivos de COVID-19 son:

- ✍ Consolidación focal única, con o sin presencia de broncograma aéreo o signo de la silueta.
- ✍ Adenopatías hiliares.
- ✍ Derrame pleural.
- ✍ Nódulo/s pulmonar/es.

Los hallazgos sugestivos pueden estar localizados en uno o ambos campos pulmonares, y cada uno de estos campos puede ser dividido en un sector superior, medio e inferior. Sobre la base de tales hallazgos y su localización, la SERAM propuso una escala de valoración al ingreso (ERVI), entre 0 (normal) y 8 puntos, la cual podría guardar correlación con la evolución de estos pacientes. La escala consta de tres categorías:

- ✍ 0-1: leve
- ✍ 2-3-4 moderado
- ✍ 5-6-7-8: severo

Estas escalas se basan en la presunción teórica de que, a mayor afección del parénquima pulmonar, mayor representación en los estudios por imágenes. Los hallazgos descubiertos en las pocas autopsias con análisis de anatomía patológica relacionan la afección pulmonar con la presencia de edema y formación de membranas hialinas, lo cual apoyaría dicha presunción (15).

TOMOGRAFÍA DE TÓRAX

La TC de tórax sin contraste presenta mayor sensibilidad y especificidad que la Rx.

Algunos estudios además sugieren que la sensibilidad de la TC (97 %) puede ser superior a la RT-PCR (16,17), aunque hay que considerar que la especificidad puede ser muy baja (25 %) debido a que las características tomográficas suelen ser similares a las de otras infecciones virales como así también algunas enfermedades difusas intersticiales como las Colagenopatias (16,18).

Su realización implica una exposición mayor en relación con la Rx, por lo cual deben diseñarse protocolos específicos de traslado y limpieza de los equipos y deberá evaluarse la relación costo-beneficio al momento de su elaboración.

Un estudio de TC negativo no descarta infección por COVID-19, ya que se ha demostrado que en los primeros tres días de la infección puede ser normal hasta en un 56 % de los pacientes (9,19). Además una TC con las características típicas no la confirma. Sin embargo, dado que la RT-PCR presenta una tasa variable de falsos negativos

(según la prueba utilizada y la población evaluada), la TC puede ser útil en casos con imágenes típicas y alta probabilidad clínica. En estos casos, la repetición de la RT-PCR puede ser un buen paso para seguir. La TC estaría indicada en aquellos pacientes cuyo resultado pueda modificar la conducta clínica (p. ej., diagnósticos diferenciales, complicaciones o alta sospecha clínica con RT-PCR negativa).

En la TC de tórax, los hallazgos mas frecuentes son:

1. Opacidad en vidrio esmerilado: distribución bilateral, periférica y subpleural, en sectores posteriores; menos frecuentemente, con distribución peribroncovascular (central), o combinada (Figura 2).
2. Patrón *Crazy Paving* o Empedrado: áreas de vidrio esmerilado asociadas a engrosamiento de los septos intersticiales; es más frecuente en estadios severos (Figura 3).
3. Opacidad consolidativa (Figuras 4-5).
4. Consolidaciones lineales paralelas a la pleura.
5. Signo del halo.
6. Vacuolización.
7. Dilataciones vasculares, en relación con el proceso inflamatorio asociado.
8. Engrosamiento y retracción pleural.

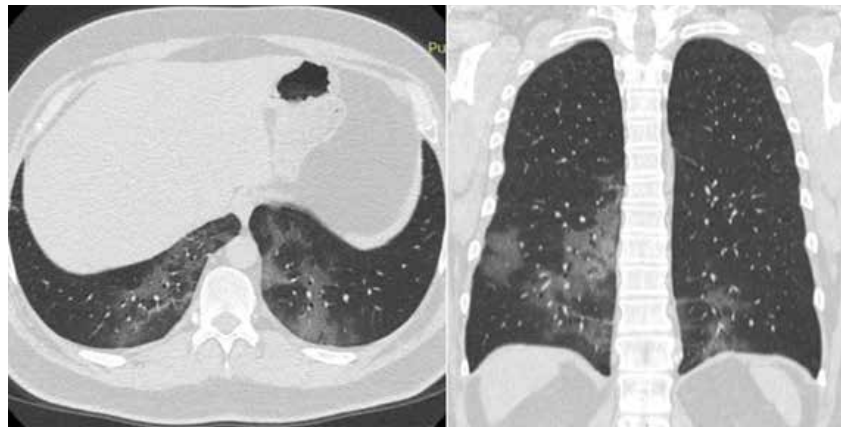


Figura 2: Paciente varón 48 a. PCR positiva. Típicos infiltrados en vidrio deslustrado periféricos basales y bilaterales.

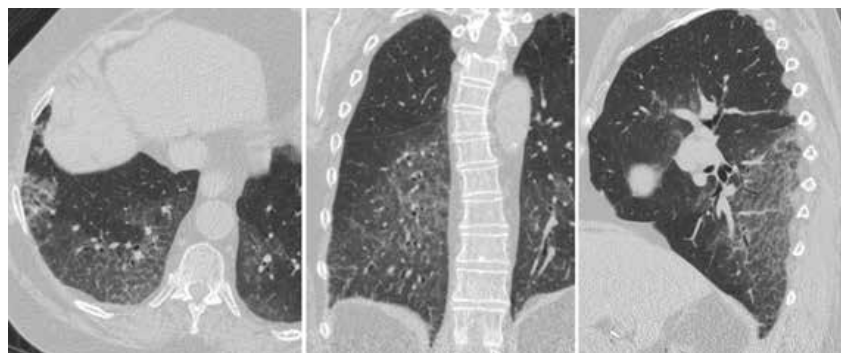


Figura 3: Paciente mujer 63 a. PCR positiva. Se observa imágenes en vidrio deslustrado mas engrosamiento de los septos Interlobulillares subpleurales y basales que conforman el patrón del empedrado.

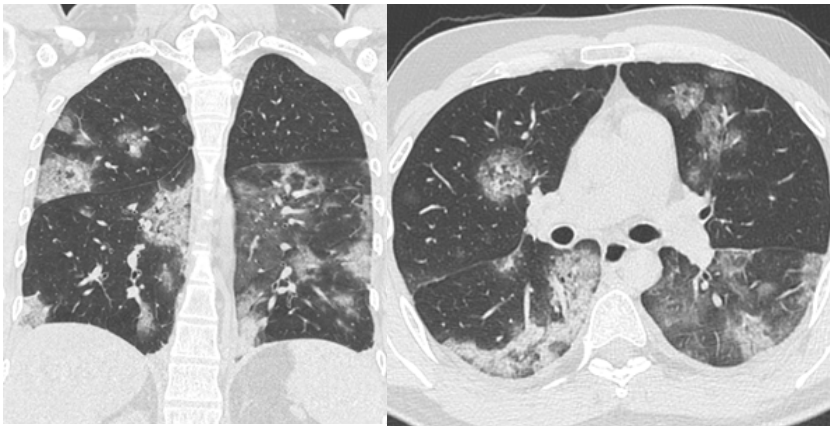


Figura 4: Paciente masculina 38 a. Se observan múltiples imágenes consolidativas periféricas y centrales.

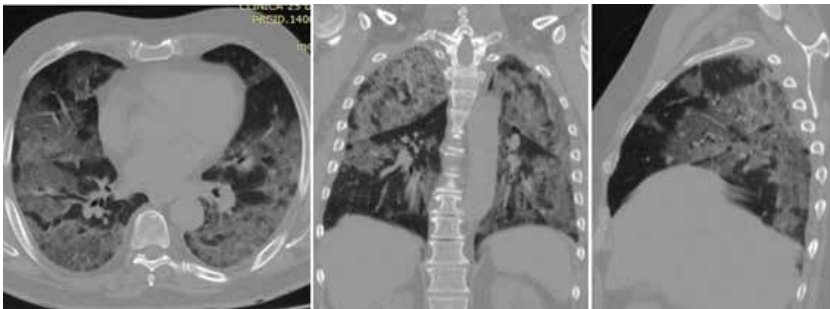


Figura 5: Paciente de 41 a masculino internado por compromiso severo del parénquima pulmonar con consolidaciones dispuestas al azar en forma bilateral.

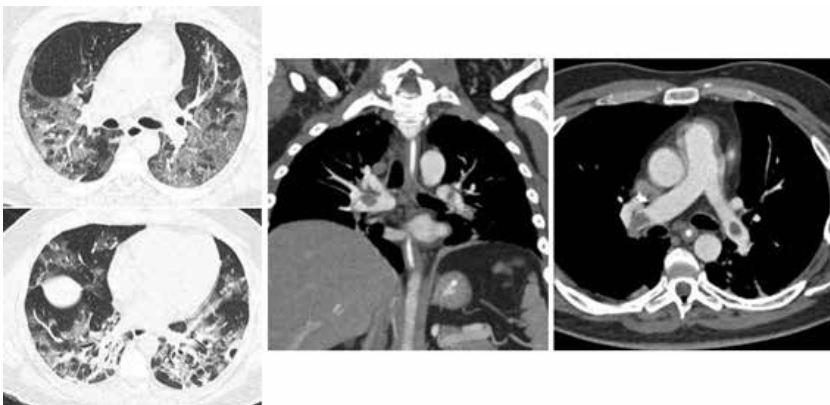


Figura 6. Paciente mujer 63 a. PCR positiva. Se observa imágenes en vidrio deslustrado mas engrosamiento de los septos Interlobulillares subpleurales y basales que conforman el patrón del empedrado.

Al igual que en Rx, existen escalas propuestas para intentar agrupar estos hallazgos brindando distintos grados de certeza en el diagnóstico y predecir severidad. Una de ellas se denomina CO-RADS (20) se basan en la cuantificación del parénquima pulmonar afectado mediante volumetría asistida por inteligencia artificial (IA) de los hallazgos (21) que seguramente con el correr de los tiempos y de uso se ira adecuando mejor y será de un uso mas generalizado.

Si por algún motivo se realizó una TC de tórax en un paciente asintomático, o en estudio por otra causa (p. ej., la visualización de las bases pulmonares en una TC de abdomen y pelvis por dolor abdominal) y se detectan los hallazgos enumerados, especialmente si presentan la distribución característica, debe considerarse la posibilidad de COVID-19 y sugerir la realización de RT-PCR (7).

Existe una asociación entre COVID-19 y trombo embolismo pulmonar (TEP) con una incidencia de hasta 20-30% en pacientes evaluados por angiotomografía (Fig 6). Debe sospecharse en pacientes con altos niveles de dímero D con requerimiento de oxígeno suplementario que no condice con la afectación pulmonar visualizada por TC, y en ese caso se les debería realizar una TC de tórax con contraste intravenoso con protocolo para visualización de arterias pulmonares. En aquellos casos en los que la realización de TC de tórax con contraste no sea posible, debería considerarse la realización de ecografía Doppler de miembros inferiores para diagnóstico de trombosis venosa profunda.

Además deben considerarse otras patologías no infecciosas como las vasculitis, la neumonía en organización y la neumonía eosinofílica crónica. Si bien existe cierto solapamiento entre las características imagenológicas (principalmente por TC) de estas enfermedades, el patrón de distribución característico en COVID-19 sumado al contexto epidemiológico y clínico puede brindar un adecuado diagnóstico diferencial con alta especificidad pero moderada sensibilidad (17,23).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Los hallazgos característicos de neumonía por COVID-19 incluyen la presencia de opacidades focales con predominio de zonas periféricas, el patrón intersticial tanto focal como difuso o una combinación de ambos conformando un patrón alvéolo-intersticial. Por el contrario, la consolidación focal única con broncograma aéreo, la presencia de nódulos bien definidos y el derrame pleural o cisural sugieren considerar otros diagnósticos diferenciales.

Salvo en contexto de sobrecarga del sistema de salud, o en situaciones donde la RT-PCR demore más de 24 horas, los estudios por imágenes no deben ser utilizados para diagnóstico de certeza de COVID-19, sino como métodos complementarios; sin embargo, dada su alta sensibilidad y disponibilidad, es un método útil en la evaluación

de casos de alta sospecha con RT-PCR negativa, o bien en situaciones de alta demanda del sistema de salud. El empleo de herramientas de IA en la lectura de Rx o TC de tórax, si bien resulta promisorio, no certifica el diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, su uso puede agilizar los procesos asistenciales y mejorar la precisión diagnóstica mediante el análisis y cuantificación de las áreas pulmonares afectadas.

En el caso de que se produzca un empeoramiento del cuadro clínico no acompañado por cambios radiológicos, especialmente si el dímero D es elevado, se debe descartar la presencia de TEP mediante angiotomografía de tórax con contraste.

Creo que es necesario reafirmar el concepto de conformación de equipos multidisciplinarios en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad

BIBLIOGRAFÍA

1. Sydney Combs. She discovered coronavirus decades ago but got little recognition. <https://www.nationalgeographic.com>. April. 2020.
2. World Health Organization. Situation report-107 [Internet]. [citado 7 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200506covid-19-sitrep-107>.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020; 323:1239-42.
4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1054-62.
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus- Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9
6. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020; 296:172-80.
7. Wen Z, Chi Y, Zhang L, et al. Coronavirus Disease 2019: Initial Detection on Chest CT in a Retrospective Multicenter Study of 103 Chinese Subjects [Internet]. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020. p. e200092. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/ryct.2020200092>
8. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA [Internet]. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020; 2: e200152. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/ryct.2020200152>
9. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA [Internet]. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020; 2: e200152. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/ryct.2020200152>
10. Choi H, Qi X, Yoon SH, et al. Extension of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Chest CT and Implications for Chest Radiograph Interpretation [Internet]. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020; 2: e200107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/ryct.2020200107>
11. Choi H, Qi X, Yoon SH, et al. Erratum: Extension of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Chest CT and Implications for Chest Radiograph Interpretation [Internet]. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020; 2: e204001. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/ryct.2020204001>
13. StuWilli. Chest X-Ray Findings in 636 Ambulatory Patients with COVID-19 Presenting to an Urgent Care Center: A Normal Chest X-Ray Is no Guarantee [Internet]. *Journal of Urgent Care Medicine*. 2020 [citado 14 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.jucm.com/chest-x-ray-findings-in-636-ambulatory-patients-with-covid-19-presenting-to-an-urgent-care-center-a-normal-chest-x-ray-is-no-guarantee/>
12. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008; 246(3):697-722.
13. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4):420-2.
14. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases [Internet]. *Radiology*. 2020. P. 200642. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
17. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology* 2020; 296:E46-E54
15. Chen H, Ai L, Lu H, Li H. Clinical and imaging features of COVID-19. *Radiol Infect Dis* [Internet]. 2020 Apr 27; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jrid.2020.04.003>
19. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020; 295(3):200463.
20. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, et al. CO-RADS – A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation [Internet]. *Radiology*. 2020. P. 201473. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201473>
16. Gozes O, Frid-Adar M, Greenspan H, et al. Rapid AI Development Cycle for the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: Initial Results for Automated Detection & Patient Monitoring using Deep Learning CT Image Analysis [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 14]. Disponible en: <http://arxiv.org/abs/2003.05037>
17. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020 May 14. P.201955. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020201955>
18. Li X, Fang X, Bian Y, Lu J. Comparison of chest CT findings between COVID-19 pneumonia and other types of viral pneumonia: a two-center retrospective study [Internet]. *European Radiology*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-06925-3>
19. Sperandeo M, Trovato GM, Catalano D. Quantifying B-lines on lung sonography: insufficient evidence as an objective, constructive, and educational tool. *J Ultrasound Med*. 2014; 33(2):362-5.
20. Sofia S, Boccattonda A, Montanari M, et al. Thoracic ultrasound and SARS- COVID-19: a pictorial essay. *J Ultrasound*. 2020; 23(2):217.
21. Revel M-P, on behalf of the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI), Parkar AP, Prosch H, Silva M, Sverzellati N, et al. COVID-19 patients and the radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI) [Internet]. *Eur Radiol*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-06865-y>
22. Mahammed A, Saba L, Vagal A, et al. Imaging in Neurological Disease of Hospitalized COVID-19 Patients: An Italian Multicenter Retrospective Observational Study. *Radiology*. 2020 May 21. P.201933.
28. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features [Internet]. *Radiology*. 2020. P. 201187. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
23. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia [Internet]. *JAMA Neurology*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2125>

Correspondencia

Inmunidad y COVID

Muchos virus han sido considerados como inductores de autoinmunidad, y hace décadas se estudian varios de ellos como potenciales agentes etiológicos de diferentes enfermedades autoinmunes. Se acepta hoy en general, que las infecciones virales son capaces de desencadenar respuesta autoinmune por cuatro mecanismos: el depósito de inmunocomplejos, la similitud molecular, la activación policlonal y la liberación de antígenos secuestrados.

Los virus cuyo rol en la génesis de autoinmunidad han sido más estudiados y demostrados son el virus de Epstein Barr, que es un poderoso activador policlonal, mediado por su tropismo linfocitario y capaz de inducir la producción de distintos autoanticuerpos o células autoreactivas, y el virus de la Hepatitis C responsable de una larga lista de manifestaciones autoinmunes intra y extrahepáticas como la hepatitis autoinmune, la crioglobulinemia, la glomerulonefritis, la sialoadenitis linfocítica, el liquen plano, la gastritis autoinmune, etc. La presencia de esta diversidad de manifestaciones, es inducida por distintos mecanismos fisiopatológicos.

Con el advenimiento de la pandemia por COVID-19, múltiples manifestaciones inflamatorias han sido descritas durante la misma.

Si bien la mayoría de los infectados por COVID-19 son asintomáticos, o presentan un cuadro de tipo gripal leve, una proporción ellos desarrolla compromiso en diferentes y a veces, múltiples órganos, siendo el pulmón es el más frecuentemente involucrado. Los mecanismos patogénicos de los diferentes compromisos son múltiples, y algunos de los cuales son claramente inmunomediados. Así por ejemplo se ha asociado al desarrollo de síndrome de Guillain-Barre o lupus eritematoso sistémico entre otros.

La inmunidad contra este coronavirus depende de células T CD4+ y CD8+ específicas, junto a anticuerpos neutralizantes, y la disfunción adaptativa acarrea un mal pronóstico para la infección.

Una respuesta inmune exacerbada parece ser el punto común entre las enfermedades autoinmunes y alguna de las manifestaciones del COVID-19, incluida el desarrollo de autoanticuerpos.

La disregulación del sistema inmune, y el aumento de citoquinas inflamatorias inducidas por el COVID-19 contribuye a la patogenia y al daño parenquimatoso en esta infección. Entre estas disregulaciones ha sido propuesta la alteración

de la tolerancia inmune y el desencadenamiento de respuesta autoinmune a través de la mimica molecular con células del huésped.

También esta infección viral ha mostrado un aumento de citoquinas inflamatorias, entre ellas IL1, IL2, IL6, IL8, IL10, IL17 y IL18, que contribuyen a la patogenia y algunas de ellas a mayor severidad de daño de órgano.

También como sucede con algunas enfermedades autoinmunes, los "Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs)" participan en la patogenia de esta infección viral. Se entienden por DAMPs moléculas endógenas que son liberadas por las células y activan la inmunidad innata al interactuar con los receptores de reconocimiento (PRRs por sus siglas en inglés). Entre ellas están por ejemplo la proteína S100 y las proteínas de shock térmico (HSPs por sus siglas en inglés). Si bien es un mecanismo fisiológico que contribuye a las defensas del huésped, pueden también promover respuestas inflamatorias patológicas.

Estos pacientes pueden también presentar neutrofilia con la excesiva producción de traps o trampas extracelulares, con la consiguiente NETosis como se conoce en algunos eventos autoinmunes. Estas traps extracelulares han sido asociados a injuria pulmonar en casos de enfermedad por COVID-19 grave.

El síndrome de activación macrofágica (SAM), puede ser también otra consecuencia de la sobreproducción de citoquinas en esta infección, y conducir a un amplio espectro de manifestaciones clínicas como fiebre, aumento de ferritina y transaminasas, citopenias, coagulopatía, etc. La entidad probablemente más estudiada ha sido el síndrome inflamatorio multisistémico de niños y adolescentes (MIS-C por sus siglas en inglés). El mismo fue descrito en el Reino Unido en abril 2020, en niños previamente sanos. Este cuadro presenta similitudes clínicas con la enfermedad de Kawasaki, aunque la edad de los pacientes suele ser mayor y el compromiso cardíaco más frecuente. Con la extensión de la pandemia síndromes semejantes han sido descritos también en adultos.

Carlos Perandones

Doctor en Medicina. Universidad de Buenos Aires.

Fellow del American College of Physician (FACP).

Jefe de Reumatología FLENI

Jefe de Reumatología. Fundación Favaloro

Índice de trabajos publicados. Año 2021

ISSN 2545-6032 – Buenos Aires – Vol. 6 – Núm. 17 – Abril 2021

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO Y COVID-19

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

Manuel Serrano, Gerard Espinosa, Ricard Cervera, Antonio Serrano.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

- 7.** Estado actual en los conocimientos del síndrome antifosfolipídico

Adriana C. Testi.

UVEITIS

- 16.** Uveítis: una enfermedad con importancia reumatológica

Ignacio J. Gandino, Ramiro A. Gómez, Sebastián A. Muñoz.

ARTRITIS REUMATOIDEA

- 22.** Tratamientos biológicos y sintéticos dirigidos en artritis reumatoidea

Gustavo C. Casado.

ISSN 2545-6032 – Buenos Aires – Vol. 6 – Núm. 18 – Julio 2021

ENFERMEDADES QUE COMPROMETEN EL PULMÓN, ESPECIALMENTE ARTRITIS REUMATOIDEA Y ESCLEROSIS SISTÉMICA

- 33.** Hacia un enfoque integrado sobre los mecanismos responsables del desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con enfermedades reumáticas

Francisco Paulin, Ivette Buendía-Roldan, Jorge Geffner, Emilio Buschiazzo.

DERMATITIS ATÓPICA

- 40.** Dermatitis atópica

Carla Castro.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- 56.** Esclerosis múltiple. Hallazgos en resonancia magnética: nuevos conceptos

María P. Sarnagiotto, María C. Acuña.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y VACUNAS COVID-19

- 62.** Enfermedades autoinmunes y vacunación contra coronavirus COVID-19

Andrea P. Buschiazzo.

ISSN 2545-6032 – Buenos Aires – Vol. 6 – Núm. 19 – Octubre 2021

REUMATOLOGÍA Y ESCLEROSIS SISTÉMICA

- 65.** Frecuencia de cáncer en pacientes con esclerosis sistémica

María J. Molina, Brenda E. Varela, Alejandro Nitsche.

ENFERMEDAD DE BEHÇET

- 73.** Behçet ocular: avances en el diagnóstico y el manejo terapéutico

Milagros Heredia, María P. Aquino, Juliana Montoya, Luz M. De Zavalía, Ariel Schlaen.

INMUNOSUPRESORES: LO QUE HOY NECESITAMOS SABER. ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

- 86.** Micofenolato mofetil, desde la inmunidad celular a la terapia dirigida en enfermedades autoinmunes

Paula M. Corbalán, Ana L. Barbaglia.

VASCULITIS DE GRANDES VASOS

- 93.** Vasculitis de grandes vasos: hallazgos en imágenes

Thiago Vasconcelos, Montserrat Torrent, Verónica Rubio.

ISSN 2545-6032 – Buenos Aires – Vol. 6 – Núm. 20 – Diciembre 2021

NEUROMIELITIS ÓPTICA Y ENFERMEDAD POR ANTICUERPOS

- 97.** Compromiso de la médula espinal en neuromielitis óptica y en la enfermedad por anticuerpos anti-MOG

Jorge Correale.

ANGIOEDEMA HEREDITARIO Y EMBARAZO

- 105.** Angioedema hereditario y embarazo.

Revisión de la literatura

Ricardo Zwiener, Alejandra Menendez, Alejandro Berardi, Claudio Fantini, Darío Josviak, Mónica Marocco, Daniel Vazquez, Natalia Fili.

ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

- 111.** Mecanismos de acción de la hidroclicloroquina en enfermedades reumáticas: de los beneficios terapéuticos a la toxicidad

Sabrina Porta, Paula Alba Moreyra.

PULMÓN. COVID 19

- 117.** Pulmón, COVID 19 rol de las imágenes

Luis Fajre.

CORRESPONDENCIA

- 122.** Inmunidad y COVID

Carlos Perandones

ÍNDICE DE TRABAJOS PUBLICADOS

- 123.** Índice de trabajos año 2021

AUTOINMUNIDAD

Guía para Autores

NOTA

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

ALCANCES

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

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

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

AUTORES Y EDITORES

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

INFORMACIÓN REDUNDANTE O DUPLICADA

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

CONFLICTOS DE INTERÉS

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

PERMISOS PARA REPRODUCIR MATERIAL PREVIAMENTE PUBLICADO

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

TRABAJOS CONSIDERADOS PARA SU PUBLICACIÓN

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

Informes de investigación original

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

Artículos especiales

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

Informes de casos

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

Artículos de revisión

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

Carta al editor

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

Comunicaciones concisas

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

ESTRUCTURA Y CONTENIDO DE LA PRESENTACIÓN

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

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

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

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

2. Página titular

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

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

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

Los resúmenes estructurados estarán compuestos por los siguientes elementos:

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

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

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

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

ARTÍCULOS ORIGINALES: SECCIONES QUE DEBE CONTENER EL MANUSCRITO

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

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

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

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

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se deben numerar consecutivamente en el mismo orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto, identificándolas mediante llamadas con números arábigos entre paréntesis. No serán aceptadas aquellas que utilicen inserción de superíndices. El 50 % de las mismas deben corresponderse con los últimos 5 años.

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

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

Ejemplo 2 (libro):

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

Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

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

Ejemplo 4 (abstract):

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

Ejemplo 5 (cita de internet):

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

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

TABLAS O CUADROS

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

ILUSTRACIONES (FIGURAS)

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

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

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

PARTICIPACIÓN DE PACIENTES EN ESTUDIOS CLÍNICOS

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

ESTILO DE REDACCIÓN

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

LISTADO DE CONTROL

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

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

AUTOINMUNIDAD