

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 4 – Número 11 – Setiembre 2019

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

EDITORES DE ÁREA

Alberto Allievi
Carlos M. Boccia
Sergio M. Daniele
Oscar R. De Cristóforo
María Martha Katsicas
Gabriel Magariños
Alejandro Nitsche
Daniel Piñeiro
Ariel Schlaen
Elisa Vaiani

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

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

PSORIASIS

- 49.** Psoriasis cutánea: diagnóstico y tratamiento
María L. Bollea Garlatti, María L. Galimberti, Luis D. Mazzuocolo.

UVEITIS

- 56.** Uveitis asociada a artritis idiopática juvenil
Juliana Montoya, Milagros Heredia, Andrés Díaz Ricci,
María Soledad Ormaechea, Ariel Schlaen.

ARTERITIS DE TAKAYASU

- 65.** Arteritis de Takayasu en niños. Serie de casos
Cristina G. Battagliotti, Ernesto N. Bogado.

FIBROMIALGIA

- 69.** Fibromialgia y autoinmunidad
Gustavo G. Nasswetter.



Comité de Redacción

Directores

Alfredo Arturi

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

Juan José 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.

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Editores de Área

Inmunocardiología

Daniel Piñero – Editor

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

Secretaría de Redacción

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

Inmunodermatología

Gabriel Magariños – Editor

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

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti
Hospital Italiano de Buenos Aires.

Carolina Meaggia

Médica dermatóloga
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria
Becaria adjunta en Psoriasis
Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz

Geraldina Rodríguez Rivello

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

Giselle Eleonora Vázquez

Médica dermatóloga
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria

Inmunoadocrinología

Elisa Vaiani – Editora

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

Secretaría de Redacción

MARÍA V. FORCLAZ

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

Viviana C. Herzovich

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

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Alberto Allievi – Editor

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

Secretaría de Redacción

Alex Kostianovsky

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

Sebastián A. Muñoz

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

María M. Katsicas – Editora

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

Secretaría de Redacción

Ana Laura Tolín

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

Alejandra Lampugnani

Departamento de Inmunología.
Hospital Dr. Guillermo Rawson. San Juan.

Alejandro Nitsche – Editor

Jefe de Reumatología.
Hospital Alemán de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Cristina Amitrano

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

María Josefina Molina

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

Inmunoneumonología

Carlos M. Boccia – Editor

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

Secretaría de Redacción

Liliana Castro Zorrilla

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

Rubén Darío Paz

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

Inmunooftalmología

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.

Inmunooncología

Sergio M. Daniele – Editor

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

Oscar R. De Cristóforo – Editor

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

Secretaría de Redacción

Ana L. Carlini

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

Ezequiel Pérez

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

Javier Serer Ripoll

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

Comité Asesor Editorial

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

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

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

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. Médico de planta del Servicio de Infectología, Inmunología y Epidemiología del Hospital Alemán. Director Médico del Centro Médico Aprillus. Vocal titular de la Sociedad Argentina de Alergia e Inmunología.

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

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

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 Neumonología UBA y USAL

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

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

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

Comité Asesor Científico Local

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paula Girard Bosch. Médica Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

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

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

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

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

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

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

Victoria Mástire. Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

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.

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

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

Naturaleza: Revisión.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Psoriasis.

Recibido 19/07/2019

Aceptado 10/08/2019

Psoriasis cutánea: diagnóstico y tratamiento

Cutaneous psoriasis: diagnosis and treatment

María L. Bollea Garlatti, María L. Galimberti, Luis D. Mazzuocolo

Servicio de Dermatología,
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que también puede afectar las articulaciones y asociarse a comorbilidades. Se considera una enfermedad autoinmune sistémica. El diagnóstico de la psoriasis cutánea es clínico y la severidad se relaciona con la extensión de compromiso de la piel, entre otras características. La psoriasis en placa es la más frecuente. En casos de poca extensión puede controlarse con tratamientos tópicos, casos más extensos requieren de medicaciones sistémicas. Existen diferentes tratamientos sistémicos vía oral como ciclosporina, metotrexato, acitretin, apremilast y tratamientos biológicos como anti-TNFs, Anti IL-12/23, Anti IL-17 y Anti IL-23. En este artículo, resumimos la clínica y diagnóstico, junto con los distintos tratamientos para la psoriasis aprobados o próximos a aprobarse en Argentina.

Palabras claves: psoriasis, diagnóstico, tratamiento, tratamientos biológicos.

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that can affect joints. It is also associated with multiple comorbidities and is considered an autoimmune systemic disease. Diagnosis of cutaneous psoriasis is based on the physical examination and its severity is related to the extension of the skin involvement. Plaque psoriasis is the most frequent form of presentation. Localized disease can be managed with topical treatment but extensive disease requires systemic treatment. Oral systemic treatments include cyclosporine, methotrexate, acitretin, apremilast and biologic treatment include anti-TNFs, Anti IL-12/23, Anti IL-17 and Anti IL-23. In this review we discuss clinic presentation, diagnosis, severity and different treatments approved or next to be approved in Argentina for psoriasis.

Keywords: *Psoriasis, diagnosis, therapy, biologics.*

Conflicto de intereses:
Dra. María Luz Bollea Garlatti
No presenta.
Dra. María Laura Galimberti
Investigadora para
Eli Lilly, Novartis, Janssen.
Dr. Luis Daniel Mazzuocolo
Investigador para
Eli Lilly, Novartis, Janssen.

CORRESPONDENCIA:
Dra. María Luz Bollea Garlatti
Servicio de Dermatología,
Hospital Italiano de Buenos Aires,
Perón 4230, Buenos Aires, Argentina.
Mail: luzbollea@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica e inflamatoria cutánea, que además puede afectar las articulaciones y asociarse a múltiples comorbilidades que llevan a considerarla una enfermedad sistémica. Según una revisión sistemática realizada en 2017 la prevalencia varía entre 0,5-11,4 % en adultos y 0-1,4 % en niños. En Argentina, la prevalencia estimada en una población cautiva de afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires fue del 1.1 %. Afecta por igual a mujeres y hombres, con dos picos de edad de inicio, 30-39 años y 50-69 años. El 40 % de los pacientes con psoriasis o artritis psoriásica (AP) tienen antecedentes familiares de esta enfermedad y se han identificado múltiples genes de susceptibilidad, la mayoría relacionados con la regulación del sistema inmune (1-4).

La presentación clínica en hasta el 75 % de los casos, es la psoriasis en placas, que se caracteriza por la presencia de múltiples placas eritematosas, con escamas nacaradas en su superficie, bien delimitadas de la piel sana. Puede comprometer cualquier localización, sobre todo cuero cabelludo, codos, rodillas y pliegue interglúteo y es característico observar el fenómeno de Koebner (desarrollo de lesiones en sitios de trauma). La afectación de pliegues se denomina psoriasis inversa. El compromiso ungueal puede ser aislado o preceder al compromiso cutáneo. Las lesiones suelen ser asintomáticas o pueden presentar prurito o dolor, sobre todo en palmas y plantas con la presencia de fisuras. La extensión puede variar desde una enfermedad limitada hasta el compromiso de la mayor parte de la superficie corporal, conocida como psoriasis eritrodérmica, emergencia dermatológica debido al riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas y sepsis por pérdida de la función de la barrera cutánea. La psoriasis en gota o guttata es la aparición abrupta de lesiones menores a 1 cm de diámetro que suele asociarse a una infección previa, sobre todo faringitis estreptocócica. Es más frecuente en niños y jóvenes. La psoriasis pustulosa se caracteriza por la presencia de pústulas asépticas que confluyen sobre una base de piel eritematosa y con escamas. Puede ser localizada solo en palmas y plantas, en la parte distal de los dedos como en la acrodermatitis continua de Hallopeau, o generalizada. Existe una variante grave y aguda, conocida como psoriasis pustulosa generalizada de von Zumbusch asociada a síntomas sistémicos (5).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de psoriasis es clínico y se hace en la mayoría de los casos con el interrogatorio, antecedentes familiares y la presencia de las características clínicas descritas en localizaciones frecuentes. El raspado metódico de Brocq, es una técnica que consiste en raspar con el canto de un bisturí una lesión. Se observa la formación de pequeñas escamas blanquecinas en forma de virutas (signo de la vela estearina, similar a raspar una vela de cera), luego se desprende

en bloque una fina membrana epidérmica (membrana de Duncan-Buckley) que deja una superficie eritematosa con pequeños puntos hemorrágicos (signo de Auspitz), por los capilares dilatados ocupando las papilas dérmicas. La biopsia de piel para histopatología se realiza solo en casos con clínica atípica, modificados por el tratamiento o superpuestos con otras dermatosis.

Los hallazgos histológicos clásicos de la psoriasis en placa son: hiperplasia de la epidermis con presencia de hiperparaqueratosis con agranulosis, microabscesos de neutrófilos en el estrato córneo y epidérmico, acantosis regular, adelgazamiento del suprapapilar de la epidermis y capilares papilares dérmicos dilatados y tortuosos (6).

TRATAMIENTO

El tratamiento debe elegirse en función de la extensión y localización de la enfermedad, comorbilidades relevantes como la presencia concomitante de AP, impacto en la calidad de vida del paciente y sus preferencias, la eficacia y seguridad del fármaco, la respuesta individual del paciente (7).

Para estimar la severidad de la psoriasis y su impacto en la calidad de vida, se utiliza la clinimetría, a fin de obtener valores objetivos. Los instrumentos más conocidos son el Índice de la severidad del área de Psoriasis (PASI), la superficie corporal comprometida o *Body surface area* en porcentaje (BSA) y el índice de Calidad de Vida o Dermatology Life Quality Index Test (DLQI). El PASI combina la valoración de la severidad de lesiones en cuanto al eritema, escama e infiltración y el área afectada, en una sola cifra entre los valores de 0 (ninguna enfermedad) a 72 (enfermedad máxima). La respuesta PASI75 o PASI90 hace referencia a la mejoría por disminución de un 75 % o 90 % del puntaje PASI de inicio luego de un tratamiento instaurado. La respuesta al tratamiento se debe evaluar de acuerdo con la droga utilizada. Si bien es materia de debate, se considera respuesta satisfactoria menos de 3 % de BSA, una mejoría del 75 % del PASI inicial o mejoría en el DLQI (8-10).

Para la psoriasis cutánea existen numerosas terapias tópicas y sistémica, que pueden combinarse entre sí considerando sus efectos adversos y contraindicaciones. Si la enfermedad es limitada a menos del 5 % de BSA, los tópicos pueden ser suficientes. Si la gravedad es moderada (5-10 % de BSA) o severa (más del 10 %) se requieren tratamientos sistémicos y los tópicos pasan a ser coadyuvantes en áreas recalcitrantes o sintomáticas.

TRATAMIENTOS TÓPICOS

El uso de emolientes es fundamental para disminuir la xerosis, el prurito y la formación de escamas, en todas las etapas de la enfermedad. Los corticoides tópicos son la principal herramienta en el manejo de la psoriasis leve por su efecto

antiinflamatorio, antiproliferativo e inmunosupresor a través de la modificación de la transcripción de distintos genes. En dos metaanálisis sobre la eficacia de los tratamientos tópicos, los corticoides de alta potencia y su combinación con análogos de la vitamina D (calcipotriol y calcitriol) fueron las estrategias más efectivas. El uso aislado de análogos de vitamina D y retinoides tópicos (tazaroteno), que regulan la hiperproliferación epidérmica, así como de antralina, coaltar o ácido salicílico que ayudan a disminuir el grosor de las escamas, fueron menos efectivos. Otra alternativa no considerada en el mencionado metaanálisis son los inhibidores de calcineurina como el tacrolimus y pimecrolimus, que tienen particular utilidad en rostro y áreas intertriginosas, en donde la piel fina con mayor posibilidad de atrofia a largo plazo, limita el uso de corticoides. La eficacia de los tratamientos tópicos está limitada por la baja adherencia a corto y a largo plazo (11-13).

FOTOTERAPIA

La fototerapia se basa en el uso terapéutico de la radiación ultravioleta gracias a sus efectos antiproliferativos en el proceso de queratinización en epidermis y antiinflamatorio por apoptosis de linfocitos T. Existen diferentes modalidades de tratamiento, que suelen realizarse en consultorio con una frecuencia de 2-3 sesiones por semana. El uso de radiación ultravioleta B (UVB), con una longitud de onda de 290 a 320 nm fue reemplazado por UVB de banda angosta (311 nm), por ser más eficaz e inducir menos eritema en las zonas irradiadas. La fototerapia con radiación ultravioleta A (UVA), de 320 a 400 nm de longitud de onda, se conoce como "PUVA" ya que requiere el uso previo a la exposición de un psoraleno (8-metoxipsoraleno), droga fotosensibilizante, por vía oral o tópica (para aquellos pacientes con contraindicaciones por vía oral o para zonas localizadas). Una revisión Cochrane de 41 trabajos evidenció que con PUVA se alcanzó un PASI75 en 73 % (IC 95 % 56-88) de los pacientes, con UVB banda ancha fue similar, 73 % (IC 95 % 18-98), pero con resultados heterogéneos y gran variabilidad entre los estudios, con UVB de banda angosta en 62 % (IC 95 % 45-79) y con PUVA tópico en 47 % (IC 95 % 30-65). Si bien los UVA penetran más profundo en piel que UVB, recibir más de 350 sesiones de PUVA ha demostrado aumentar el riesgo de carcinoma espinocelular y basocelular a largo plazo y existen datos contradictorios con respecto al melanoma. Por ello, se prefiere el uso de UVB de banda angosta que no aumenta el riesgo de cáncer cutáneo y no requiere el uso de psoralenos. La fototerapia continúa vigente en la actualidad ya que es costo-efectiva, carece del efecto inmunosupresor sistémico, no aumenta el riesgo de infecciones y tiene mínimas contraindicaciones, como antecedentes de cáncer de piel y fotosensibilidad. Otra alternativa en fototerapia es el láser excimer que usa UVB de alta energía en una longitud de onda de 308 nm. Al tratar lesiones focales permite usar dosis más altas con respuestas más rápidas, al dejar piel sana sin irradiar (14-17).

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

Los tratamientos sistémicos se utilizan en casos de psoriasis moderada a severa, con compromiso de más del 10 % de BSA, o que comprometan la calidad de vida. Existen múltiples opciones: retinoides como el acitretin, metotrexato, ciclosporina, apremilast o agentes biológicos que modulan la respuesta inmune. En la literatura, existen múltiples guías y consensos sobre el tratamiento de pacientes con psoriasis (8,18,19).

Metotrexato

El metotrexato es un antimetabolito análogo del ácido fólico, que inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato-reductasa encargada de la reducción a ácido folínico activo. Usado en psoriasis y AP desde 1958 posee acción antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora. En las dosis bajas usadas en psoriasis predomina su acción antiinflamatoria por apoptosis de linfocitos activados e inhibición de la expresión de citoquinas al aumentar poliglutamatos y adenosina intracelular, potentes antiinflamatorios endógenos. A dosis altas inhibe la síntesis de nucleótidos de purinas del ADN y ARN. En estudios controlados en los que se comparan metotrexato con otras terapéuticas, a las 12 semanas la respuesta PASI75 varía según la dosis usada (25 % de los pacientes con hasta 15 mg/semana y 60 % con dosis entre 15 a 22,5 mg/semana), similar por vía oral o subcutánea. El estudio METOP evidenció que la respuesta es lenta y que, incluso hasta la semana 24 se puede esperar que el porcentaje de pacientes que logran una respuesta una respuesta PASI75 aumente. Si bien su eficacia es menor que ciclosporina, adalimumab e infliximab, tiene la ventaja de ser una droga segura si se consideran contraindicaciones y pautas de seguimiento, y de bajo costo. Puede combinarse con acitretin, ciclosporina, biológicos y fototerapia (20-25).

Retinoides

Los retinoides son derivados de la vitamina A, que modulan la proliferación y diferenciación epidérmica, también tienen un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio. El etretinato fue el primer retinoide utilizado, pero desde 1988 se usa su metabolito activo, acitretin, debido a su menor vida media. La eficacia de los retinoides depende de la dosis usada, siendo los efectos adversos una limitante de la misma. No tiene efecto en la AP. Su eficacia en distintos estudios fue muy variable. En un estudio clínico, con dosis de 50 mg/día, el 23 % alcanzó un PASI75 a las 8 semanas, mientras que en otro estudio a las 12 semanas, la media de mejoría del PASI en los pacientes fue del 75.8 %. Es particularmente útil en la psoriasis pustulosa generalizada, con respuestas rápidas en el 84 % de los pacientes, y en pacientes inmunodeprimidos como VIH/sida, ya que carece de efecto inmunosupresor. Suele asociarse a fototerapia, porque disminuye la dosis de radiación UV necesarias e incluso parece disminuir el riesgo de cáncer de piel. Su teratogenicidad contraindica el embarazo durante el uso de la droga y hasta 3 años lue-

go de suspendida, por esto no se recomienda en mujeres en edad fértil (24,26).

Ciclosporina

La ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina usado en sus inicios como inmunosupresor en pacientes trasplantados y desde 1979 en pacientes con psoriasis. La calcineurina es una enzima implicada en la vía de transducción del factor de transcripción “factor nuclear de linfocitos T activados”. Inhibe la primera fase de activación de los linfocitos T, con disminución de los niveles de múltiples interleucinas (IL) inflamatorias. Esta droga es altamente efectiva y su acción es rápida, por lo que es útil en el manejo de crisis. A dosis de 3 mg/kg/día el 50-70% alcanzan una respuesta PASI75 y el 30-50% PASI90 entre las 8-16 semanas, con mejoras observadas desde las 4 semanas. Al comparar la eficacia de la ciclosporina con la del metotrexato, un estudio no encontró diferencias significativas, mientras que otro mostró mayor eficacia de la ciclosporina (72% de los pacientes mostraron mejoría del PASI a las 12 semanas *versus* 58%, $p < 0.01$). Se utiliza en cursos cortos de 12 semanas o en terapia continua, manteniendo su eficacia hasta su suspensión. Dada la toxicidad de la ciclosporina (nefrototoxicidad, dislipidemias, hipertensión arterial, aumento de neoplasias) no se recomienda su uso sostenido más allá de 2 años. El uso simultáneo o previo con PUVA aumenta el riesgo de cáncer de piel. No está aprobada para AP, si bien algunos estudios mostraron eficacia moderada (24-28).

Apremilast

El AMP cíclico es un segundo mensajero que regula la respuesta inflamatoria y es degradado por un grupo de enzimas fosfodiesterasa. Los pacientes con psoriasis tienen, en queratinocitos, células inmunes y fibroblastos sinoviales, altos niveles de fosfodiesterasa-4 que llevan a niveles de AMP bajos con aumento de la síntesis de mediadores proinflamatorios y disminución de los antiinflamatorios. El apremilast es una molécula pequeña que se administra por vía oral, inhibidora de esta enzima, con eficacia moderada en psoriasis y AP. Actúa en un punto anterior en la cascada inflamatoria en comparación con los agentes biológicos y regula la síntesis de múltiples mediadores inflamatorios. Dos estudios fase III evidenciaron que el 33.1% y 28.8% obtuvieron una respuesta PASI75, respectivamente a la semana 16. Otro estudio evidenció que con dosis inferiores a la aprobada de 30 mg cada 12 horas, la eficacia disminuye. En el estudio LIBERATE, a las 16 semanas no hubo diferencia estadísticamente significativa en la respuesta clínica entre los que recibieron apremilast o etanercept (39.8% vs. 48.2%, $p=0.25$). Aunque la dosis se ajusta según la función renal, no requiere controles particulares de laboratorio. No produce inmunodepresión ni se ha asociado a aumento del riesgo de infecciones, por lo que podría ser útil en pacientes con múltiples comorbilidades infecciosas o inmunosuprimidos. Su gran desventaja es el alto costo, similar a tratamientos

biológicos, aunque, si bien faltan estudios comparativos, su eficacia es significativamente menor (29-33).

TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

Los tratamientos biológicos son una herramienta fundamental en el tratamiento de la psoriasis moderada y severa, con alta eficacia tanto a corto como a largo plazo.

A continuación, revisaremos las drogas biológicas aprobadas en la Argentina para el tratamiento de la psoriasis moderada-severa.

Anti TNF-alfa

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa por sus siglas en inglés) es sintetizado inicialmente por macrófagos, linfocitos T y B activados, células dendríticas, queratinocitos y fibroblastos, como una proteína precursora transmembrana. Esta proteína es clivada para liberar TNF-alfa soluble que se une a receptores transmembrana en células dianas e interviene en distintos procesos: activación de macrófagos y fagosomas, diferenciación de monocitos a macrófagos, reclutamiento de neutrófilos y macrófagos, formación de granulomas. Los niveles de TNF-alfa son altos en lesiones y suero de pacientes con psoriasis e incluso sus niveles se correlacionan con la severidad y respuesta al tratamiento de la enfermedad. Son efectivos tanto en psoriasis como en AP. Presentan el riesgo potencial de reactivar infecciones latentes como tuberculosis, entre otras, y, combinados con metotrexato, herpes zoster. El estudio PSOLAR mostró que los riesgos de infección con infliximab, adalimumab y etanercept fueron de 2.49, 1.97, 1.47 por cada 100 pacientes-años respectivamente, mientras que en quienes nunca recibieron biológicos ni metotrexato, o solo recibieron metotrexato esta tasa fue de 1.05 y 1.28, respectivamente (8,34-36).

Etanercept

Proteína recombinante humana por fusión de dos receptores solubles (p75) naturales del TNF-alfa y la fracción constante de una inmunoglobulina (Ig) IgG1 humana. Por su unión reversible y competitiva, evita la interacción del TNF-alfa libre circulante y unido a membrana con sus receptores específicos. En un estudio randomizado, con dosis de 50 mg dos veces por semana, subcutáneo, el 49% de los pacientes alcanzaron un PASI75 en 12 semanas y 59% a las 24 semanas. Otros estudios mostraron resultados similares y un perfil de seguridad adecuado con el uso a largo plazo. La formación de anticuerpos anti-etanercept es infrecuente y no se ha asociado con reducción de su eficacia. Está aprobado por la FDA para su uso en mayores de 4 años (8,37-39).

Infliximab

Anticuerpo monoclonal anti TNF-alfa quimérico (murino/humano), compuesto por la región constante de IgG1 humana

unida a las regiones variables de Ig antiTNF murina. Se une al TNF-alfa transmembrana y soluble y bloquea su interacción con células dianas. En un estudio multicéntrico, a la dosis de 5 mg/kg, endovenoso, 88 % de los pacientes alcanzaron un PASI75 a la semana 10 y en el estudio RESTORE 1 a las 12 semanas 78 % alcanzaron un PASI75 *versus* 42 % aquellos que estaban con metotrexato. El tratamiento continuo de mantenimiento *-versus* el intermitente- es más efectivo en sostener la respuesta alcanzada, aunque alrededor del 20 % puede perderla luego de 12 meses de tratamiento. A su vez, el tratamiento continuo disminuye el riesgo de reacciones serias a la infusión en comparación con administrar infliximab intermitente. Su inicio de acción es más rápido que otros biológicos: según una revisión sistemática el 25 % de los pacientes alcanzan una respuesta PASI75 a las 3.5 semanas con infliximab, 4.6-5.1 semanas con ustekinumab, 4.6 semanas con adalimumab y 6.6-9.5 semanas con etanercept. Por otro lado, la producción de anticuerpos antiinfluximab neutralizantes ocurre entre el 5 al 44 % de los pacientes y pueden disminuir la eficacia, por lo que muchos prescriben en simultáneo metotrexato para disminuir su formación (8,39-43).

Adalimumab

Anticuerpo monoclonal anti TNF-alfa humano IgG, que se une específicamente al TNF-alfa soluble y unido a la membrana. En un estudio, el 71 % de los pacientes con dosis de 40 mg cada dos semanas, subcutáneo, logró un PASI75 a las 16 semanas y solo el 5 % lo perdieron a la semana 52. Es más eficaz que el metotrexato y es útil en pacientes que no responden o perdieron la respuesta al etanercept. La formación de anticuerpos antiadalimumab ocurre entre el 6-50 % de los pacientes y puede disminuir su eficacia (8,39,44,45).

Certolizumab pegol

Anticuerpo monoclonal pegilado y humanizado formado por el fragmento Fab, con actividad anti TNF-alfa soluble y transmembrana. Si bien ya se utilizaba en AP, en 2018 se aprobó para tratamiento de psoriasis cutánea. Su principal beneficio es su uso en el embarazo ya que al carecer de la porción Fc de la IgG, tiene una transferencia mínima por placenta. En dos estudios randomizados, a la semana 16 el 76 % y 83 % de los pacientes a dosis de 400 mg subcutáneo cada dos semanas y el 67 % y 81 % a dosis de 200 mg obtuvieron una respuesta PASI75, que se mantuvo más allá de la semana 48. Comparado con etanercept, certolizumab es superior a dosis de 400 mg (53.3 % *vs.* 66.7 % respuesta PASI75 a la semana 12) (46,47).

Anti IL-12/23

La presencia de IL-12 y la IL-23, sintetizadas por células dendríticas y monocitos/macrófagos, mantienen la respuesta de linfocitos T *helpers* tipo 1 (LTh1) y tipo 17 (LTh17) respectivamente. Esto activa la cascada de inflamación de la psoriasis al inducir la síntesis de mediadores como

el TNF-alfa e IL-17. Cabe destacar que los LTh1 activados por la IL-12 podrían, al mismo tiempo, suprimir al eje IL-23/Th17/IL-17 y modular el daño tisular inducido por esta vía. Esto explicaría los diferentes resultados clínicos obtenidos al bloquear simultáneamente IL-12 e IL-23, en comparación con el bloqueo selectivo de IL-23 o IL-17 (36).

Ustekinumab

Anticuerpo monoclonal humano contra la subunidad p40, proteína presente en la IL-12 e IL-23, aprobado para psoriasis y AP, incluso en niños mayores de 12 años. En dos estudios randomizados con dosis subcutáneas de 45 mg o 90 mg de ustekinumab, el 67 y 66 % de los pacientes en uno y el 67 % y 76 % en el otro, alcanzaron un PASI75 a la semana 12, con respuesta sostenida más allá de la semana 40. Comparado con etanercept la respuesta PASI75 fue mayor y más rápida a las 12 semanas para ustekinumab (73.8 % a dosis de 90 mg *vs.* 67.5 % a dosis de 45 mg *vs.* 56.8 % con etanercept). Entre el 4-6 % de los pacientes pueden desarrollar anticuerpos, pero todavía se desconoce si esto tiene implicancias en su eficacia. No hay evidencia de que aumente el riesgo de infecciones o malignidad: en el estudio PSOLAR la tasa de riesgo de infecciones serias fue de 0.83 por cada 100 pacientes-años (4,34,39,48,49).

Anti IL-17

La IL-17A, secretada principalmente por LTh17 es una citoquina central en el desarrollo de la psoriasis ya que estimula a los queratinocitos para que ellos mismos produzcan otras IL que reclutan neutrófilos, células dendríticas y más LTh17. El factor TNF-alfa y la IL-22 son otras citoquinas claves secretadas por los LTh17. Los biológicos anti IL-17 se han asociado a un aumento del riesgo de infecciones micóticas por *Candida* (36,50).

Secukinumab

Anticuerpo monoclonal humano IgG1κ contra IL-17A. En dosis subcutáneas de 300 y 150 mg evidenció tasas de respuesta PASI75 significativamente superiores a etanercept a las 12 semanas (77.1 % y 67 % según dosis *versus* 44 %), con una respuesta más rápida y sostenida a la semana 52. Comparado a dosis de 300 mg con ustekinumab, secukinumab mostró superioridad con una respuesta PASI90 a la semana 16 de 79 % *vs.* 57.6 %, más rápida y sostenida a la semana 52 (4,51,52).

Ixekizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado IgG4κ contra IL-17A. Su eficacia a dosis de 80 mg cada 2 o 4 semanas fue comparada contra etanercept en los estudios UNCOVER-2 y UNCOVER-3. Las tasas de respuesta PASI75 fueron significativamente superiores y más rápidas a las 12 semanas para ixekizumab que para etanercept (89.7 %-77.5 % en distintas dosis *vs.* 41.6-53.4 %) (4,53).

NUEVOS BIOLÓGICOS PENDIENTES DE APROBACIÓN EN ARGENTINA: ANTI IL-17 Y ANTI IL-23

Como mencionamos más arriba, la IL-23, secretada por células dendríticas cobra relevancia en la expansión y supervivencia de los LTh17, LTh22 y otras células de la inmunidad innata, por lo que es necesaria para la liberación de IL-17 (36).

Brodalumab

Anticuerpo monoclonal humano Ig2 κ anti-IL-17RA que, a diferencia de otros anti IL-17, ejerce su efecto por bloqueo del receptor de la IL-17. Su eficacia se comparó en los estudios AMAGINE 2 y AMEGINE 3, en dosis de 210 mg y 140 mg con ustekinumab. En ambos estudios con dosis de 210 mg la respuesta PASI100 fue estadísticamente superior a ustekinumab a las 12 semanas, si bien en uno de ellos no hubo diferencia al considerar la respuesta PASI 75. La dosis de 140 mg no mostró mejor respuesta (4,54).

Guselkumab

Anticuerpo monoclonal humano Ig1 λ contra la subunidad p19 de la IL-23. En dos estudios, se lo comparó en dosis subcutánea de 100 mg con adalimumab. La respuesta PASI90 fue superior para guselkumab a la semana 16 (91.2 % vs. 73.1 % y 86.3 % vs. 68.5 %) y la misma continuó siendo superior en la semana 48 (4,55,56).

Tildrakizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 κ contra la subunidad p19 de la IL-23. Al comparar su eficacia en dosis subcutánea de 200 mg y 100 mg con etanercept, la respuesta PASI75 a la semana 12 fue estadísticamente mejor para tildrakizumab en dosis de 200 mg (66 % vs. 48 %), sin diferencias a dosis de 100 mg (4,57).

Risankizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra la subunidad p19 de la IL-23. El estudio NCT02054481 comparó su eficacia en dosis de 90 mg y 180 mg, contra ustekinumab. A las 12 semanas aproximadamente el doble de pacientes con risankizumab obtuvo una respuesta PASI90 en relación al ustekinumab (73-81 % según la dosis *versus* 41 %). Otros dos estudios compararon dosis de 150 mg de risankizumab con ustekinumab con resultados similares (4,58,59).

CONCLUSIONES

Afortunadamente, contamos con múltiples terapias sistémicas que han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de la psoriasis. Sin embargo, los costos elevados de estas terapéuticas siguen limitando su uso. Por otra parte, la ausencia de marcadores pronósticos y de tratamiento dificultan la elección a una intervención efectiva desde el inicio. Conocer el perfil genético de cada paciente y los mediadores involucrados en la inmunopatogénesis permitirá, en un futuro, la individualización de los tratamientos para así poder brindar el mejor tratamiento para cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Feb;31(2):205–12.
- Anselmi C, Galimberti M, De Luca D, Torre A, Vaglio G, Galimberti R. Psoriasis: prevalencia de comorbilidades cardiovasculares en la población del Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires. Estudio de corte 2010. *Dermatología Argentina*. 2012;18(3):239–44.
- O'Rielly DD, Jani M, Rahman P, Elder JT. The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2019 Jun;95:46–50.
- No DJ, Amin M, Bhutani T, Wu JJ. A systematic review of active comparator controlled clinical trials in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018 Aug;29(5):467–74.
- Merola JF, Li T, Li W-Q, Cho E, Qureshi AA. Prevalence of psoriasis phenotypes among men and women in the USA. *Clin Exp Dermatol*. 2016 Jul;41(5):486–9.
- Ferrelli C, Pinna AL, Pilloni L, Tomasini CF, Rongioletti F. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Apr;153(2):173–84.
- van de Kerkhof PCM, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, et al. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct;29(10):2002–10.
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May;58(5):826–50.
- Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, Boh EE, Buell M, Cooper KD, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb;76(2):290–8.
- van de Kerkhof PCM, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, et al. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct;29(10):2002–10.
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Apr;60(4):643–59.
- Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol*. 2013 May;168(5):954–67.
- Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;(3):CD005028.
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jan;62(1):114–35.

15. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 23;(10):CD009481.
16. Gerber W, Arheilger B, Ha TA, Hermann J, Ockenfels HM. Ultraviolet B 308-nm excimer laser treatment of psoriasis: a new phototherapeutic approach. *Br J Dermatol*. 2003 Dec;149(6):1250-8.
17. Stern RS, PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Apr;66(4):553-62.
18. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012 Jan;148(1):95-102.
19. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015 Dec;29(12):2277-94.
20. Rademaker M, Gupta M, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. The Australasian Psoriasis Collaboration view on methotrexate for psoriasis in the Australasian setting. *Australas J Dermatol*. 2017 Aug;58(3):166-70.
21. Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, Ribera M, Sánchez-Regaña M, et al. Guidelines on the Use of Methotrexate in Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2010 Sep;101(7):600-13.
22. Puig L. Methotrexate: new therapeutic approaches. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Jul;105(6):583-9.
23. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsman-Theis D, Ghoreschi K, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):528-37.
24. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep;61(3):451-85.
25. Heydendael VMR, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CAJM, Reitsma JB, Goldschmidt WFM, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2003 Aug 14;349(7):658-65.
26. Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y, et al. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. *J Dermatol*. 1999 Mar;26(3):141-9.
27. Markham T, Watson A, Rogers S. Adverse effects with long-term cyclosporin for severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2002 Mar;27(2):111-4.
28. Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant I-M. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008 Jan;158(1):116-21.
29. Papp K, Cather JC, Rosoph L, Sofen H, Langley RG, Matheson RT, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 25;380(9843):738-46.
30. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2017 Mar;77(4):459-72.
31. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RGB, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM 1]). *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jul;73(1):37-49.
32. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015 Dec;173(6):1387-99.
33. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE) [Internet]. Vol. 31, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017. p. 507-17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14015>
34. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015 Sep;151(9):961-9.
35. Koo S, Marty FM, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. *Infect Dis Clin North Am*. 2010 Jun;24(2):285-306.
36. Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015 Jan;33(1):13-23.
37. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006 Jan 7;367(9504):29-35.
38. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007 Jun;143(6):719-26.
39. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):261-73.
40. Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S, Pathirana D, Jacobs A, Werner RN, et al. Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. *J Invest Dermatol*. 2013 Aug;133(8):1963-70.
41. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):534-42.
42. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne J-P, Zheng H, van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol*. 2011 Nov;165(5):1109-17.
43. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJF, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol*. 2013 Jun;168(6):1325-34.
44. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):106-15.
45. Bissonnette R, Bolduc C, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, Maari C. Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Aug;63(2):228-34.
46. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol*. 2018 Aug;79(2):302-14.e6.
47. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Wegłowska J, Pigué V, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol*. 2018 Aug;79(2):266-76.e5.
48. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008 May 17;371(9625):1665-74.
49. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008 May 17;371(9625):1675-84.
50. Martin DA, Towne JE, Kricorian G, Klekotka P, Gudjonsson JE, Krueger JG, et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol*. 2013 Jan;133(1):17-26.
51. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):326-38.
52. Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Tying S, Vanactlocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan;76(1):60-9.e9.
53. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015 Aug 8;386(9993):541-51.
54. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Wegłowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1318-28.
55. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):405-17.
56. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and re-treatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):418-31.
57. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2017 Jul 15;390(10091):276-88.
58. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour J-P, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2017 Apr 20;376(16):1551-60.
59. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMA-1 and UltIMMA-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):650-61.

Naturaleza: Revisión.

Área: Inmunoftalmología.

Enfermedad autoinmune: Uveítis asociada a AIJ.

Recibido 19/08/2019

Aceptado 26/08/2019

Uveítis asociada a artritis idiopática juvenil

Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis

Juliana Montoya, Milagros Heredia, Andrés Díaz Ricci, María Soledad Ormaechea, Ariel Schlaen

Resumen

La artritis idiopática juvenil se refiere a un grupo heterogéneo de inflamaciones articulares que tienen comienzo generalmente antes de los 16 años y se asocian frecuentemente con uveítis crónica. Entre el 11.6% y el 30% de los pacientes con artritis idiopática juvenil presentan uveítis en el transcurso de la enfermedad. Los pacientes con artritis idiopática juvenil, cuando desarrollan uveítis, lo hacen aproximadamente en el 50% a los 3 meses y en el 90% de los casos a los 4 años del diagnóstico de artritis. Tiene un mal pronóstico visual en comparación con otras uveítis. A menudo toma un curso muy severo, y hasta un tercio de los niños sufren de discapacidad visual. Aproximadamente el 78-90% de los pacientes con uveítis asociada a artritis idiopática juvenil tienen una manifestación oligoarticular (≤ 4 articulaciones) y el 90% de estos pacientes son positivos para anticuerpos antinucleares. El riesgo de uveítis es más alto en niñas con AIJ de inicio temprano. En la mayoría de los subgrupos de artritis idiopática juvenil se presenta de forma asintomática o insidiosa, y por lo general, el motivo de consulta es la disminución de la agudeza visual. La proporción de pacientes que presentan complicaciones en su presentación inicial es de 20 a 45%. Es importante lograr la inactividad de la enfermedad, prevenir recurrencias y la enfermedad crónica. Debe existir una adecuada comunicación entre los reumatólogos y oftalmólogos para lograr un manejo óptimo de esta dolencia. Los corticosteroides tópicos y sistémicos, si bien son la primera línea de tratamiento, deben ser evitados en la terapia a largo plazo de la uveítis asociada a AIJ y no debe haber un retraso en el inicio de los inmunosupresores, o del tratamiento con agentes biológicos cuando sea requerido.

Palabras claves: Artritis idiopática juvenil, uveítis, inmunosupresión, agentes biológicos.

Abstract

Juvenile idiopathic arthritis refers to a heterogeneous group of arthritis which begin usually before 16 years of age, and they are frequently associated with the manifestation of chronic uveitis. From 11.6% to 30% of the patients with juvenile idiopathic arthritis develop uveitis during the course of the disease. Patients with juvenile idiopathic arthritis, if they develop uveitis, it will occur in 50% of the cases within the first 3 months and in 90% of the cases within four years after the disease presentation. In comparison with other uveitis types, juvenile idiopathic arthritis associated uveitis has a poorer prognosis. Usually has a severe course, and up to one third of the children suffer from visual disability. About 78-90% of the patients with juvenile idiopathic arthritis associated uveitis have an oligoarticular manifestation (≤ 4 joints) and 90% of these patients have positive results for antinuclear antibodies. The risk of uveitis occurrence is higher in girls with juvenile idiopathic arthritis with earlier presentation. In most of the subtypes of juvenile idiopathic arthritis, uveitis is asymptomatic or insidious, and with frequency the major complaint is visual impairment. The proportion of patients who present complications at the initial visit is 20 to 45%. It is important to achieve disease inactivity, and to prevent relapses and chronic disease. A suitable communication between the rheumatologists and the ophthalmologist must be kept in order to achieve an optimal management of the ailment. Topical and systemic corticosteroids, although they represent the first line treatment, should be avoided in the long-term therapy and there must be no delay in the initiation of immunosuppressive agents, or biologic treatment when required.

Key words: Juvenile idiopathic arthritis, uveitis, immunosuppression, biologic drugs.

Servicio de Oftalmología,
Hospital Universitario Austral.
Pilar Centro. Prov. Buenos Aires.
Argentina.

Dra. Juliana Montoya
juliana2094@gmail.com

Dra. Milagros Heredia
milheredia@hotmail.com

Dr. Andrés Díaz Ricci
ADIAZRIC@cas.austral.edu.ar

Dra. María Soledad Ormaechea
mariaoledadormaechea1987@gmail.com

Dr. Ariel Schlaen
ariel.schlaen@gmail.com

Ninguno de los autores posee algún conflicto de interés, financieros de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a esa circunstancia.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Ariel Schlaen.
Arenales 981 2 ° Piso.
C1061AAE Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Tel: 54 11 4328 4441.
E-mail: ariel.schlaen@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) se refiere a un grupo heterogéneo de inflamaciones articulares que tienen comienzo generalmente antes de los 16 años y se asocian frecuentemente con uveítis crónica.

Es el trastorno sistémico crónico asociado con uveítis más frecuente en la infancia (1,2). Los pacientes con AIJ, cuando desarrollan uveítis, lo hacen aproximadamente en el 50% a los 3 meses y en el 90% de los casos a los 4 años del diagnóstico de artritis. Solo en 2 a 7% de los casos la uveítis precede a la aparición de artritis (1,3). Tiene un mal pronóstico visual en comparación con otras uveítis. A menudo toma un curso muy severo, y hasta un tercio de los niños sufren de discapacidad visual (4). La patogenia de AIJ asociada a uveítis todavía no es bien conocida. Es más frecuente en niñas y pacientes con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos.

El riesgo de uveítis no es el mismo para todos los niños con AIJ. En estudios anteriores, la gran mayoría de los pacientes con uveítis sufrían de oligoartritis (5). El sistema de la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR, por sus siglas en inglés) clasificó la AIJ en 7 subtipos que presentan diferentes frecuencias y tipos de uveítis (6). Aproximadamente el 78-90% de los pacientes con uveítis asociada a AIJ tienen una manifestación oligoarticular (≤ 4 articulaciones) y el 90% de estos pacientes son positivos para anticuerpos antinucleares (ANA). Entre el 7 y el 14% de los pacientes tienen manifestaciones poliarticulares (≥ 5 articulaciones) y entre el 2 y el 6% tienen manifestaciones sistémicas (síntomas sistémicos y compromiso articular). Sin embargo, se han encontrado variaciones de acuerdo a la localización geográfica (4,6,7).

El riesgo de uveítis es más alto en niños con AIJ de inicio temprano. Heiligenhaus y col encontraron que la edad promedio de aparición de artritis es a los 7 años de edad en pacientes con AIJ sin uveítis y a los 3.8 años de edad en pacientes que tenían uveítis (8). El diagnóstico puede pasarse por alto debido a que algunos pacientes pediátricos no pueden manifestarlo verbalmente, o debido al curso crónico de la enfermedad donde síntomas como ojo rojo, dolor ocular o sensibilidad a la luz, van a estar ausentes. Como resultado, se pueden observar complicaciones graves que pueden tener un pobre pronóstico visual, como queratopatía en banda, catarata, glaucoma o hipotonía al momento de la consulta. Por lo tanto, es imperativo que todos los pacientes diagnosticados con AIJ se sometan a un examen oftalmológico y un examen de detección regular según el tipo de enfermedad. El tratamiento oportuno y la elección del mismo deberá adaptarse a cada caso individual. El uso de corticosteroides locales y sistémicos sigue siendo la primera línea de tratamiento. Sin embargo, actualmente se observa la necesidad de instaurar más rápidamente el uso de inmunosupresores o terapia biológica con el objetivo de preservar la mayor visión posible y

prevenir complicaciones, logrando una remisión duradera sin medicamentos (9).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AIJ se divide en diferentes categorías según el curso de la enfermedad durante los primeros 6 meses. La enfermedad muestra una gran variedad de manifestaciones de artritis y del compromiso sistémico de diferentes órganos (ver tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de subtipos de la artritis idiopática juvenil de la Liga Internacional de Asociaciones para Reumatología (10)

Subtipo de artritis Frecuencia de presentación de la uveítis	Manifestaciones clínicas asociadas
De inicio sistémico o enfermedad de Still Uveítis: Muy raro	Artritis con fiebre, o, antecedido por al menos 2 semanas de fiebre diaria; asociado a uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ☒ Rash eritematoso, evanescente color salmón típico (región axilar, inguinal). ☒ Linfadenopatía generalizada. ☒ Hepatomegalia o Esplenomegalia. ☒ Serositis.
De inicio Oligoarticular - Poliarticular: Uveítis: 20%	Artritis en 1-4 articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad. <ul style="list-style-type: none"> ☒ Oligoartritis Persistente: Sin articulaciones adicionales afectadas. ☒ Oligoartritis Extensa: si 5 o más articulaciones son afectadas después de 6 meses de enfermedad.
De inicio poliarticular Uveítis: 5%	5 o más articulaciones afectadas en los primeros 6 meses de la enfermedad. <ul style="list-style-type: none"> ☒ Con factor reumatoideo positivo o negativo en 2 ocasiones, con 3 meses de diferencia en tomas de muestras, durante los primeros 6 meses de la enfermedad.
Artritis psoriásica:	Artritis asociada al menos por 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ☒ Dactilitis ☒ Pitting ungueal u onicólisis ☒ Psoriasis en familiar de primer grado.
Artritis relacionada a entesitis:	<ul style="list-style-type: none"> ☒ Artritis + entesitis ☒ Artritis o entesitis mas 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dolor lumbosacro ✓ HLA B27 positivo. ✓ Artritis en varones mayores de 6 años. ✓ Historia de espondilitis anquilosante, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reactiva (Reiter). ✓ Uveítis anterior en familiar de primer grado.
Artritis Indiferenciada:	<ul style="list-style-type: none"> ☒ Artritis que no cumplen los criterios de ninguna de las otras categorías o que cumplen los criterios de más de una categoría

Existen diferentes tipos de AIJ, los cuales pueden clasificarse teniendo en cuenta el número de articulaciones afectadas. Algunas formas específicas de AIJ tienen mayor asociación con el desarrollo de uveítis.

Puede observarse rash, fiebre recurrente, y linfadenopatías. Las articulaciones involucradas generalmente presentan edema, eritema y mayor sensibilidad. El compromiso de tipo oligoarticular es la forma más común, observán-

dose en niñas menores de 6 años de edad, usualmente acompañado de anticuerpos antinucleares y uveítis. El subtipo poliarticular seronegativo también es más específico en la infancia mientras que el subtipo poliarticular seropositivo es de predominio en adultos y solo un 10 % se encuentra en población pediátrica (2). En la infancia también se presenta entesitis generalmente asociada con artritis asimétrica de las extremidades inferiores, con positividad al antígeno B27 de leucocitos humanos y uveítis, pero comúnmente sin afectación del esqueleto axial. La artritis psoriásica juvenil se caracteriza por una erupción psoriásica, acompañada de artritis, picaduras de uñas y dactilitis (2,10). Frecuentemente la uveítis es asintomática y se la reconoce una vez que el paciente es derivado al especialista en oftalmología.

MANIFESTACIONES OCULARES

La inflamación intraocular se presenta típicamente como una uveítis anterior crónica bilateral (70-80 %) no granulomatosa, con precipitados queráticos finos y medianos, aunque también se ha reportado compromiso intermedio, posterior y panuveítis. Usualmente se observan células y flare en cámara anterior. En algunos casos recurrentes severos -que ocurren en artritis relacionada a entesitis- puede desarrollarse hipopion o formación de fibrina (1). En la mayoría de los subgrupos de AIJ se presenta de forma asintomática o insidiosa, y por lo general, el motivo de consulta es la disminución de la agudeza visual. Pacientes que presenten la forma oligoarticular, y con resultado positivo para ANA, tienen mayor riesgo de uveítis; a diferencia de lo que ocurre para las formas sistémicas, de tipo psoriásica y aquellas con factor reumatoideo (FR) positivo (1,7). Mientras que las actividades de la artritis y la uveítis pueden ocasionalmente tener un curso paralelo, la inflamación en el ojo es más a menudo independiente de la actividad de la artritis. La uveítis puede persistir en la adultez aunque la artritis desaparezca (11,12).

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

La artritis idiopática juvenil es una enfermedad autoinmune de origen multifactorial que se presenta en individuos genéticamente predispuestos, expuestos a factores ambientales (13). Tanto los mecanismos patogénicos de la AIJ como de la uveítis asociada a AIJ son aún desconocidos. Lo que sí se sabe, es que entre el 11.6 % y el 30 % de los pacientes con AIJ presentan uveítis en el transcurso de la enfermedad, lo que sugiere que la artritis y la uveítis podrían responder a mecanismos patogénicos diferentes (13). Los casos familiares son raros (14), sugiriendo que la genética de la patogénesis es más compleja que los patrones de herencia monogénicos o Mendelianos. Particularmente, ciertos genes del sistema HLA (antígeno leucocitario humano) se han asociado con un mayor riesgo de padecer la uveítis (15).

La presencia de los alelos HLA DRB1*11 y DRB1*13 (16,17,18) se asocia al desarrollo de uveítis anterior crónica en niños con la forma oligoarticular de AIJ. La presencia del alelo HLA B27 con uveítis anterior aguda, se halla en niños con la forma de AIJ asociada a entesitis. Se han identificado factores externos asociados a la presencia AIJ en niños, pero no se ha observado esta asociación con la presencia de uveítis en estos pacientes (18).

En base a modelos animales de inflamación ocular, se piensa que hay una respuesta inmunológica contra auto antígenos intraoculares, tales como el antígeno retinal S, la proteína de unión al retinol 3 y proteínas relacionadas con la tirosinasa (15). Diversos estudios en humanos y en animales, sugieren un rol protagónico de los linfocitos Th1 y Th17 en orquestar la inflamación ocular en las uveítis no infecciosas (18). No obstante, en estudios histopatológicos de iridectomías realizadas en trabeculectomías de pacientes con uveítis asociada a AIJ, se observó un infiltrado a predominio de células plasmáticas. Este hallazgo se correlacionó con la detección de anticuerpos antinúcleo en sangre en los pacientes en los cuales este patrón celular fue observado (19).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico temprano de uveítis asociada a AIJ es de vital importancia ya que la prevalencia de complicaciones en casos de diagnóstico tardío es frecuente, con riesgo de pérdida visual, ambliopía, y el impacto que esto genera en el desarrollo de los pacientes y su entorno. Esto implica un desafío, ya que la mayoría de estos cuadros se presentan de forma asintomática en niños pequeños, algunos de ellos preverbales, lo cual genera diagnósticos tardíos de la enfermedad, con complicaciones ya instaladas. Es importante realizar una evaluación oftalmológica completa en todo niño con sospecha de AIJ, y de ser confirmado el diagnóstico de esta enfermedad, el primer examen oftalmológico debe realizarse dentro de las primeras seis semanas de realizado el mismo. El control para la detección de uveítis debe realizarse periódicamente en niños y adolescentes con diagnóstico de AIJ. Según los lineamientos del colegio americano de reumatología para el control, monitoreo y tratamiento de uveítis asociada a AIJ publicados en el corriente año, dicho intervalo de tiempo dependerá del riesgo de cada paciente de presentar uveítis (20).

En los pacientes con alto riesgo, deberá realizarse cada 3 meses. En este subgrupo se incluyen aquellos pacientes con artritis oligoarticular, poliarticular (FR negativo), artritis psoriásica y artritis indiferenciada que presenten ANA, que hayan tenido menos de 7 años de edad al momento del diagnóstico de la enfermedad y que la misma tenga una evolución de 4 años o menor.

En pacientes con bajo o moderado riesgo, deberá realizarse cada 6-12 meses. En este subgrupo se incluyen aquellos

pacientes con las formas sistémica, poliarticular (FR positivo) y la asociada a entesitis HLA B27 positivo, que no presenten ANA, que hayan tenido 7 años de edad o más al momento del diagnóstico de la enfermedad, y que la misma tenga una evolución de 4 años o más (20).

Los controles oftalmológicos periódicos deben incluir la evaluación de la agudeza visual con pruebas acordes a la edad del paciente, la toma de la presión intraocular, la evaluación del segmento anterior y posterior en la lámpara de hendidura y la realización del fondo de ojo.

El diagnóstico de uveítis anterior se realiza por la presencia de inflamación en el segmento anterior, que incluye el hallazgo de células y flare en la cámara anterior (CA), y de células en el vítreo anterior (15).

La tomografía de coherencia óptica puede ser utilizada para el diagnóstico y seguimiento de las complicaciones oftalmológicas asociadas a AIJ, como el edema macular y la formación de membranas epirretinales (21). La ecografía ocular se reserva para casos en los cuales no sea posible evaluar el fondo de ojo por queratopatía en banda, catarata o sinequias posteriores.

En lo referido a estudios de laboratorio, es conocida la asociación entre la presencia de HLA B27 en pacientes con entesitis y uveítis anterior aguda y la presencia de ANAs en pacientes con uveítis anterior crónica y la forma oligoarticular de la enfermedad. Otro anticuerpo que hay que pesquisar es el factor reumatoideo, que puede estar presente en la forma poliarticular de la AIJ.

También se deberá incluir reactantes de fase aguda, que suelen estar aumentados al inicio de la enfermedad, principalmente la velocidad de eritrosedimentación y en menor medida, proteína C reactiva (18).

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Entre el 11.6 % y el 30 % de los pacientes con AIJ tendrán uveítis en el transcurso de su enfermedad (15).

En los pacientes con la forma oligoarticular, poliarticular FR negativo y asociada a artritis psoriásica, será una uveítis anterior, crónica, asintomática, bilateral y asimétrica. En cambio, en varones con entesitis, HLA B27 positivos, será un cuadro unilateral, agudo, acompañado de dolor y fotofobia (22).

Es por esto que el principal diagnóstico diferencial, debemos realizarlo con otros tipos de uveítis, infecciosos o no infecciosos.

La pars planitis se presenta en niños y adolescentes. Además de observarse vitreitis, bolas de nieve y bancos de nieve, también puede acompañarse de uveítis anterior.

La sarcoidosis cuando se presenta en niños, lo hace con una tríada clínica que incluye uveítis, artritis y *rash* cutáneo. El compromiso oftalmológico se manifiesta como una uveítis anterior, granulomatosa y bilateral. También puede presentarse en forma de pars planitis o de coroiditis multifocal, distinta de las uveítis asociadas a AIJ.

El Síndrome de nefritis tubulointerstitial con uveítis (TINU) se presenta como una uveítis anterior, aguda, bilateral, no granulomatosa, en un niño o adolescente con síntomas generales asociados como fiebre, astenia, dolor abdominal o en flancos y nefritis intersticial aguda con disfunción renal.

La toxoplasmosis también puede presentarse con compromiso del segmento anterior en forma de una uveítis anterior granulomatosa unilateral, aunque es invariable la presencia de focos de coriorretinitis y vitreitis en el segmento posterior (23).

COMPLICACIONES

La proporción de pacientes que presentan complicaciones en su presentación inicial es de 20 a 45 %. La inflamación intraocular activa es el principal factor con incremento en cuatro a cinco veces el riesgo de complicaciones (1). Las más frecuentes incluyen queratopatía en banda, sinequias, cataratas, glaucoma y también edema macular (24).

La inflamación en el vítreo puede provocar una opacificación densa y membranas de tracción hacia la retina y el cuerpo ciliar. Sin embargo, las tasas de complicaciones difieren en diferentes publicaciones, 19–81 % para formación de cataratas, 12–70 % para queratopatía en banda, 8–42 % para glaucoma, 8–75 % para sinequias posteriores, 5–19 % para hipotonía ocular y ptosis bulbi, y 4–41 % para edema macular cistoide (1,24). Si bien la ambliopía contribuye a obtener resultados visuales deteriorados, en una revisión sistemática para determinar evidencia concerniente al uso de medidas de resultados en esta dolencia, se determinó que no es útil para la medición de actividad o severidad de la uveítis, porque su incidencia depende de la edad del paciente (1). En un estudio de 115 pacientes con uveítis anterior crónica, que incluyó un 38 % de pacientes con uveítis asociada a AIJ, se observó que la inflamación intraocular con precipitados queráticos, uveítis intermedia y papilitis predijeron la ocurrencia de nuevas complicaciones (25).

TRATAMIENTO

El tratamiento debe estar orientado a controlar la inflamación de forma oportuna. La inflamación crónica de las articulaciones limita notablemente la capacidad funcional. Otras alteraciones que ocurren en pacientes no tratados incluyen el retraso del crecimiento, la pérdida visual en uveítis, y el síndrome de activación de macrófagos (2). Este último puede incluso amenazar la vida del paciente. Por lo tanto,

el tratamiento de AIJ debe ser rápido y efectivo. No se debe subestimar la importancia de las medidas de apoyo, como una nutrición adecuada, suplementos de calcio y vitamina D.

A nivel ocular, el tratamiento se determina de acuerdo a la ubicación de la uveítis, las complicaciones y la enfermedad sistémica asociada. En la fase aguda, es importante lograr la inactividad de la enfermedad. El siguiente paso es prevenir recurrencias y la enfermedad crónica. Debe existir una adecuada comunicación entre los reumatólogos y oftalmólogos con respecto a cambios en la actividad de la enfermedad, cambios en el tratamiento, y su seguimiento. La quiescencia de la actividad inflamatoria en la cámara anterior debe ser una prioridad. La presencia de edema macular, papilitis, hipotonía ocular y rubeosis iridis requieren tratamiento inmunosupresor sistémico inmediato en la uveítis activa (9). El uso de AINES ha sido de forma sistémica principalmente en niños menores de 12 años. Estos medicamentos disminuyen el dolor por efecto analgésico a dosis bajas, pero tienen un efecto antiinflamatorio a dosis más altas. Sin embargo no es eficiente como único tratamiento, ni presenta mayores beneficios en la uveítis asociada a AIJ (9,26). El uso de corticosteroides, aunque tienen la mayor potencia antiinflamatoria, está limitado por la variedad de efectos secundarios, y a nivel sistémico no previene la destrucción articular, por lo que cada vez más el uso de inmunosupresores se instaure más rápidamente. Además, de acuerdo al estudio realizado por el grupo SITE, los pacientes con uveítis asociada a AIJ que recibieron inmunosupresores redujeron el riesgo de pérdida moderada de visión en aproximadamente un 60 % (27). Actualmente se considera que la inflamación ocular debe estar controlada mediante el uso de inmunosupresores durante al menos dos años, sin la necesidad de tratamiento concomitante con corticosteroides, para considerar la suspensión de esta medicación (2,9).

CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides tópicos son la primera elección en el tratamiento de la uveítis activa en AIJ (9). Sin embargo su uso prolongado al igual que la administración sistémica puede generar complicaciones, especialmente cuando se aplica de forma bilateral y en pacientes pediátricos. Incluso hay algunos reportes de casos de niños tratados con dosis frecuentes por períodos de tiempo prolongado que desarrollaron síndrome de Cushing (28).

La frecuencia de aplicación debe ajustarse al número de células en la cámara anterior y la potencia del medicamento (29). El curso de la inflamación determina si es necesaria una dosis de mantenimiento. El riesgo de desarrollo de cataratas y otras complicaciones con el tratamiento tópico se incrementa significativamente con más de 2 aplicaciones diarias (30,31). Debido al alto riesgo de complicaciones como catarata o hipertensión ocular, el uso de inyecciones perioculares o intravítreas de corticoides de larga duración solo se consideran como un último recurso de tratamien-

to, o como una medida temporaria en la que la presencia de edema macular no se haya optimizado con tto sistémico (22). Además, los bebés y niños pequeños deben recibir las inyecciones bajo anestesia general, lo cual adiciona el riesgo propio del procedimiento (31).

El uso de corticosteroides sistémico se debe considerar en el caso de uveítis severa (vitritis marcada, edema macular) (26). Sin embargo, se debe ser cauto con su uso por las complicaciones que puede generar: retraso del crecimiento, aumento de peso, pancreatitis, diabetes mellitus, hipertensión, cataratas e hipertensión ocular (32). En los niños, la prednisona oral se administra en una dosis inicial de 1-2mg/kg de peso corporal, que luego se reduce en las siguientes 4 semanas a una dosis inferior a 0,15 mg/Kg de prednisona o su equivalente (26). Pulsos intravenosos con metilprednisolona (20-30 mg /kg, máximo de 500-1000 mg durante 3 días) podrían lograr una mejoría más rápida en aquellos casos de inflamación severa, reduciendo los efectos secundarios sistémicos (29). Los corticosteroides tópicos y sistémicos deben ser evitados en el tratamiento a largo plazo de la uveítis asociada a AIJ y no debe haber un retraso en el inicio de los inmunosupresores, o del tratamiento con agentes biológicos cuando sea requerido (22).

CICLOPLÉJICOS / MIDRIÁTICOS

Cumplen la función de romper o prevenir las adherencias irido-cristalinianas (sinequias posteriores). En aquellos cuadros con uveítis agudas, con dolor y fotofobia, sirven como analgésicos ya que al paralizar el musculo ciliar alivian el dolor provocado por el espasmo de este último. En los cuadros leves, se pueden utilizar ciclopléjicos/midriáticos de acción corta (ejemplo: tropicamida, ciclopentolato). Solo en los cuadros severos se recomiendan aquellos de larga duración (ejemplo: atropina) (29).

INMUNOSUPRESORES

Actualmente se recomienda la inmunosupresión sistémica, luego de 3 meses de tratamiento con corticosteroides y persistencia de actividad inflamatoria, o si la inflamación se reactiva durante la reducción de la dosis de corticosteroides (9). La uveítis en la infancia debe tratarse con medicamentos con efecto comprobado contra la enfermedad y para los cuales la tolerancia a largo plazo y los efectos secundarios han sido bien establecidos.

Metotrexato (MTX)

Antagonista del ácido fólico que inhibe la replicación del ADN y la transcripción del ARN en los linfocitos B y T (31,33), se considera adecuado como tratamiento de primera línea (9,26). Su eficacia puede aumentar con la aplicación parenteral del medicamento. La dosis del MTX 10-15 mg /m² por vía oral o subcutáneo por semana se considera efectiva (34). Se debe adicionar ácido fólico para reducir los efectos ad-

versos, incluida la supresión de la médula ósea, náuseas, y ulceraciones orales (35). Si la terapia sistémica con metotrexato por 3-4 meses no logra que la uveítis esté inactiva, o se reactiva, o aparecen nuevas complicaciones, se debe considerar adicionar terapia biológica (26,34).

Azatioprina

Se usa infrecuentemente para el tratamiento de la uveítis asociada a AIJ. Solo algunos estudios describen el uso de azatioprina en el tratamiento de esta enfermedad, y por lo tanto, su indicación se reduce a aquellos casos donde hay intolerancia, o cuando no hay respuesta al metotrexato (9).

Ciclosporina A (CsA)

Es un inhibidor de la calcineurina, su mecanismo es bloquear la actividad de la calcineurina, enzima que promueve la expresión génica de algunas citoquinas. Según datos publicados recientemente, la monoterapia con CsA tiene una eficacia limitada en la uveítis por AIJ y, por lo tanto, no debe emplearse como inmunosupresor de primera línea (36).

Micofenolato mofetilo (MMF)

Inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa, que es una enzima crítica para la vía de novo de la síntesis de purina. Su indicación en AIJ aún no es claro. En una pequeña serie de pacientes con AIJ, el beneficio de MMF fue mínimo en algunos niños y satisfactorio en otros (31,37). Puede ser útil en el tratamiento de la uveítis no infecciosa pediátrica, aunque menos en uveítis por AIJ ya que no es tan eficaz para la artritis en comparación con otros agentes (31). Aunque la ciclofosfamida y el clorambucilo parecen ser muy efectivos, rara vez se usan debido a sus efectos secundarios potencialmente graves (29). En caso de ineficacia o intolerancia al tratamiento inmunosupresor convencional, se recomienda agregar o cambiar a tratamiento biológico.

TERAPIA BIOLÓGICA

En las enfermedades reumatológicas al igual que en la AIJ existe una estimulación tisular de los macrófagos, liberando citoquinas proinflamatorias con una respuesta alterada de las células T. Entre estas citocinas, especialmente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la interleucina-1 (IL-1) y la interleucina-6 (IL-6) son responsables del proceso inflamatorio creado. Las opciones terapéuticas dentro de la clase de productos biológicos incluyen agentes anti-TNF-alfa, agentes anti-IL y agentes anti linfocitos B y T. Actualmente se considera el uso de tratamiento biológico si la inflamación no puede reducirse, si hay una recurrencia de uveítis durante la terapia combinada de corticoesteroides con al menos uno de los inmunosupresores clásicos, o si hay efectos secundarios relacionados con el medicamento (9,31).

Inhibidores de la TNF α

Los agentes más usados son el adalimumab (Humira®) y el infliximab (Remicade®). Si bien el etanercept (Enbrel®) se

usa en la artritis idiopática juvenil, su eficacia en el control de la uveítis es pobre. El golimumab (Simponi®) muestra datos prometedores, aunque limitados, en el control de la inflamación ocular asociada a AIJ.

Adalimumab (Humira AC®)

Es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une a ambas formas de TNF α . En los niños de 4 a 12 años, la dosis habitual es de 24mg/m² hasta un máximo de 40 mg por dosis cada 7 a 15 días en administración subcutánea (9,31). Adalimumab es un medicamento efectivo y seguro como primera o segunda línea de tratamiento de la AIJ (38). El ensayo clínico aleatorizado SYCAMORE ha mostrado que la combinación de adalimumab con metotrexato reduce el riesgo de falla de tratamiento en los pacientes con uveítis anterior asociada a AIJ en un 75%, en comparación con metotrexato más placebo (39). Por este último estudio, adalimumab hoy posee el nivel de evidencia más fuerte de eficacia para el tratamiento de la uveítis asociada a AIJ cuando se adiciona a metotrexato. Con respecto a otros agentes biológicos ha mostrado superioridad, en efectividad y alta tasa de remisión (34,40).

Etanercept (Enbrel®)

Es una proteína de fusión compuesta por el receptor soluble tipo 2 del TNF α (p75) y la fracción Fc de la inmunoglobulina humana 1 (IgG1), la cual se une con el TNF soluble. Es un agente biológico con eficacia relevante en el tratamiento de la artritis periférica. La dosis del medicamento es de 0.8 mg/kg/semana. La eficacia de etanercept se vuelve más prominente después de la segunda o tercera dosis. Diferentes reportes han mostrado buenos resultados en pacientes con AIJ poliarticular (41). Sin embargo, la evidencia del beneficio clínico de etanercept en la uveítis ha sido baja; encontrándose una alta tasa de recaída y un alto riesgo de desarrollar recurrencias de la uveítis (9).

Infliximab (Remicade®)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF humano/ratón. Se une a los 2 tipos de TNF-alfa e inhibe la unión a sus receptores. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil. La dosis recomendada es de 3-6 mg/kg/4-8 semanas (dosis máxima de 200 mg) (2). El uso combinado de infliximab con metotrexato aumenta notablemente la eficacia del fármaco (2). En un metaanálisis que comparó infliximab, adalimumab y etanercept en el uso para la uveítis asociada a AIJ, se demostró que los dos primeros tienen una proporción de respondedores mayor que el etanercept. No se hallaron diferencias en dicha proporción entre infliximab y adalimumab (42). Sin embargo, en 40 meses de seguimiento, la uveítis se mantuvo más comúnmente en remisión con adalimumab que con infliximab (60% vs 18.8%, respectivamente) (42).

Golimumab (Simponi ARIA®)

Es un anti-TNF monoclonal completamente humanizado La forma de administración es subcutánea a dosis de 50 mg una vez al mes. Se une a las formas soluble y transmem-

brana del TNF- α . Los reportes del uso de golimumab en la uveítis asociada a AIJ son escasos, y corresponden a pacientes adultos con falla a otras terapias previas con otros inhibidores del TNF y otros biológicos. En una importante proporción de los casos la inflamación ocular respondió a este medicamento. Aunque su nivel de evidencia aun es baja, parece ser seguro y proporciona un tratamiento alternativo en la uveítis refractaria por AIJ, incluso para pacientes que no han respondido a otros inhibidores de TNF (9,43).

Antagonistas del receptor de IL-6

Tocilizumab (Actemra®)

Es un anticuerpo anti-IL-6R completamente humanizado. Se ha demostrado su eficacia y seguridad en la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJ), o poliarticular (44). También se ha demostrado como opción de tratamiento para la uveítis asociada a AIJ refractaria en algunas series retrospectivas (45–47). Actualmente se encuentra en curso un ensayo clínico fase 2 que evaluará la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab subcutáneo asociado al uso de metotrexato (48).

El tocilizumab se puede administrar en niños desde los 2 años de edad y mayores con un diagnóstico de AIJ sistémico. Se puede usar solo o en combinación con metotrexato. La dosis de uso es de 10 mg/kg/4 semanas por debajo de 30 kg y 8 mg/kg/4 semanas a los 30 kg o por encima de ese peso (49).

Inhibidores de la coestimulación

Abatacept

Es una proteína de fusión que combina el dominio extracelular del receptor CTLA 4 y el fragmento FC de la IgG1 (50). Al unirse a CD80 y CD86 en la superficie de las células presentadoras de antígeno (APC), compite con la interacción CD28 y CD80/CD86 entre las células T y las células presentadoras de antígeno y, por lo tanto, evita la activación de las células T. Actualmente está aprobada para pacientes con AIJ poliarticular mayores de 6 años. Se administran infusiones endovenosas a la semana 0, 2 y luego mensuales a una dosis de 10 mg/kg. Si bien hay reportada una serie de casos retrospectiva con resultados prometedores (50), los datos sobre la eficacia de abatacept en el tratamiento de la uveítis asociada a AIJ son limitados.

Agentes anti linfocitos B

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el marcador de linfocitos B CD20. Hay dos series retrospectivas

publicadas de pacientes adolescentes/adultos jóvenes con uveítis asociada a AIJ tratados con rituximab que muestran resultados favorables en el control inflamatorio del compromiso ocular (51,52). La dosis usada en uno de los estudios fue de 375 mg/m² por dosis a la semana 0 y 2, con retratamiento en caso de recurrencia y pasado los 6 meses de la última dosis (52). En el segundo reporte, de más tiempo de seguimiento, los pacientes recibieron una infusión endovenosa de 1000 mg de rituximab en infusión endovenosa a la semana 0 y 2 y luego cada 6 meses (51). Por el momento, esta información es muy limitada para determinar la utilidad de esta medicación en el compromiso ocular de la AIJ.

PRONÓSTICO

Se han encontrado diversos factores clínicos y de laboratorio asociados con el desarrollo de complicaciones a largo plazo de la uveítis asociada a AIJ. La lista de predictores de uveítis severa y resultados visuales incluyen una agudeza visual inicial deficiente, un alto grado de inflamación en el diagnóstico inicial, sinequias, cataratas, uveítis que precede a la artritis, intervalo corto entre el inicio de la artritis y la uveítis, edad más temprana al inicio de la enfermedad, género masculino, mayor duración de la uveítis y el glaucoma (53). La presencia de complicaciones en el diagnóstico inicial ha sido un fuerte predictor de complicaciones adicionales de la uveítis. Sin embargo, el tratamiento agresivo temprano y la administración local efectiva de esteroides han llevado a una mejoría notable en el pronóstico de la AIJ. A pesar de este progreso, algunos pacientes todavía tienen una enfermedad activa con un curso clínico progresivo.

La detección de la uveítis debe comenzar inmediatamente con el diagnóstico de AIJ. La evaluación anual debe realizarse de forma continua para todos los grupos. En los casos de uveítis silentes (sin manifestaciones clínicas) que es típica para muchos subgrupos de AIJ, se necesitan evaluaciones oftalmológicas de intervalo corto. Por el contrario, los intervalos de detección pueden ser más largos para pacientes con HLA-B27 positivo, ya que la uveítis es sintomática en estos casos. Se sugiere un intervalo de detección de 3 meses para aquellos subgrupos de AIJ con un curso asintomático y una alta frecuencia de uveítis y complicaciones, y después de detener la inmunosupresión sistémica (9). La uveítis en la infancia sigue siendo problemática, porque las complicaciones que amenazan la visión y la pérdida visual ocurren con mayor frecuencia que en los adultos. El resultado final de la uveítis depende de los eventos que ocurren durante muchos años, y los hallazgos en el momento del diagnóstico no pueden predecir definitivamente la morbilidad final (2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mastrangelo G, Foeldvari I, Anton J, Simonini G. Defining outcome measures in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis by a systematic review analysis: do we need a consensus? *Pediatr Rheumatol*. 2019 Dec;17(1):40.
2. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçocu Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J*. 2017 Mar;34(2):90–101.
3. Clarke SLN, Sen ES, Ramanan A V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol*. 2016 Dec;14(1):27.
4. Oray M, Tuğal-Tutkun İ. Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Türk Oftalmol Derg*. 2016 Apr;46(2):77–82.
5. Sim KT, Venning HE, Barrett S, Gregson RM, Amoaku WM. Extended Oligoarthritis and Other Risk Factors for Developing JIA-Associated Uveitis Under ILAR Classification and Its Implication for Current Screening Guideline. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006 Jan;14(6):353–7.
6. KUNJIR V, VENUGOPALAN A, CHOPRA A. Profile of Indian Patients with Juvenile Onset Chronic Inflammatory Joint Disease Using the ILAR Classification Criteria for JIA: A Community-based Cohort Study. *J Rheumatol*. 2010 Aug;37(8):1756–62.
7. Tugal-Tutkun I, Quartier P, Bodaghi B. Disease of the Year: Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis—Classification and Diagnostic Approach. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014 Feb;22(1):56–63.
8. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatol [Internet]*. 2007/04/04. 2007;46(6):1015–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17403710
9. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, de Boer J, Czitrom -Guillaume S, Edelsten C, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar;annrheumdis-2018-213131.
10. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME WP. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;Feb;31(2):390–2.
11. Kotaniemi K. Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a clinical evaluation of 123 patients. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun;64(6):871–4.
12. Foeldvari I. Ocular Involvement in Juvenile Idiopathic Arthritis: Classification and Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Dec;49(3):271–7.
13. Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):206–22.
14. Julián K, Terrada C, Quartier P, Lehoang P, Bodaghi B. Uveitis related to Juvenile idiopathic arthritis: Familial cases and possible genetic implication in the pathogenesis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(3):172–7.
15. Sen ES, Ramanan A V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):517–34.
16. Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, Jang SR, Jenkins K, Cope S, et al. HLA associations in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis with and without uveitis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(10):6043–8.
17. Zeggini E, Packham J, Donn R, Wordsworth P, Hall A, Thomson W. Association of HLA-DRB1*13 with susceptibility to uveitis in juvenile idiopathic arthritis in two independent data sets. *Rheumatol [Internet]*. 2006/02/24. 2006;45(8):972–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16495319.
18. Kalinina Ayuso V, Makhotkina N, van Tent-Hoeve M, de Groot-Mijnes JDF, Wulfraat NM, Rothova A, et al. Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: The known and unknown. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(5):517–31.
19. Uveitis AA, Ayuso VK, Dijk MR Van, Boer JH De, À JANA. Infiltration of Plasma Cells in the Iris of Children With. 2015;
20. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res*. 2019;0(0):1–14.
21. Ducos de Lahitte G, Terrada C, Tran TH, Cassoux N, LeHoang P, Kodjikian L, et al. Maculopathy in uveitis of juvenile idiopathic arthritis: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol [Internet]*. 2007/06/23. 2008;92(11):64–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17585000
22. Gueudry J, Touhami S, Quartier P, Bodaghi B. Therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis - associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(3):179–86.
23. Chan NS, Choi J CC. Pediatric uveitis. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2018;7(3):192–9.
24. Heiligenhaus A, Foeldvari I, Edelsten C, Smith JR, Saurenmann RK, Bodaghi B, et al. Proposed outcome measures for prospective clinical trials in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: A consensus effort from the multinational interdisciplinary working group for uveitis in childhood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep;64(9):1365–72.
25. Holland GN, Denove CS, Yu F. Chronic Anterior Uveitis in Children: Clinical Characteristics and Complications. *Am J Ophthalmol*. 2009 Apr;147(4):667–678.e5.
26. Heiligenhaus A, Minden K, Föll D, Pleyer U. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 2015 Feb.
27. Gregory AC, Kempen JH, Daniel E, Kaçmaz RO, Foster CS, Jabs DA, et al. Risk Factors for Loss of Visual Acuity among Patients with Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis: The Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study. *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):186–92.
28. Fukuhara D, Takiura T, Keino H, Okada AA, Yan K. Iatrogenic Cushing's Syndrome Due to Topical Ocular Glucocorticoid Treatment. *Pediatrics*. 2017 Feb;139(2):e20161233.
29. Asproudis I, Katsanos A. Update on the Treatment of Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis : A Review. *Adv Ther*. 2017.
30. Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of Cataract Development among Children with Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis Treated with Topical Corticosteroids. *Ophthalmology*. 2010 Jul;117(7):1436–41.
31. Sood AB, Angeles-Han ST. An Update on Treatment of Pediatric Chronic Non-infectious Uveitis. *Curr Treat Options Rheumatol*. 2017 Mar;3(1):1–16.
32. Samra KA, Maghsoudlou A, Roohipoor R, Valdes-navarro M, Ba SL, Foster CS, et al. Current Treatment Modalities of JIA-associated Uveitis and its Complications : Literature Review Current Treatment Modalities of JIA-associated Uveitis and its Complications : Literature Review. 2016;3948(January).
33. Lustig MJ, Cunningham Jr. ET. Use of immunosuppressive agents in uveitis. *Curr Opin Ophthalmol [Internet]*. 2003/11/15. 2003;14(6):399–412. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14615647
34. Sen ES, Ramanan A V. Best Practice & Research Clinical Rheumatology Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]*. 2018;31(4):517–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.01.002>
35. Kasapçocu O, Barut K. Treatment in juvenile rheumatoid arthritis and new treatment options. *Türk Pediatr Arşivi*. 2015 Apr;50(1):1–10.
36. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Kopp I, Neudorf U, Niehues T, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2012 May;32(5):1121–33.
37. Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, Sobolewska B, Voykov B, Hohmann J, et al. Mycophenolate sodium for the treatment of chronic non-infectious uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol*. 2016 Aug;100(8):1071–5.
38. Schmelting H, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Hospach T, Horneff G. Efficacy and Safety of Adalimumab as the First and Second Biologic Agent in Juvenile Idiopathic Arthritis: The German Biologics JIA Registry. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep;66(9):2580–9.
39. Ramanan A V, Dick AD, Jones AP. Adalimumab in combination with methotrexate for refractory uveitis associated with juvenile. *Heal Technol Assess*. 2019;23(15).
40. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, Caputo R, de Libero C, Parentin F, et al. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF- α therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr Rheumatol*. 2013 Dec;11(1):16.
41. Horneff G, Schulz AC, Klotsche J, Hospach A, Minden K, Foeldvari I, et al. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec;19(1):256.
42. Simonini G, Druce K, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones GT, Druce K. Current Evidence of Anti - Tumor Necrosis Factor _ Treatment Efficacy in Childhood Chronic Uveitis : A Systematic Review and Meta-Analysis Approach of Individual Drugs. 2014;66(7):1073–84.
43. Palmou-Fontana N, Calvo-Río V, Martín-Varillas JL, Fernández-Díaz C, Mesquida M, Adán A, et al. Golimumab in refractory uveitis associated to juvenile idiopathic arthritis: multicentre study of 7 cases and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):652–7.
44. QUESADA-MASACHS E, CABALLERO CM. Subcutaneous Tocilizumab May Be Less Effective than Intravenous Tocilizumab in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis. *J Rheumatol*. 2017 Feb;44(2):260–1.
45. TAPPEINER C, HEINZ C, GANSER G, HEILIGENHAUS A. Is Tocilizumab an Effective Option for Treatment of Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis? *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1294.2-1295.
46. Vanesa Calvo-Río, Montserrat Santos-Gómez, Inmaculada Calvo, Ma Isabel González-Fernández, Berta López Montesinos M, Mesquida, Alfredo Adán MVH, Olga Maíz, Antonio Atanes, Beatriz Bravo CM, Gisela Díaz-Cordovés, Natalia Palmou-Fontana, Javier Loricera,

- MC González-Vela, Rosalía Demetrio-Pablo J, Hernández, MD, Miguel A. González-Gay RB. Anti-IL6-R Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to anti-TNF therapy. A multicenter study of 25 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):668–75.
47. Tappeiner C, Mesquida M, Adán A, Anton J, Athimalaipet V, Carreno E, et al. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. 2016;
48. Ramanan A V, Dick AD, Jones AP, Guly C, Hardwick B, Hickey H, et al. A phase II trial protocol of Tocilizumab in anti-TNF refractory patients with JIA- associated uveitis (the APTITUDE trial). *BMC Rheumatol.* 2018;Feb 27:1–9.
49. Zhang X, Chen Y, Terao K. Expert Review of Clinical Pharmacology Clinical pharmacology of tocilizumab for the treatment of polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol [Internet].* 2017;00(00):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2017.1300058>
50. Cantarini L, Simonini G, Frediani B, Pagnini I, Galeazzi M, Cimaz R. Treatment strategies for childhood noninfectious chronic uveitis: an update. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012 Jan;21(1):1–6.
51. Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L, Pontikaki I, Meroni P, Gerloni V. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. 2016;782–6.
52. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, Gerloni V. Concise report Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). 2011;(March):1390–4.
53. Tappeiner C, Klotsche J, Sengler C, Niewerth M, Liedmann I, Walscheid K, et al. Risk Factors and Biomarkers for the Occurrence of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Oct;70(10):1685–94.

Naturaleza: Informe de caso.

Área: Vasculitis.

Enfermedad autoinmune: Arteritis de Takayasu.

Recibido 13/08/2019

Aceptado 26/08/2019

Arteritis de Takayasu en niños. Serie de casos

Takayasu's Arteritis in infants

Cristina G. Battagliotti, Ernesto N. Bogado.

Cristina G. Battagliotti
Jefa de Reumatología del Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia. Santa Fe. Prov. de Santa Fe. Argentina.

Ernesto N. Bogado
Residente de 4° año de Pediatría del Hospital Materno Infantil San Roque. Paraná. Prov. de Entre Ríos. Argentina.
ernesto.bogado88@gmail.com.

Resumen

La arteritis de Takayasu es una vasculitis granulomatosa de grandes vasos. Debido a su presentación, con síntomas variados e inespecíficos y su curso prolongado, la sospecha diagnóstica se presenta como un verdadero desafío médico. Nuestro objetivo es describir 4 casos clínicos. La edad de inicio fue 7, 9 y 10 años, dos casos. Tres de ellos fueron varones. Los síntomas clínicos al debut fueron fiebre, lesiones de eritema nodoso en miembros, dolor abdominal, claudicación en la marcha, convulsión por hipertensión, soplo sistólico y diferencias tensionales de los miembros con ausencia de pulsos. Dos se presentaron con elevación de los reactantes de fase aguda. Las alteraciones vasculares vistas por angiorrisonancia fueron estenosis de las arterias del cayado aórtico 4, aorta abdominal 3, ilíacas y renales 1. El tratamiento incluyó corticoides, metotrexate y tocilizumab en uno. Dos requirieron angioplastia, uno de ellos sufrió recaída con reestenosis. El resto presentaron evolución favorable.

Palabras claves: arteritis de Takayasu, enfermedad de Takayasu, vasculitis de los grandes vasos, niños.

Abstract

Takayasu arteritis is a vasculitis that mainly affects the aorta and its major branches. The diagnosis is presented as a medical challenge due to its presentation, with varied and nonspecific symptoms, and its long course. The aim of this study is to describe the form of presentation, the clinic and the evolution of 4 patients. The age of onset was 7, 9 and 10 years old, 3 cases are male. Symptoms at the beginning varied between febrile syndrome, claudication in gait and seizure by renovascular hypertension, systolic murmur, abdominal pain and pressure difference between the members. Two of them showed elevation of acute-phase reactants. The vascular alterations found were the artery stenosis of the aortic arch (4), abdominal aorta (3), iliac (1), and kidney (1). In all cases the treatment includes corticosteroids, metotrexate and tocilizumab in one patient. Two patients required angioplasty, one of them presented re-stenosis. The evolution of cases was favorable until the day of the date.

Keywords: Takayasu's arteritis, Takayasu's disease, large vessel vasculitis, children.

Los autores no poseen conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:
Dra. Cristina Guadalupe Battagliotti
Hospital de Niños
Dr. Orlando Alassia.
Mendoza 4151. Santa Fe.
Prov. de Santa Fe. Argentina.
TE: (0342) 4505900
Mail:
cristinabattagliotti@yahoo.com.ar.

INTRODUCCIÓN

La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis que compromete grandes vasos de etiología desconocida (1). Afecta a las mujeres menores de 40 años y niños (1,2).

La incidencia anual se encuentra entre 1,2 a 2,6 casos cada millón de habitantes por año

en occidente (4). La presencia del factor HLA B52, sugiere una influencia genética y mayor severidad (3,4). En pediatría ocupa la tercera causa de vasculitis, después de la púrpura de Schönlein-Henoch y la enfermedad de Kawasaki. Siendo más frecuente en niñas de 8 años (2,3).

Criterios de clasificación para arteritis de Takayasu infantil (EULAR/PRINTO/PRES)(3)

- ✎ Anomalías angiográficas: angiografía (angiografía convencional, antioTAC o angio-RMN) de la aorta o sus ramas principales y las arterias pulmonares que muestran aneurisma/dilatación, estrechez, obstrucción o engrosamiento de la pared arterial, no debida a displasia fibromuscular o causas similares.
- ✎ Cambios generalmente focales o segmentarios.
- ✎ Anomalías angiográficas (criterio obligatorio) más uno de los cinco criterios siguientes:
 1. Déficit de pulso o claudicación Pulsos arteriales periféricos desiguales, disminuidos o ausentes. Claudicación dolor muscular focal inducido por actividad física.
 2. Discrepancia en la Presión arterial Discrepancia de la PA en las cuatro extremidades Presión arterial sistólica con >10mmHg de diferencia en cualquier miembro.
 3. Soplos audibles o frémitos palpables sobre las grandes arterias.
 4. Hipertensión PA sistólica/diastólica mayor al percentil 95 para la estatura.
 5. Reactantes de la fase aguda Velocidad de sedimentación globular >20mm en la primera hora o cualquier valor de PCR por encima de lo normal (de acuerdo a la referencia del laboratorio).
- ✎ Ankara 2.008 clasificación de definición: κ de 0,99 (IC 95%: 0,93 a 1.00).

De curso prolongado a menudo con síntomas constitucionales (fiebre, malestar general, anorexia, pérdida de peso), dolor en miembros inferiores, claudicación y mareos. Soplos, ausencia o disminución de pulsos, y diferencia en las presiones arteriales pueden estar presentes dependiendo de la localización y extensión del vaso comprometido (1,2,3,4).

Los reactantes de fase aguda en la mayoría de los casos pueden encontrarse alterados. No siempre se cuenta con la biopsia arterial Los estudios por imágenes permiten visualizar lesiones vasculares, tanto agudas como secuelas, y monitorizar la actividad inflamatoria (1,2,3,4).

Un tratamiento oportuno permitiría reducir el daño (5-6). Nuestro objetivo es describir una serie de casos clínicos.

CASOS CLÍNICOS

Se realizó un análisis retrospectivo de historias clínicas de todos los pacientes con AT, seguidos en el Hospital de Niños "Dr. Orlando Alassia", desde el 2002 hasta el 2018.

Primer caso (2002)

Paciente de sexo femenino de 10 años de edad, ingresa a UCIP por un cuadro convulsivo, por hipertensión. Al examen físico: tensión arterial en: brazo derecho 175/140 mmHg, izquierdo 205/140 mmHg; pierna derecha

190/130 mmHg, izquierda 170/120 mmHg; con ausencia de pulso radial derecho, soplo en región carotídea izquierda y en fosa ilíaca derecha.

Como antecedente personal, refería retinopatía leve a los 9 años, posterior a un traumatismo ocular. Pérdida de peso, calambres, cefaleas y epistaxis en los últimos meses.

Los laboratorios resultaron negativos. Ecocardiograma: hipertrofia de VI. Centellografía renal: disminución franca de la perfusión renal derecha. Angiografía: estenosis de la aorta y sus ramas principales, ambas subclavias, ilíacas y renales (Figura 1)

Comienza tratamiento con corticoides y se deriva para angioplastia. Evoluciona con reestenosis y recaída a los 3 años.

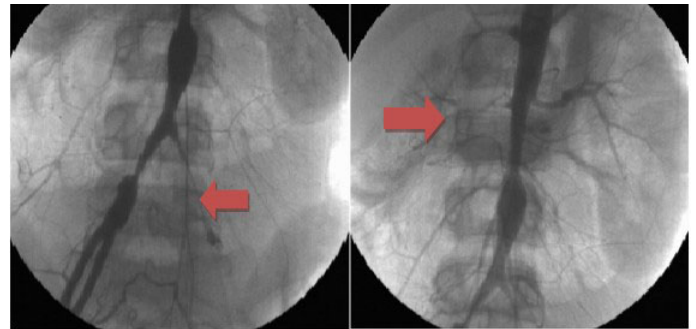


Figura 1. Angiografía de la aorta abdominal. La flecha señala la estenosis de la arteria ilíaca y renales.

Segundo caso (2011)

Paciente de sexo masculino, de 10 años de edad, con antecedentes personales de internación por meningitis aséptica, cefaleas a los 8 años. Presenta un síndrome febril recurrente, acompañado de pérdida de peso, sudoraciones nocturnas, cefalea, mialgias y artralgias, con lesiones nodulares cuya biopsia resultó un eritema nodoso atípico. Presentaba VSG elevada. Debido a foco positivo para TBC, comienza tratamiento con tuberculostáticos, permaneciendo 6 meses afebril.

Agrega dolor abdominal, fiebre y nuevo aumento de la VSG. La TAC de abdomen visualiza engrosamiento de la pared de la aorta abdominal, confirmando el diagnóstico por angio-TAC. Comienza tratamiento con corticoides y metrotexato, con evolución favorable.

Tercer caso (2014)

Paciente masculino de 7 años, sin antecedentes personales, que consulta por lesiones eritematosas nodulares, dolorosas, rojo violáceas de 2x2cm múltiples, algunas ulceradas en miembros (Figura 2), acompañado de síndrome febril de un mes de evolución, pérdida de peso, anorexia y astenia.

Laboratorio: GB:15700 mm³, neutrofílico (73%). Hto: 29,9%, Hb: 9,8 mg/dl, plaquetas 601.000/ UI, VSG 105 mm.



Figura 2. Paciente con múltiples lesiones eritematosas nodulares, dolorosas, rojo violáceas en miembros.

Ecocardiograma: dilatación coronaria izquierda (4mm), con pequeñas dilataciones aneurismáticas. Ecodoppler de vasos del cuello: disminución del flujo de carótida derecha. AngioTAC toracoabdominal tortuosidad de ambas carótidas internas extracraneanas con dilatación del bulbo carotídeo izquierdo; arteria mesentérica superior: irregular en sentido proximal.

Comenzó tratamiento con gammaglobulina endovenosa, luego metilprednisolona 30 mg/kg/dosis, persistiendo febril por lo que se agrega tocilizumab 8mg/kg/dosis mensuales mejorando la fiebre y los reactantes de fase aguda luego de la primera dosis. Recibe 9 infusiones continuando con 10 mg metotrexate V.O. semanal durante 12 meses, en remisión hasta la fecha.

Cuarto caso (2018)

Paciente masculino, de 10 años, sin antecedentes familiares ni personales. Consulta en cardiología refiriendo un cuadro de 5 meses de evolución de agitación y dolor en miembros inferiores, que exacerbaban durante la actividad. Al examen físico presenta soplo sistólico, diferencia de TA: MSD 160/80; MSI 120/70; MID 100/60; MII 100/60, ausencia de pulsos femorales. Se realiza ecocardiograma y angioTAC de tórax, arribando al diagnóstico de coartación de aorta atípica extensa (Figura3). Se deriva para resección quirúrgica de la zona estenosada, con colocación de parche de Haemeshil,

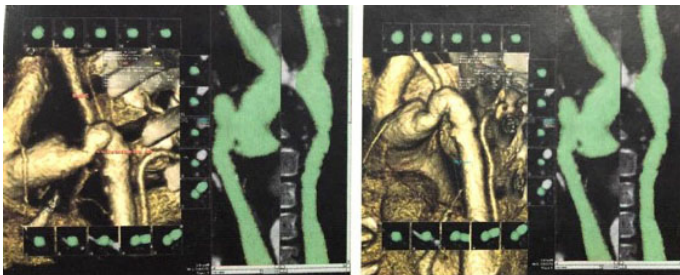


Figura 3. AngioTAC de la aorta torácica. La flecha señala la zona de coartación aórtica a nivel del origen de la subclavia izquierda.

La biopsia del material resecado durante la cirugía informa proliferación intimal, con incremento de fibras musculares lisas, matriz mixo-edematosa, engrosamiento y destrucción parcial de la capa media a expensas de marcada fibrosis hialina y presencia de moderado infiltrado inflamatorio, en las dos capas externas de linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño. Capa adventicia levemente engrosada con infiltrado inflamatorio mononuclear disperso y en acúmulos.

Recibe metotrexate 20mg semanales. Actualmente asintomático con tomografía con emisión de positrones PET/CT corporal total con Flúor Desoxi Glucosa normal (FDG).

Discusión.

La AT es una vasculitis sistémica poco frecuente (1). En un período de 20 años tuvimos 4 casos clínicos, 3 varones y una mujer de edad media al diagnóstico de 8,5 años, que coincide con la literatura (1,2).

Puede afectarse la aorta y sus ramas del cayado, arteria subclavia, carótida, tronco braquiocefálico, arterias vertebrales, la aorta torácica, abdominal, arterias ilíacas y renales, pulmonares y las coronarias (1).

La inflamación a nivel de la pared vascular determina el daño estructural, estenosis, oclusión, dilatación y aneurisma (1).

Algunos pacientes tienen una fase preisquémica con síntomas sistémicos inespecíficos, como fiebre, pérdida de peso, sudoración, fatiga, anorexia, seguidos de síntomas de insuficiencia vascular: hipertensión, soplos vasculares, carotidimia, disminución o ausencia de pulso, diferencias tensionales en miembros, claudicación, calambres, vómitos, dolor abdominal. En ocasiones el desarrollo de circulación colateral hace que los síntomas de isquemia vascular tarden años en aparecer. Sin embargo, también puede ocurrir pérdida visual aguda o accidente cerebrovascular (1,2).

La presentación más frecuente en pediatría es la hipertensión arterial (82.6%), continuando con cefaleas (31%), fiebre (29%), disnea (23%), pérdida de peso (22%), vómitos y dolor abdominal (20.1%). La afección osteoarticular y dermatológicas son raras, y se describen *rash* y nódulos subcutáneos (1,2,4,6,7,8).

En nuestra serie, el primer caso requirió internación en UCIP por convulsión y coma por crisis hipertensiva renovascular. Dos pacientes tuvieron un síndrome febril prolongado y lesiones tipo eritema nodoso. Uno se trató como tuberculosis y al reaparecer la fiebre, agregó dolor abdominal, en la TAC de abdomen se observó engrosamiento mural de la aorta abdominal. El último paciente fue derivado para angioplastia por coartación de aorta, la biopsia arterial confirmó la vasculitis granulomatosa.

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, pudiendo encontrarse leucocitosis, anemia, linfocitosis, trombocitosis, y aumento de reactantes de fase aguda (VES y PCR). Pero pueden estar normales aún en presencia de actividad inflamatoria (1,2,4). En nuestra serie 2 casos tuvieron estos valores alterados.

Se describen otros marcadores de inflamación vascular, como aumento de anticuerpos anticélulas endoteliales, antimetaloproteinasas, óxido nítrico y de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-1), y factores angiogénicos de crecimientos, como el factor de crecimiento del endotelio vascular. El incremento de los antipentaxin-3 refleja actividad inflamatoria (9,10,11).

Al ser una vasculitis de grandes vasos no siempre puede realizarse la biopsia arterial. Los estudios por imágenes revelarán el sitio de lesión vascular, evaluando la luz del vaso (angiografía, la angioTAC o la angioRMN). Ésta última es preferida para el diagnóstico y monitoreo de las lesiones, por su menor radiación. El (PET-TC) puede obtener imágenes globales de los vasos del organismo, con el agregado de fluorodesoxiglucosa (FDG) detecta el metabolismo de la glucosa en las células de la pared arterial revelando actividad inflamatoria de la pared vascular (9,12).

El tratamiento convencional emplea corticoides en altas dosis para los períodos de actividad, seguido por una reducción paulatina, y otros agentes inmunosupresores, como el metrotexato, para mantener la remisión. Se reservan el uso de biológicos, tales como los anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab), rituximab, abatacept, o el uso de tocilizumab, antagonista del receptor de la IL-6 para casos refractarios (5,12,14,15).

El tratamiento quirúrgico de los vasos lesionados, ya sea la angioplastia, la colocación de stent o bypass, posee indicaciones precisas. Se describen altos porcentajes de oclusiones en estos procedimientos, en especial los de tipo endoluminal (12).

La tasa de mortalidad en niños ha ido en descenso gracias a las nuevas terapéuticas (3,12,15).

Nuestra serie muestra 2 casos que fueron tratados quirúrgicamente, y se usaron corticoides y metrotexate. En un caso se utilizó tocilizumab por persistencia de la fiebre y actividad experimentando una buena respuesta.

CONCLUSIÓN

La AT es una enfermedad crónica inflamatoria que alterna períodos de remisión y actividad, de difícil diagnóstico. Puede tener sintomatología sistémica (fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal) o síntomas de isquemia vascular

En nuestra serie la mitad de los pacientes se presentaron con síntomas sistémicos y reactantes de fase aguda alterados. La hipertensión vascular, soplos, ausencia de pulsos y los nódulos eritematosos en miembros fueron frecuentes.

Confirmar el diagnóstico con los estudios por imágenes, realizar un tratamiento precoz y controlar las recaídas es fundamental para minimizar el daño arterial.

Agradecimientos

Por su contribución al control clínico y manejo de los pacientes a:

- ☞ Servicio de cardiología infantil del Hospital de Niños "Dr. Orlando Alassia", Santa Fe. Dr. Alberto Molina, Dra. Evangelina Papini, Dr. Francisco Gonzalez.
- ☞ Dra. Ileana Villarroel. Servicio de pediatría del Hospital Materno Infantil San Roque, Paraná. Entre Ríos.
- ☞ Servicio de cirugía cardiovascular, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires: a cargo de la intervención quirúrgica de un caso presentado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katsicas M, Battagliotti C, Russo R. Vasculitis en niños en: Battagliotti C, Berbotto G, Kilstein J, Pons-Estel B. *Vasculitis Sistémicas*. 1° ed. Argentina: Corpus; 2013.p 311-329.
2. Katsicas M, Pompozi L, Russo R. Arteritis de Takayasu en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(3):251-255.
3. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener Granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: ANKARA 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):798-806
4. Seyahi E. Takayasu Arteritis: an Update. *Curr Opin Reumatol* 2017. 29: 51-56.
5. Pérez-Esteban S, Gonzalez-Gay M, Castañeda S. Actualización terapéutica en las vasculitis de grandes vasos. *Rev Clin Esp*. 2013; 213 (7): 338-346.
6. Aydin S, Merkel P, Direskenel H. Outcome measures for Takayasu's arteritis. *Curr Opin Reumatol* 2015; 27:32-37.
7. Lane SE, Watts R, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7(4):270-5.
8. Ozen S. The spectrum of vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(3):411-25.
9. Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Direskeneli H. Advances in the diagnosis, assessment and outcome of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2013; 32:541-546.
10. Zapata Castellanos A, Arruda Campos L, Lourdes Liphau B. Arteritis de takayasu. *An Pediatr* 2003;58(3):211-6.
11. Clifford A, Hoffman G. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. *Curr Opin Reumatol* 2014; 26: 7-15.
12. Serra R, Butrico L, Fugetto F et al. Updates in Pathophysiology, Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Ann Vasc Surg* 2016; 35: 210-225.
13. Misra R, Danda D, Rajappa S, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1795-1801.
14. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology* 2012;51:151-6.
15. Bravo Mancheño B, Perin F, Guez Vázquez Del Rey M, García Sánchez A, Alcázar Romero PP. Successful tocilizumab treatment in a child with refractory Takayasu arteritis. *Pediatrics* 2012;130:e1720_4 (Acceso:1 de octubre 2018).

Naturaleza: Informe de caso.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas

Enfermedad autoinmune: Fibromialgia

Recibido 14/06/2019

Aceptado 30/06/2019

Fibromialgia y autoinmunidad

Fibromyalgia and Autoimmunity

Gustavo G. Nasswetter

Consultor y ex Jefe de la División
Reumatología del Hospital de Clínicas
José de San Martín.
Director de la Carrera de Médicos
Especialistas en Reumatología.
Sede Facultad de Medicina. UBA

Resumen

En la actualidad la fibromialgia no es considerada una patología autoinmune. No obstante, un espectro de autoanticuerpos han sido descritos en esta enfermedad, entre ellos anticuerpos antipolímero, anti 5-hidroxitriptamina, antigangliósidos, anti DFS70, así como anticuerpos típicamente relacionados con enfermedades del tejido conectivo. La asociación de fibromialgia con diferentes enfermedades reumatológicas es relevante, especialmente al momento de la toma de decisiones terapéuticas. Vías compartidas: inflamación, disfunción mitocondrial, disminución de antioxidantes podrían establecer una conexión patogénica entre fibromialgia y enfermedades reumatológicas.

Palabras claves: fibromialgia, autoinmunidad, autoanticuerpos, comorbilidades, enfermedades del tejido conectivo, calidad de vida.

Abstract

Nowadays Fibromyalgia (FM) is not considered an autoimmune pathology. Nevertheless different autoantibodies has been described in this disease, for example: antipolymer antibodies, anti 5-hydroxytryptamine, antiganglioside, anti DFS70 and antibodies directly related to connective tissue diseases. The association of FM with rheumatologic diseases is very important, especially at the time of therapeutic decision making. Pathways like inflammation, mitochondrial dysfunction, reduction of antioxidants could make a pathogenic connection between FM and rheumatologic diseases.

Keywords: *Fibromyalgia, Autoimmunity, Autoantibodies, Comorbidities, Connective tissue diseases, Quality of life.*

El autor no posee conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

DR. GUSTAVO NASSWETTER
Mail: gusnasswet@yahoo.com.ar

La fibromialgia (FM) es una de las más frecuentes enfermedades osteomioarticulares, con una prevalencia estimada en alrededor del 2 al 6 % de la población (1,2). Se caracteriza por dolor generalizado, sensibilidad aumentada en distintas regiones y rigidez. Fatiga, sueño no reparador, alteraciones del humor y afectación cognitiva, si bien no constantes, pueden acaecer en esta enfermedad e impactar negativamente sobre la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Es mucho más común en mujeres de más de 50 años de edad, con una proporción mujer a hombre de 7:1 (3)

El diagnóstico, sin un estudio complementario patognomónico de la afección, puede resultar en ocasiones conflictivo, demandar consultas con diferentes especialidades y retrasarse por más de 2 años (4)

El Colegio Americano de Reumatología estableció en 1990 los criterios para el diagnóstico de FM basándose en el hecho que síntomas compatibles estuvieran presentes por al menos 3 meses y ello fue actualizado en 2010, excluyendo otros diagnósticos que pudieran explicar esos síntomas (5)

Pueden citarse factores familiares, genéticos, ambientales, endocrinológicos y neurológicos en su desarrollo (5,6)

La etiopatogenia de la FM está fuertemente asociada a sensibilización central y alteración de la modulación descendente del dolor. La sensibilización central incluye expansión de los campos receptivos del dolor, aumento de los niveles de la sustancia P y factores neurotróficos en el líquido raquídeo, aumento de la sensibilidad más allá de los puntos típicos entre otros (7). Considerando el tipo y la variedad de sustancias involucradas, es muy posible que el sistema inmunológico esté ampliamente comprendido en la patogenia de la FM (8)

DIVERSAS COMORBILIDADES PUEDEN ASOCIARSE CON LA FM (9)

La FM también es muy común en pacientes con enfermedades autoinmunes y puede ser la causa de muchos de los síntomas y discapacidades de estos pacientes, con la dificultad diagnóstica de saber si esa sintomatología se debe a actividad de la enfermedad de base (una artritis reumatoidea, por ejemplo) o a una FM secundaria a esa afección, con manejos terapéuticos diferentes en ambos casos (10)

Citoquinas como IL-6, IL-8, TNF-alfa, presentes en enfermedades reumatológicas autoinmunes, donde juegan un rol en el proceso inflamatorio crónico, también tendrían su papel en el desarrollo de hiperalgesia, fatiga y depresión y tendrían también su trascendencia en la sintomatología de la FM que muchas veces se expresa como comorbilidad en estos enfermos.

EVIDENCIAS DE AUTOINMUNIDAD EN FIBROMIALGIA

En la actualidad, la FM claramente no es considerada una enfermedad autoinmune. No obstante, un espectro de autoanticuerpos ha sido investigado en esta patología

ANTICUERPO ANTIPOLÍMERO

Este anticuerpo fue hallado en el suero de mujeres con antecedentes de implantes mamarios de siliconas que presentaron síntomas FM-símil.

Wilson y colaboradores encontraron una elevada prevalencia de estos anticuerpos (67%) en pacientes con FM (11). A pesar que estos hallazgos no fueron corroborados en otros estudios (8), no se descarta que los mismos puedan correlacionar con un subset de pacientes con mayor severidad de síntomas de la FM.

ANTICUERPOS ANTI-5-HIDROXITRIPTAMINA, ANTIGANGLIÓSIDOS Y ANTIFOSFOLÍPIDOS

Anticuerpos anti-5-hidroxitriptamina y antigangliósidos han sido reportados en el 73% y en el 71% de los pacientes con

fibromialgia. Anticuerpos antifosfolípidos fueron detectados en el 54% de los pacientes con FM. Como también elevados niveles de estos anticuerpos fueron observados en pacientes con el cuadro de Fatiga Crónica (FC), se ha sugerido que estas dos patologías serían manifestaciones de una afección única que podría corresponder a " Enfermedades autoinmunes psico-neuro-endocrinológicas "(12)

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (FAN)

En este punto resulta muy importante hablar de casos primarios de FM y haber descartado que este padecimiento esté asociado a una patología autoinmune de base, porque si no la frecuencia de estos autoanticuerpos puede estar dramáticamente elevada pero por efecto de otra entidad más relacionada con estos marcadores serológicos. Por caso, Smart y cols. comunicaron que el 30% de 66 pacientes con FM eran FAN positivos, preponderantemente con una patente moteada en la imagen (13), en tanto Yanus y cols describieron en sus pacientes un 11.5% con FAN positivo, porcentaje que no difería estadísticamente del grupo control sano (14)

Körter y cols. analizaron la frecuencia de autoanticuerpos en pacientes con criterios diagnósticos para FM y estudiaron su evolución a desarrollo posterior de una enfermedad del tejido conectivo (ETC). No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de anticuerpos antinucleares (FAN) o anticuerpos antirroideos (11.6% vs. 7%) entre los pacientes con FM y los controles. La posibilidad de desarrollar una ETC fue comparable a la de la población general (15).

Anti DFS70: Una patente atípica de FAN, conocida como DFS (nuclear, densa, fina, moteada) ha sido reconocida inicialmente en pacientes con cistitis intersticial, pero también ha sido ligada a otras patologías. La proteína de 70 kDa ha sido registrada por inmunoblotting, y el antígeno fue denominado DFS70. J Jong y colaboradores encontraron niveles significativamente mayores de estos anticuerpos en pacientes con FM en comparación con pacientes con Les. Particularmente, los pacientes con FM con artralgiyas y trastornos del sueño tenían niveles de anticuerpo anti DFS70 superiores (16)

FIBROMIALGIA Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La asociación de FM a diferentes enfermedades reumatológicas autoinmunes es relevante no sólo por el impacto que esta asociación tiene sobre los pacientes que las padecen, sino por el manejo terapéutico de parte del médico tratante, que, a la hora de definirse por la medicación más adecuada, debe definir cuánto la sintomatología referida por el paciente tiene que ver con la enfermedad autoinmune de base y cuánto contribuye la FM, porque las decisiones en cada caso son bien diferentes.

Iannuccelli y cols. publicaron un estudio con 50 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y 50 pacientes

con esclerosis sistémica. FM coexistente fue hallada en mayor porcentaje de los pacientes lúpicos (32% vs. 18%). Los pacientes con esclerosis sistémica comunicaron mayor frecuencia de fatiga y dolor. Interesantemente, no se observó correlación con actividad de la enfermedad autoinmune (17). Se ha comunicado que hasta un 65% de pacientes cumpliendo criterios diagnósticos para LES cumplían también criterios para FM (18). Dömmez y cols. en un estudio realizado con 232 pacientes con FM, 78 con LES y 70 controles sanos, observaron que los pacientes con FM tenían significativamente más frecuencia de fotosensibilidad (27.6% vs 11.4%) y fenómeno de Raynaud (22% vs. 10%) que los controles sanos (19). Estos pacientes con FM y fotosensibilidad y Raynaud tenían mayores *scores* de ansiedad y dolor neuropático que el resto del grupo FM

Dhir y colaboradores estudiaron la prevalencia y efectos de FM en pacientes con artritis reumatoidea (AR). Observaron que FM estaba presente en un porcentaje de pacientes con AR más elevado con respecto a los controles (15 vs. 2.5%). Los pacientes con AR y FM asociada tenían mayor actividad de la enfermedad y más discapacidad respecto de aquellos con AR solamente. El número de articulaciones sensibles e inflamadas en estos pacientes con AR fue mayor si también tenían criterios de FM (20). A resultados similares arribaron A Ranzolin y colaboradores, quienes observaron que los pacientes que concomitantemente presentaban FM, tenían peores *scores* de actividad de su AR en el DAS 28, en el cuestionario de evaluación de su salud y en el SF 36 como instrumento de evaluación de la calidad de vida (21). Dado que la valoración global del paciente es un dato recabado en clinimetría de la AR (aporta el 15% del valor del DAS 28 por ejemplo), debería considerarse muy especialmente este subgrupo de pacientes con AR y FM cuando se toman consideraciones terapéuticas respecto de la primera de estas patologías.

Es muy frecuente también la concomitancia de FM en pacientes con síndrome de Sjögren (SS). De hecho, más de las dos terceras partes de pacientes con SS reportan fatiga crónica. En un estudio de 35 pacientes mujeres con SS primario, el 20% de ellas cumplía también con criterios para FM, y el 85.7% del total refería intenso cansancio (8). Recientemente, E Applbaum y A Lichtbroun estudiaron una cohorte de 185 pacientes con criterios diagnósticos de FM y que referían xerostomía y/o xeroftalmia. Se realizaron tests diagnósticos de autoanticuerpos clásicos como anti Ro/SSA, anti/SSB, FAN, FR y además nuevos autoanticuerpos tejido-específicos (TSAs): SP-1; CA6; PSP. La mayoría de los pacientes en los que se realizó el test para TSAs fueron positivos para uno o más de estos. Los autores concluyeron que autoinmunidad, específicamente en estadios iniciales de SS, puede estar involucrada en la patogenia de la FM (22) y sugieren que medicaciones que modulen el sistema inmunológico como la Hidroxicloroquina deberían evaluarse en estos pacientes.

Costa y colaboradores encontraron un 16.7% de pacientes con FM entre los enfermos con síndrome antifosfolípido

(SAF), mientras que en el grupo control no hubo pacientes con criterios para FM. Ese porcentaje de pacientes con SAF y FM tuvieron peores *scores* de calidad de vida (23)

MN Magrey y colaboradores estudiaron la presencia de FM en pacientes con artritis psoriásica (APs). FM estaba presente en el 53.33% de 34 pacientes con APs contra el 4.54% de 44 controles sanos. Además de ser más sintomáticos los pacientes con FM y APs según la escala de intensidad de síntomas, el 77% de los enfermos con APs referían fatiga crónica, versus el 41% de los controles, utilizando el mismo *score* de fatiga (24)

Diferentes investigaciones han establecido una ligazón interesante entre FM y enfermedades autoinmunes de la glándula tiroideas. Por otra parte, es bien conocida la mayor frecuencia de patología tiroidea en pacientes con diversas ETC (25). JH Suk y colaboradores, luego de encontrar mayor frecuencia de anticuerpos anti tiroperoxidasa en pacientes con FM respecto de los controles sugieren que la autoinmunidad tiroidea puede influenciar en el desarrollo de FM (26), aunque estas hipótesis requieren un mayor fundamento. K Nishioka y cols. encontraron una elevada prevalencia de anticuerpos antitiroideos – especialmente anti receptor TSH (TRAb) - en pacientes con FM respecto a los controles (27). La presencia de autoinmunidad tiroidea no parece correlacionar con los *scores* de depresión en los pacientes con FM (28)

Contrariamente, la prevalencia de FM en pacientes con enfermedad Celíaca (EC) no parece ser mayor a la de la población general (29). De esta manera, la búsqueda rutinaria de EC en pacientes con FM para incluirlos en una dieta libre de gluten no sería costo-efectiva (30), aunque algún estudio piloto refiera mejoría de pacientes con FM y esta dieta (31).

Habitualmente, el criterio clínico es suficiente para diagnosticar FM primaria, Y no es imprescindible realizar de rutina determinación de FAN y otros autoanticuerpos para descartar una ETC en ausencia de signosintomatología que la haga sospechosa (32).

¿ES LA FIBROMIALGIA UNA ENFERMEDAD AUTOINMUNE?

Dado que una parte de los pacientes con FM tienen evidencias de autoinmunidad y que la FM es prevalente en enfermedades autoinmunes, en especial ETC, se puede especular sobre la posibilidad que la FM fuera también una patología autoinmune. Sin embargo, la evidencia sobre marcadores inmunológicos en FM no es inobjetable y hoy por hoy enfocar a la FM como una enfermedad autoinmune (EA) es una especulación. Ello no obsta para que en determinadas ocasiones su aparición sea un signo temprano de una EA (33,34,35).

CONCLUSIONES

- ✍ Parece claro que la frecuencia de FM en pacientes con patología autoinmune (PA) es mayor que en la población general sin signos de autoinmunidad.
- ✍ No hay evidencia contundente que avale la hipótesis de que la FM puede tener una etiología autoinmune.
- ✍ El tratamiento farmacológico exitoso de la PA no correlaciona con mejoría de la FM en cuanto a comorbilidad.
- ✍ Contrariamente, el tratamiento de depresión y ansiedad en pacientes con PA tienen un impacto importante sobre el humor de estos pacientes, el que en caso negativo puede ser un gatillo determinante para el desarrollo de FM.
- ✍ La coexistencia de FM y ETC pueden complicar las decisiones terapéuticas adecuadas sobre la enfermedad de base, y es fundamental distinguir entre el cuadro sintomático de ambas patologías.
- ✍ Vías compartidas como inflamación, disfunción mitocondrial, disminución de niveles de antioxidantes podrían ser hilos conductores comunes a estas comorbilidades.
- ✍ Es incuestionable que la coexistencia de FM empeora la calidad de vida de pacientes con una ETC de base.

BIBLIOGRAFÍA

1. Queiroz LP: Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013, 17:356
2. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE et al.: EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2016, 1-11
3. Wolfe F, Ross K, Anderson J et al.: The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995, 38: 19-28
4. Choy E, Perrot S, Leon T et al.: A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Serv Res* 2010, 10:102
5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A et al.: The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010, 62:600-10
6. Yaune y, Amital d, Watad A et al.: A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2018, 48:121-33
7. Kindler LI, Bennett RM, Jones KD: Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiological evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Manag Nurs* 2011, 12:15-24
8. Giacomelli C, Talarico R, Bombardieri S, Bazzichi L: The interaction between autoimmune diseases and fibromyalgia: risk, disease course and management *Expert Rev Clin Immunol* 2013, 91:1069-76
9. Lichtenstein A, Tiosano S, Amital H. The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. *Curr Opin Rheumatol* 2018, 30: 94-100
10. Buskila D, sarzi-Puttini P: Fibromyalgia and autoimmune diseases: The pain behind Autoimmunity
11. Wilson RB, Gluck OS, Tesser JR et al.: Antipolymer antibody reactivity in a subset of patients with fibromyalgia correlates with severity. *J Rheumatol* 1999, 26:402-7
12. Klein R, Berg PA: High incidence of antibodies to patients with chronic fatigue and fibromyalgia syndrome and their relatives: evidence for a clinical entity of both disorders. *Eur J Med Res* 1995, 1: 21-6
13. Smart PA, Waylonis GW, Hackshaw KV: Immunologic profile of patients with fibromyalgia. *Am J Phys Med Rehabil* 1997, 76:231-4
14. Yanus MB, Hussey FX, Aldag JC: Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome. a controlled study. *J Rheumatol* 1993, 20: 1557-60
15. Körter I, Neuscheler D, Günaydin I et al.: Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? retrospective analysis with long term follow-up. *Rheumatol Int* 2007, 27:1031-9
16. Jong J, Kim DH, Park G et al.: Clinical significance of anti-dense fine speckled 70 antibody in patients with fibromyalgia. *Korean J Intern Med* 2019, 34:426-33.
17. Iannuccelli C, Spinelli FR Guzzo MP et al.: Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome symptoms of the inflammatory disease or associated fibromyalgia? *Clin Exp Rheumatol* 2012, 30:117-21
18. Romano TJ: Coexistence of fibromyalgia syndrome (FS) and systemic lupus erythematosus (SLE). *Scand J Rheumatol* 1992, 21: 12
19. Dömmez S, Pamuk ON, Ümit EG et al.: Autoimmune rheumatic disease associated symptoms in fibromyalgia patients and their influence on anxiety, depression and somatization: a comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2012, 30:65-9
20. Dhir V, Lawrence A, Aggarwald A, Misra R: Fibromyalgia in common and adversely affects pain and fatigue perception in North Indian patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009, 36:2443-8
21. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M et al.: Association of concomitant fibromyalgia with worse activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009, 61:794-800
22. Applbaum E, Lichtbroun A: Novel Sjögren's autoantibodies found in fibromyalgia patients with sicca and/or xerostomia. *Autoimmun Rev* 2019, 18:199-202
23. Costa SP, Lage LV, da Mota LM et al.: Fibromyalgia in primary antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Lupus* 2011, 20:1182-6
24. Magrey MN, Antonelli M, James N et al.: High frequency of fibromyalgia in patients with psoriatic arthritis: a pilot study. *Arthritis* 2013, 762921
25. Nasswetter G, Gut O, Belotti M, Pereyra A, Sohn D, Seijo L, Guaita S. Alteraciones tiroideas en pacientes con artritis reumatoidea. Artículos originales, *Revista Argentina de Reumatología*, 2000 Año 11 Nro. 3.
26. Suk JH, Lee JH, Kim JM: Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:401-4.
27. Nishioka K, Uchida T, Usul Ch et al.: High prevalence of anti-TSH receptor antibody in fibromyalgia syndrome. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2016, 1-6.
28. Pamuk ON, Kadir N: The frequency of thyroid antibodies in fibromyalgia patients and their relationship with symptoms. *Clin Rheumatol* 2007, 26:55-9.
29. Tovoli F, Giampaolo L, Caio G et al.: Fibromyalgia and coeliac disease: a media hype or an emerging clinical problem? *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31:S50-2.
30. Nishihara R, Marques AP, Mei A, Skare T: Celiac disease and fibromyalgia: Is there an association? *Rev Esp Enferm Dis* 2016, 108:107-8.
31. Rodrigo L, Blanco I, Bobes J, Serres FJ: Clinical impact of a gluten-free diet on health-related quality of life in seven fibromyalgia syndrome patients with associated celiac disease. *BMC Gastroenterol* 2013, 13: 157.
32. Arora N, Gupta A, Reddy SB: Antinuclear antibody and subserology testing in the evaluation of Fibromyalgia. A teachable moment. *JAMA* 2017, July 17, E1-E2.
33. Buskila D, Sarzi-Puttini P: Fibromyalgia and autoimmune diseases: the pain behind autoimmunity. *IMAJ* 2008, 10:77-8.
34. Clauw DJ: Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clin Proc* 2015, 90:680-92.
35. Giacomelli C, Talarico R, Bombardieri S, Bazzichi L: The interaction between autoimmune diseases and fibromyalgia: risk, disease course and management.

AUTOINMUNIDAD

Guía para Autores

NOTA

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

ALCANCES

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

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

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

AUTORES Y EDITORES

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

INFORMACIÓN REDUNDANTE O DUPLICADA

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

CONFLICTOS DE INTERÉS

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

PERMISOS PARA REPRODUCIR MATERIAL PREVIAMENTE PUBLICADO

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

TRABAJOS CONSIDERADOS PARA SU PUBLICACIÓN

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

Informes de investigación original

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

Artículos especiales

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

Informes de casos

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

Artículos de revisión

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

Carta al editor

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

Comunicaciones concisas

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

ESTRUCTURA Y CONTENIDO DE LA PRESENTACIÓN

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

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

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

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

2. Página titular

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

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

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

Los resúmenes estructurados estarán compuestos por los siguientes elementos:

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

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

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

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

ARTÍCULOS ORIGINALES: SECCIONES QUE DEBE CONTENER EL MANUSCRITO

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

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

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

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

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

Ejemplo 2 (libro):

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

Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

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

Ejemplo 4 (abstract):

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

Ejemplo 5 (cita de internet):

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

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

TABLAS O CUADROS

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

ILUSTRACIONES (FIGURAS)

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

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

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

PARTICIPACIÓN DE PACIENTES EN ESTUDIOS CLÍNICOS

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

ESTILO DE REDACCIÓN

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

LISTADO DE CONTROL

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

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

AUTOINMUNIDAD