

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 4 – Número 9 – Abril 2019

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Ricardo Russo
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

EDITORIAL

1. *Autoinmunidad* hoy
Comité de Redacción.

SARCOIDOSIS

2. Sarcoidosis
Soledad Retamozo, Pilar Brito-Zerón, Roberto Pérez-Álvarez, Mario Oscar Achad,
Lucio Pallarés, Eduardo Cuestas, Manuel Ramos-Casals.

PSORIASIS Y ARTRITIS PSORIÁSICA

11. Actualización en fisiopatología de psoriasis y artritis psoriásica:
de la genética a la entesis
John F. Jaramillo Gallego, Luciano F. Lo Giudice, Nicolás M. Zúcaro,
María L. Acosta Felquer, Javier Rosa.

INMUNOINFECTOLOGÍA

17. Inmunoinfectología
Amadeo S. Esposto.



Comité de Redacción

Directores

Alfredo Arturi

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

Ricardo Russo

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

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

Arkhetyp0, Arte en Comunicación.

Editores de Área

Inmunocardiología

Daniel Piñeiro – Editor

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

Secretaría de Redacción

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

Inmunodermatología

Gabriel Magariños – Editor

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

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

Inmunoendocrinología

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 CEMI. Sede Piombo.
Coordinador Curso Enfermedades Autoinmunes, SAR.

Sebastián A. Muñoz

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

Alberto O. Orden

Jefe del Servicio de Reumatología.
Hospital Aeronáutico Central.
Jefe del Departamento Médico.
Clínica San Camilo.

Director Curso de Enfermedades Autoinmunes, SAR.

María M. Katsicas – Editora

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

Secretaría de Redacción

Ana Laura Tolin

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.R.P.B.A.

Inmuno-neumonología

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

Rubén Darío Paz

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

Inmuno oftalmología

Ariel Schlaen – Editor

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

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

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

Soledad Ormaechea

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

Comité Asesor Editorial

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

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

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

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

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

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

Pablo Mannucci Walter. Especialista en Inmunología y Reumatología. 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 Neumología. UBA.

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

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

Profesor Titular Neumología UBA y USAL

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

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

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

Comité Asesor Científico Local

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. Hospital Italiano de La Plata

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

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

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

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. Hospital Italiano de La Plata.

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

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

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 en: GS Gráfica SRL. Charlone 958 - 1970 Avellaneda. Pcia. de Buenos Aires

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

Editorial

*Autoinmunidad, a dos años de su primera edición**Autoimmunity: two years from the first issue*

El editorial del primer número de la publicación ponía de relieve que sustentar el estado del arte sobre enfermedades inmunomediadas es un desafío para el crecimiento del saber médico dada la multiplicidad de especialidades involucradas y la constante evolución de los tratamientos, tanto en aquellas patologías órgano específicas como en las autoinmunes sistémicas.

Reproducir ese párrafo pone de relieve que nos planteamos el desafío de publicar trabajos que integren, articulen y ofrezcan una visión global de autoinmunidad, con la aspiración de consolidar una herramienta formativa e informativa de utilidad para todos los miembros del equipo de salud en el tratamiento de las distintas dolencias.

En suma, que con el transcurrir de las ediciones el medio se convierta en un auténtico lugar de encuentro posibilitando el desarrollo del conocimiento médico en cada una de las patologías.

En este período hemos publicado trabajos de Inmunodermatología, Inmunoendocrinología, Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (mayoritariamente), Inmuno-neumonología e Inmunooftalmología. También hemos incorporado publicaciones sobre las enfermedades autoinflamatorias, entidades inflamatorias sistémicas que habitualmente plantean dificultades diagnósticas por su similitud con las enfermedades autoinmunes, y que en ocasiones incluyen a mecanismos de autoinmunidad en su patogénesis.

Para este año nos hemos propuesto incorporar la temática de nuevas enfermedades autoinmunes. En esta edición publicamos una actualización sobre Inmunoinfectología y tenemos planificado incorporar otras 2 áreas una de las cuales, Gastroenterología, aún no se encuentra dentro del Comité Editorial.

Con respecto a la integración del mencionado Comité, comenzamos el volumen 4 con algunas modificaciones en el mismo:

1. Por razones laborales la Dra. Kumiko Eiguchi no puede continuar como codirectora de la publicación aunque continuará formando parte de ella como integrante del Comité Asesor Científico.
2. Su lugar será ocupado por el Dr. Ricardo Russo, Médico Inmunólogo / Reumatólogo, Jefe del Servicio de Inmunología y Reumatología del Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan.

3. El Dr. Russo será reemplazado como Editor de Área dentro de EAS por la Dra. María Martha Katsikas, Médica Reumatóloga del Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan.
4. Como Secretarías de Redacción la acompañarán:
 1. Dra. Ana Laura Tolín. Médica Inmunóloga Pediatra Servicio de Inmunología. Hospital Dr Humberto Notti, Mendoza.
 2. Dra. Alejandra Lampugnani. Departamento de Inmunología. Hospital Doctor Guillermo Rawson. San Juan.
5. Debido a su jubilación el Dr. Gustavo Nasswetter se retiró de la actividad en el Hospital de Clínicas y seguirá vinculado a la revista como integrante del Comité Asesor Editorial. En su sitio el Editor de Área dentro de EAS será el Dr. Alejandro Nitsche. Reumatólogo. Jefe de Reumatología del Hospital Alemán de Buenos Aires.
6. Serán Secretarías de Redacción;
 1. Dra. Cristina Amitrano. Médica Especialista en Reumatología/Medicina Interna/Medicina Legal. Staff Hospital Alemán de Buenos Aires.
 2. Dra. María Josefina Molina. Médica Especialista en Reumatología. Clínica A.M.E.B.P.B.A. Buenos Aires.

También deseamos comentar que este año iniciaremos un proceso de una mayor apertura geográfica del Comité Editorial, propiciando la conformación de núcleos de edición agrupados por zona geográfica en el interior del país.

Este objetivo en última instancia está orientado a institucionalizar la publicación, pues se trata de una apertura en profundidad y extensión para lograr la participación activa de un mayor número de profesionales que se sientan partícipes del medio ya que no somos el órgano de difusión de una sociedad científica. Cabe consignar que ya estamos alcanzando los 650 envíos en formato digital.

No queremos finalizar sin agradecer a todos los que en estos dos años con su presencia hicieron posible que *Autoinmunidad* transite este camino de crecimiento que sin duda hará posible comenzar su indexación en bases de datos internacionales una vez cumplidos los períodos que cada una establece.

Naturaleza: Revisión.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Sarcoidosis.

Recibido 14/01/2019

Aceptado 25/02/2019

Sarcoidosis

Sarcoidosis

Soledad Retamozo, Pilar Brito-Zerón, Roberto Pérez-Álvarez, Mario Oscar Achad, Lucio Pallarés, Eduardo Cuestas, Manuel Ramos-Casals.

Resumen

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica de etiología desconocida que se caracteriza por el desarrollo de granulomas epitelioides no caseificantes. Los pulmones son los órganos más afectados (>90 % de los casos), seguidos de los ganglios linfáticos, la piel y los ojos. Esta revisión resume las principales manifestaciones clínicas y las opciones actuales de farmacoterapia. Los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento para la sarcoidosis. Para los pacientes con las formas más severas de sarcoidosis (que necesitarán glucocorticoides durante largos períodos de tiempo) y para aquellos que son intolerantes o resistentes al tratamiento, se utilizan medicamentos inmunosupresores como agentes ahorradores de glucocorticoides. El manejo de la sarcoidosis extratorácica debe adaptarse al órgano u órgano específico involucrado; sin embargo, hay datos limitados de ensayos controlados para guiar el tratamiento de estos pacientes. La aparición de terapias biológicas ha aumentado el arsenal terapéutico disponible para tratar la sarcoidosis, siendo los agentes anti-TNF monoclonales los más prometedores, pero su uso todavía está limitado por la falta de licencias y costos.

Palabras claves: sarcoidosis, tratamiento, glucocorticoides, metotrexato, azatioprina, leflunomida, infliximab, adalimumab.

Abstract

Sarcoidosis is a systemic disease of unknown etiology characterized by the development of non-caseating epithelioid granulomas. The lungs are the most commonly involved organ (>90% of cases), followed by the lymph nodes, the skin, and the eyes. Areas covered: This review summarizes current pharmacotherapy options and future directions for the development of new therapies. Glucocorticoids are the first-line therapy for sarcoidosis. For patients with the most severe forms of sarcoidosis (who will need glucocorticoids for long periods) and for those intolerant or refractory, immunosuppressive drugs are used as sparing agents. The management of extrathoracic sarcoidosis must be tailored to the specific organ or organs involved; however, there is limited data from controlled trials to guide the treatment of these patients. The emergence of biological therapies has increased the therapeutic armamentarium available to treat sarcoidosis, with monoclonal anti-TNF agents being the most promising, but their use is still limited by a lack of licensing and costs.

Keywords: Sarcoidosis, therapy, glucocorticoids, methotrexate, azathioprine, leflunomide, infliximab, adalimumab.

Soledad Retamozo

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

Pilar Brito-Zerón

Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Departamento de Medicina Interna, Hospital CIMA-Sanitas, Barcelona. Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Josep Font, CELLEX-IDIBAPS, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, ICMID, Hospital Clínic, Barcelona, España. Grupo de Estudio SarcoGEAS-SEMI, Grupo de estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémica (GEAS), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Roberto Pérez-Álvarez

Departamento de Medicina Interna, Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo, España. Grupo de Estudio SarcoGEAS-SEMI, Grupo de estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Mario Oscar Achad

Clínica Médica, Instituto Modelo de Cardiología Privado S.R.L. Córdoba, Argentina. Cátedra de Medicina Interna, Hospital San Roque, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Lucio Pallarés

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Departamento de Medicina Interna, Hospital de Son Espases, Palma de Mallorca, España. Grupo de Estudio SarcoGEAS-SEMI, Grupo de estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Eduardo Cuestas

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

Manuel Ramos-Casals

Grupo de Investigación del Síndrome de Sjögren (AGAUR), Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Josep Font, CELLEX-IDIBAPS, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, ICMID, Hospital Clínic, Barcelona, España. Grupo de Estudio SarcoGEAS-SEMI, Grupo de estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dra. Soledad Retamozo

Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Córdoba, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET). Sagrada Familia 359. 5000 Córdoba. Prov. de Córdoba, Argentina. soleteramozo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La primera descripción de una posible Sarcoidosis se atribuye a Hutchinson y Bernier en 1877 quienes describieron dos pacientes con lesiones cutáneas denominadas psoriasis papilar livedoide y lupus pernio. Diez años más tarde, Boek describió con más precisión la anatomía patológica de lesiones similares en otro paciente con adenopatías periféricas y compromiso de la mucosa nasal, acuñando el término de "lesiones sarcoides benignas múltiples de la piel". En 1934, Shaumann, reagrupó todos los casos descritos con el nombre de linfogranulomatosis benigna. No obstante, fue el año 1953, cuando Löfgren describió la enfermedad con más precisión., en pacientes que presentaban un eritema nodoso en la forma de inicio, y se asociaba con fiebre, artralgias y adenopatías bilaterales. En la formación de los granulomas, y en su evolución a fibrosis, se han implicado una gran cantidad de factores etiopatogénicos, incluyendo genéticos e infecciosos; la relación con las micobacterias siempre se ha considerado controvertida.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad ocurre tanto en hombres como en mujeres, con un ligero predominio en mujeres (1), y la mayoría de los pacientes tienen entre 20 y 50 años de edad; sin embargo, en Europa y Japón, se produce un segundo pico de incidencia en mujeres menores de 50 años (2). La sarcoidosis es una enfermedad rara, pero ocurre en todo el mundo, con grandes variaciones étnicas y geográficas en la prevalencia e incidencia. La prevalencia estimada en Europa es de alrededor de 10 casos por cada 100.000 habitantes, y es significativamente mayor en países del norte (21-85 casos en Irlanda, 64 casos en Suecia) (3) y en cohortes multiétnicas de Londres, con indios occidentales, irlandeses y asiáticos que tienen una mayor prevalencia que los pacientes nacidos en el Reino Unido (4). En España, casi una cuarta parte de los casos se diagnostican en personas no nacidas en España (5). En los EE. UU., la sarcoidosis es más común en los afroamericanos, con tasas de prevalencia de hasta 140 casos por cada 100.000 habitantes (6,7). Con respecto al género, la incidencia de sarcoidosis es mayor en mujeres, tanto negras como africanas, americano y blanco (3,8). Las diferencias en la prevalencia y el fenotipo entre grupos étnicos también están influenciadas por factores socioeconómicos (3).

CLÍNICA

Síntomas y signos

La clínica respiratoria es la predominante en la enfermedad, siendo la tos y la disnea las manifestaciones más frecuentes (11). Dentro de los síntomas generales, los dolores musculoesqueléticos y la fatiga son de las manifestaciones más frecuentes, de muy difícil manejo (12). Las manifestaciones cutáneas son frecuentes. Dentro de las lesiones inespecíficas, el eritema nodoso suele ser una de las lesiones objetivadas

con más frecuencia, generalmente en la cara anterior de las piernas y rodillas. Se trata de lesiones nodulares de aspecto rojizo y con una superficie brillante. Suelen ser calientes al tacto y dolorosas a la palpación (10). El lupus pernio suele objetivarse en las partes acras bien de la nariz, orejas, dedos o mejillas. Son lesiones en forma de placas mal definidas, cuyo tamaño puede ser variable y a veces pueden adoptar una forma nodular de aspecto violáceo. La nariz en silla de montar está causada por la destrucción del tabique nasal y huesos nasales dando lugar a una deformidad nasal, la denominada "nariz en silla de montar". La sarcoidosis cicatricial, objetivada sobre todo en las zonas de heridas quirúrgicas, traumatismos o punción, suele adoptar un aspecto de cicatriz queiloide de aspecto violáceo. Si bien la sarcoidosis puede afectar todas las estructuras oculares, la uveítis anterior granulomatosa suele ser una de las alteraciones más frecuentes descritas, La uveítis posterior suele ser otro hallazgo frecuente en los pacientes con sarcoidosis. Puede manifestarse en forma de una coroidoretinitis o periflebitis, las cuales en el examen del fondo de ojo configuran una imagen clásica característica denominada taches de bougie. Otra de las alteraciones oculares descritas en la sarcoidosis es la queratoconjuntivitis sicca, cuando se hallan comprometidas las glándulas lagrimales. En la exploración física podemos objetivar una hepatoesplenomegalia sin signos de hipertensión portal, junto con adenopatías periféricas. La afección ósea. Suele describirse en el 5-15 % de los casos. En la mayoría de las veces suelen tratarse de lesiones óseas asintomáticas, aunque algunas veces pueden ocasionar dolor, tumefacción y deformidades. Entre las zonas óseas más frecuentes descritas, se hallan los huesos de las manos y los pies, pero también se han descrito lesiones en el cráneo, vértebras y resto del esqueleto.

Existen presentaciones clínicas fenotípicas específicas de la enfermedad, como son el síndrome de Löfgren (eritema nodoso, adenopatías hiliares, afectación articular y fiebre) y el síndrome de Heerfordt (uveítis asociada a fiebre, parotiditis y parálisis facial periférica).

Órganos afectados

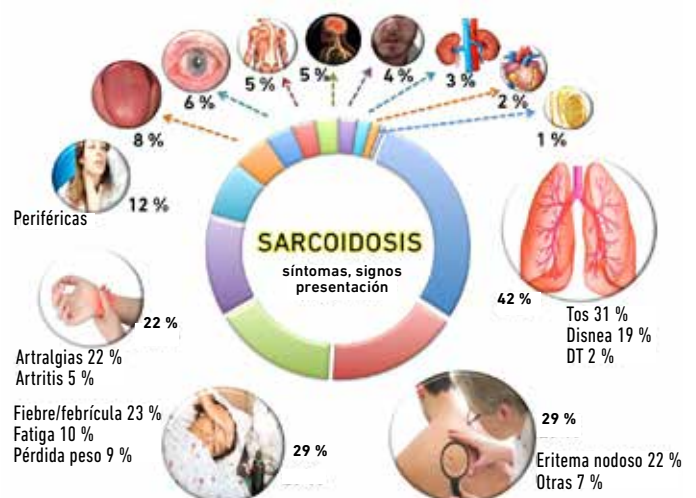


Figura 1. Frecuencia aproximada de los principales signos y síntomas.

1) Afectación torácica

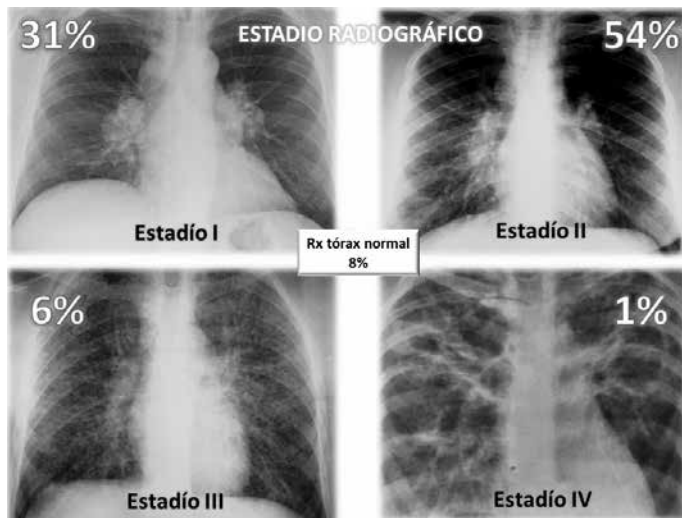


Figura 2. Estadios radiológicos de la sarcoidosis (clasificación de Schall)

Los principales órganos afectados son el pulmón y los ganglios mediastínicos. La afectación torácica es la más frecuente y en más del 90 % de los pacientes hay alteraciones radiológicas en algún momento de la evolución de la enfermedad (13). No obstante, la radiografía de tórax puede ser normal en presencia de enfermedad parenquimatosa demostrada histológicamente. En pacientes asintomáticos, las alteraciones de la radiografía de tórax pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. Los estadios radiológicos de la sarcoidosis torácica (clasificación de Schall) se resumen de la siguiente manera:

Estadio	Descripción radiológica
Estadio 0	Rx tórax normal
Estadio I	Adenopatías hiliares bilaterales y paratraqueal derecha
Estadio II	Adenopatías hiliares con infiltrados pulmonares
Estadio III	Infiltrados pulmonares sin adenopatías
Estadio IV	Fibrosis pulmonar (retracción hilar, bullas, quistes, enfisema o hipertensión pulmonar)

2) Afectación sistémica o extratorácica (Figura 3)

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica que puede afectar a cualquier órgano o sistema. Las principales afectaciones extratorácicas fueron definidas y estandarizadas por el grupo internacional WASO. En todos los casos no deben existir otras causas que puedan explicar los hallazgos clínicos / analíticos / radiológicos (14).

Principales manifestaciones de la sarcoidosis órgano por órgano (WASOG classification):

1. Sarcoidosis cutánea

- ☞ Eritema nodoso (15).
- ☞ Lupus pernio.
- ☞ Pápulas-nódulos inflamatorias en cicatriz-tatuajes.

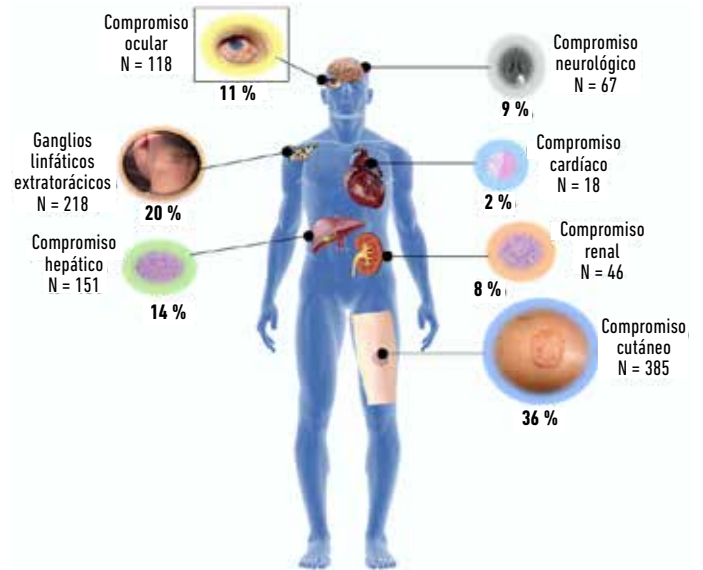


Figura 3. Frecuencia de afectación de los principales órganos.

- ☞ Lesiones eritematosas o violáceas.

2. Sarcoidosis adenopática extratorácica

- ☞ Ganglios palpables múltiples cervicales/epitrocleares sin síntomas B.
- ☞ Ganglios patológicos internos (>2 cm) en al menos 2 territorios distintos sin síntomas B.

3. Sarcoidosis ocular

- ☞ Uveítis (16).
- ☞ Neuritis óptica.
- ☞ Alteración exploración oftalmológica (precipitados grasa carnero, nodulosis iris, pars planitis, collar de perlas, bolas de nieve).
- ☞ Inflamación glándulas lacrimales.
- ☞ Retinitis.
- ☞ Escleritis.

4. Sarcoidosis hepática

- ☞ Niveles elevados de enzimas hepáticas x3.
- ☞ Hepatomegalia demostrada por pruebas de imagen.
- ☞ Nódulos hepáticos en prueba de imagen (17).

5. Sarcoidosis esplénica

- ☞ Nódulos esplénicos de baja atenuación en TAC.
- ☞ Nódulos esplénicos hipercaptantes en gammagrafía/PET.

6. Sarcoidosis salival

- ☞ Patrón gammagráfico de captación ("signo del panda").
- ☞ Captación en PET.
- ☞ Parotidomegalia.
- ☞ Crecimiento de otras glándulas salivares.

7. Sarcoidosis oral

- ☞ Granulomatosis ORL demostrada por visión directa.
- ☞ Afectación ORL compatible en cualquier prueba de imagen incluyendo PET (18).

8. Sarcoidosis articular/ósea

- ✎ Hallazgos típicos radiográficos (patrón trabecular, osteólisis, quistes).
- ✎ Dactilitis.
- ✎ Tenosinovitis nodular.
- ✎ Captación ósea gammagráfica/PET.

9. Sarcoidosis muscular

- ✎ Afectación muscular por RM.
- ✎ Captación muscular gammagráfica.
- ✎ Masas musculares palpables.
- ✎ Elevación de enzimas (CK/aldolasa).

10. Sarcoidosis renal

- ✎ Insuficiencia renal que responde a tratamiento.
- ✎ Biopsia positiva.

11. Metabolismo calcio/vit d

- ✎ Hipercalcemia.
- ✎ Nefrolitiasis cálcica.
- ✎ Hipercalciuria.

12. Neurosarcoidosis

- ✎ Enfermedad granulomatosa del SNC afectando meninges, cerebro, sistema ventricular, nervios craneales, pituitaria, medula espinal, vasos cerebrales y/o raíces medulares RM cerebral compatible con neurosarcoidosis.
- ✎ Inflamación en LCR (aumento de proteínas y/o células).
- ✎ Diabetes insípida no atribuible a otras causas.
- ✎ Neuropatía periférica no atribuible a otras causas (18).

13. Sarcoidosis cardíaca

- ✎ Miocardiopatía que responde a tratamiento.
- ✎ Bloqueo AV que responde a tratamiento.
- ✎ Reducción fracción eyección VI sin otras causas.
- ✎ BAV de II o III grado.
- ✎ Captación parcheada cardíaca en PET.
- ✎ RM cardíaca compatible.
- ✎ Captación gammagráfica cardíaca patológica (19).

14. Médula ósea

- ✎ Captación difusa PET.
- ✎ Anemia (Hb < 10g/dL) de causa no explicada.
- ✎ Leucopenia (<4000) de causa no explicada.
- ✎ Plaquetopenia (<100,000) de causa no explicada.

DIAGNÓSTICO

Sospecha clínica

Las principales manifestaciones de sospecha clínica para el diagnóstico de sarcoidosis incluyen la presencia de eritema nudoso y/o afectación periarticular de tobillos, síntomas respiratorios (tos y/o disnea y/o dolor torácico), poliadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, síndrome constitucional o febril prolongado, lesiones cutáneas de aspecto granulomatoso como lupus pernio, sarcoidosis cicatricial o

maculopápulas, nódulos y placas, uveítis anterior (especialmente granulomatosa) y/o posterior, meningitis crónica aséptica, parálisis facial periférica, parotidomegalia crónica o recurrente o litiasis cálcica recidivante con hipercalciuria con/sin hipercalcemia.

Pruebas diagnósticas

El estudio básico debe incluir la historia clínica (incluyendo historia ocupacional y ambiental), examen físico, examen oftalmológico, analítica general (incluyendo calcio), sedimento de orina, enzima convertidora de angiotensina, electrocardiograma, radiografía de tórax (TAC pulmonar siempre que sea posible) y funcionalismo pulmonar completo (espirometría, volúmenes y difusión)

Histopatología

El papel de la histopatología en el diagnóstico de la sarcoidosis es la identificación de los granulomas en muestras de tejido, junto a la realización de los estudios complementarios necesarios para excluir otras causas de granulomas (infecciones por micobacterias, hongos y parásitos, la enfermedad crónica del berilio y otras neumoconiosis, la neumonitis por hipersensibilidad y la granulomatosis de Wegener). Los granulomas de la sarcoidosis son lesiones inespecíficas que, por sí solas y en ausencia de un agente etiológico identificable, no son diagnósticos de sarcoidosis ni de ninguna otra enfermedad específica. No todas las enfermedades que presentan granulomas no necrosantes de etiología indeterminada son sarcoidosis. Los granulomas de la sarcoidosis pueden presentar una cantidad mínima de necrosis focal (en casos con mayor grado de necrosis, se debe sospechar una etiología infecciosa u otra etiología). El diagnóstico debe basarse cuando los hallazgos clínicos y radiológicos compatibles son respaldados por la demostración de granulomas no necrosantes negativos a microorganismos.

Inmunología

La sarcoidosis es una enfermedad en la que los marcadores inmunológicos no juegan un papel diagnóstico clave. Desafortunadamente, actualmente no existe un biomarcador confiable para definir la gravedad de la enfermedad y su pronóstico.

Criterios clasificatorios

No existen unos criterios clasificatorios internacionalmente estandarizados para realizar el diagnóstico de la enfermedad. En la práctica clínica se suelen utilizar las recomendaciones de la American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) (20), que basan el diagnóstico de la sarcoidosis en la existencia de hallazgos clínicos y/o radiológicos compatibles con sarcoidosis de acuerdo a la clasificación WASOG, una biopsia de tejido

con evidencia histológica de granulomas no caseificantes, y la ausencia de otras causas de enfermedad granulomatosa. La mayoría de expertos permiten la inclusión de un cierto porcentaje de pacientes sin estudio histopatológico debido a imposibilidad de realizar la biopsia (negativa del paciente, biopsia blanca o complicada, accesibilidad compleja del órgano afecto, etc.).

Índices de actividad

Diversos estudios han identificado diversos factores pronósticos que incluyen el perfil epidemiológico (edad al diagnóstico >40 años, etnia afroamericana), respiratorio (sarcoidosis pulmonar progresiva, insuficiencia respiratoria) y especialmente determinadas presentaciones extratorácicas (neurosarcoidosis, afectación miocárdica, hipercalcemia refractaria, nefrocalcinosis, lupus pernio, uveítis crónica, lesiones óseas quísticas). Es muy importante la valoración de enfermedades concomitantes que incrementan de forma significativa la morbilidad y mortalidad del paciente con sarcoidosis.

Diagnóstico diferencial

La presencia de numerosas enfermedades concomitantes en el momento del diagnóstico será considerada como criterio de exclusión (WASOG).

Enfermedades concomitantes

1. Infecciones

- ✎ Bacterias: *Brucella*, *Yersinia*, *Tularemia*, *Chlamydia trachomatis*, *Bartonella*, *Mycoplasma*, *Tropheryma whipplei*, *Helicobacter pylori*, *Rickettsias*, Lúes.
- ✎ Micobacterias: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, micobacterias atípicas (*Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*).
- ✎ Virus: Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr.
- ✎ Hongos: Aspergilosis, criptococosis, histoplasmosis, coccidiomicosis.
- ✎ Protozoos: *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma*, *Leishmania*.
- ✎ Parásitos: Esquistosoma, *Toxocara*.

2. Granulomas por cuerpo extraño

- ✎ Astillas de madera, pigmentos de tatuaje.

3. Granulomas por agentes químicos

- ✎ Beriliosis, silicosis, talcosis.

4. Granulomas por fármacos

- ✎ Sulfonamidas, fenilbutazona, halotano, nitrofurantoína.

5. Neoplasias:

- ✎ Linfomas, seminomas, disgerminomas, pinealomas, metástasis de carcinoma.

6. Otras enfermedades pulmonares

- ✎ Alveolitis alérgica extrínseca.
- ✎ Neumonía intersticial crónica.

7. Granulomatosis idiopáticas (gastrointestinales, hepáticas, renales)

8. Enfermedades órgano-específicas

- ✎ Cirrosis biliar primaria.
- ✎ Enfermedad inflamatoria intestinal.

9. Enfermedades sistémicas

- ✎ Histiocitosis X.
- ✎ Artritis reumatoide.

10. Vasculitis

- ✎ Granulomatosis con poliangeítis.
- ✎ Arteritis de células gigantes.

TRATAMIENTO

No todos los pacientes con sarcoidosis requieren tratamiento sistémico. La decisión de tratar la sarcoidosis se suele basar en la afectación grave o progresiva de órganos vitales junto con el deterioro de la calidad de vida del paciente.

Existen tres líneas de tratamiento para la sarcoidosis grave. El tratamiento de primera línea continúa siendo los corticosteroides (9). El uso de antimetabolitos como el metotrexato y la azatioprina suelen reservarse para pacientes intolerantes a los corticosteroides (terapia de segunda línea). El tratamiento de tercera línea con los anticuerpos anti-TNF y otros agentes es para aquellos pacientes que no pueden ser controlados por la terapia de primera y segunda línea (21).

Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) son el tratamiento de primera línea para la sarcoidosis. La efectividad de los GC se demostró de manera convincente en estudios no controlados en el siglo XX (22), y todos los documentos de consenso publicados hasta ahora aceptan a los GC como la terapia de primera línea. Sin embargo, ningún estudio ha evaluado la dosis y duración del tratamiento más adecuadas, que a menudo se eligen de acuerdo con el órgano predominantemente involucrado y la gravedad de la presentación clínica. El tratamiento de inducción recomendado para la sarcoidosis pulmonar consiste en prednisona 20-40 mg diarios durante 6 a 12 semanas (23), mientras que en algunas presentaciones potencialmente mortales que involucran el sistema nervioso central (SNC), el corazón, los riñones o los ojos, la dosis inicial puede alcanzar 1 mg/kg por día (24). El consenso basado en el método Delphi hizo hincapié en que una dosis de mantenimiento >10 mg de prednisona equivalente diaria era inaceptable y requeriría agentes inmunosupresores (23). Dado que no hay ninguna evidencia sólida sobre esto, se sugiere mejoras significativas después de más de

2 años de tratamiento continuado con GC (22), y teniendo en cuenta los efectos secundarios, a menudo se recomienda un máximo de 12 meses de terapia de mantenimiento para prevenir las recaídas (24).

Agentes inmunosupresores

Existe un consenso de que el inicio de agentes inmunosupresores concomitantes junto con los GC como terapia de inducción no se recomienda rutinariamente (23). En pacientes con las formas más graves de sarcoidosis, que necesitarán GC durante largos períodos de tiempo (y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo de toxicidad por GC), y en aquellos que son intolerantes o refractarios a los GC, los agentes inmunosupresores se utilizan como agentes ahorradores de GC con el objetivo de reducir el uso crónico de corticosteroides a la dosis de mantenimiento aceptada de <10 mg/día lo más rápido posible (25). Se recomienda no disminuir los GC durante al menos 1 mes después de la adición del agente inmunosupresor, que a menudo toma varios meses para alcanzar la máxima eficacia terapéutica, debido a la alta tasa de recaídas asociadas con el excesivo descenso de los GC. Es mucho menos probable que la interrupción completa de los GC tenga éxito al alcanzar una dosis de mantenimiento muy baja, ya que los agentes inmunosupresores normalmente no son suficientes para controlar la sarcoidosis sola; incluso una dosis de 1-2 mg/d puede marcar la diferencia entre un control efectivo y no efectivo a largo plazo (26).

Metotrexato

El metotrexato es un agente terapéutico fundamental para enfermedades como la artritis reumatoide y es el agente inmunosupresor más estudiado para el tratamiento de la sarcoidosis. La acción antiinflamatoria del metotrexato se ha asociado con la liberación de adenosina que provoca su efecto a través de los receptores A2A de adenosina siguiendo otros mecanismos distintos a los informados para los GC (27). En un reciente consenso basado en la metodología Delphi, los expertos en sarcoidosis, consideraron al metotrexato como el agente inmunosupresor preferido para agregar a los GC en pacientes que necesitarán GC durante largos períodos de tiempo, o que son intolerantes o refractarios a los GC (23) pero, como opción de tratamiento de primera línea (ya sea en combinación con GC o como monoterapia), se recomendó solo para situaciones excepcionales (27). Las recomendaciones específicas (27) incluyen una dosis inicial que varía de 5 a 15 mg por semana y la prescripción concomitante de ácido fólico (al menos 5 mg por semana o 1 mg por día). La evidencia científica sobre el uso de metotrexato en la sarcoidosis, basada en los resultados de 10 estudios (un ensayo clínico aleatorizado (ECA), uno prospectivo, un caso-control y 7 estudios retrospectivos), incluyeron 413 pacientes (28-37). Las poblaciones de estudio consistieron principalmente en pacientes refractarios y/o intolerantes a los GC (n=9) con presentaciones clínicas no seleccionadas (n=8, uno en niños); los otros dos estudios incluyeron pacientes con sarcoidosis pulmonar y

musculoesquelética, respectivamente. La dosis semanal de metotrexato utilizada osciló entre 7,5 y 15 mg/semana. Siete estudios (28,29, 33-37) evaluaron una respuesta terapéutica global e informaron que el metotrexato fue efectivo en 90/162 pacientes (55%), con una amplia variabilidad entre los estudios que osciló entre el 23% (29) y el 100% (34,37); la eficacia fue significativamente mayor en los estudios que utilizaron metotrexato en combinación con GC (69/87, 79%) en comparación con aquellos en los que se usó metotrexato en monoterapia (21/75, 28%). Un pequeño ECA con 24 pacientes (32) encontró un efecto significativo del metotrexato en el resultado primario (reducción de la dosis de GC), un resultado también informado por 3 estudios no controlados (30,33,37).

Azatioprina

Tres estudios no controlados, incluyeron 76 pacientes, evaluaron específicamente el uso de azatioprina en la sarcoidosis (dos estudios evaluaron específicamente la sarcoidosis pulmonar) (30,38,39). La dosis de azatioprina osciló entre 100 y 150 mg/d. Los dos pequeños estudios retrospectivos informaron una eficacia global de 15/20 (75%). Un estudio de control de casos (30) comparó metotrexato y azatioprina y no encontró diferencias significativas para ninguno de los resultados terapéuticos pulmonares (mejoría en los valores de FEV1, CVF y DLCO) excepto para DLCO después de 1 año de seguimiento, aunque se encontró una mejoría menor en pacientes tratados con azatioprina ($p=0,049$). La dosis diaria de prednisona disminuyó en una media de 6 mg por año en ambos brazos de tratamiento. Los dos grupos no estaban equilibrados, con una frecuencia significativamente mayor de pacientes no blancos y valores más altos de DLCO en el grupo tratado con metotrexato. Los efectos adversos gastrointestinales, erupción cutánea, fiebre y malestar son los síntomas más comunes reportados por los pacientes. Sin embargo, debido a su toxicidad hepática limitada y generalmente reversible, la azatioprina es una alternativa útil al metotrexato.

Los recuentos sanguíneos completos y las pruebas de hígado en suero deben controlarse regularmente para detectar toxicidad drogas. Toxicidad (40).

Leflunomida

La leflunomida también se ha descrito como una alternativa al metotrexato en la sarcoidosis. Dos estudios retrospectivos han probado el uso de leflunomida en 108 pacientes (41,42). Con respecto a la afectación pulmonar, Baughman *et al.* (41) reportaron una mejoría en 12/16 (75%) pacientes, mientras que Sahoo *et al.* (42) informaron una mejoría significativa en la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Con respecto a la sarcoidosis extratorácica, Sahoo *et al.* (42) reportaron mejoría en 37/54 (68%) pacientes, mientras que Baughman *et al.* (32) informaron mejoría en 23/28 (82%) pacientes con sarcoidosis ocular. Sahoo *et al.* (42) también

informaron una reducción significativa en la dosis de GC ($p < 0,001$). Los efectos secundarios más comunes de la leflunomida son gastrointestinales, erupción cutánea, alopecia, anemia y neuropatía periférica. La leflunomida está contraindicada en el embarazo. Debido a que la leflunomida tiene una vida media prolongada de más de 30 días, los pacientes que desarrollan una toxicidad grave deben considerarse para el tratamiento con colestiramina.

Micofenolato

Cuatro estudios retrospectivos no controlados han evaluado específicamente el uso de micofenolato en 64 pacientes con sarcoidosis (43–46). El estudio más grande, que incluyó 37 pacientes, no encontró una mejoría significativa en las pruebas pulmonares, mientras que se informó una buena respuesta en pacientes con neurosarcoidosis y uveítis. Todos los estudios informaron una reducción significativa en la dosis de GC. Los casos informados aislados se centran en el uso exitoso de micofenolato en las complicaciones extratorácicas graves, incluida la sarcoidosis renal, neurológica, de médula ósea y gastrointestinal. Los efectos secundarios más comunes del micofenolato son hiperglucemia, hipercolesterolemia y efectos secundarios gastrointestinales, como diarrea y vómitos. La supresión de la médula ósea y la disfunción hepática pueden ocurrir y los conteos de células sanguíneas y las enzimas hepáticas deben ser monitoreados. El micofenolato está contraindicado en el embarazo (40). En estudios informados en pacientes con sarcoidosis, los principales efectos secundarios fueron las infecciones y la leucopenia.

Ciclofosfamida

El nivel de evidencia científica reportada sobre el uso de ciclofosfamida en pacientes con sarcoidosis se limita a varios informes de casos aislados en pacientes complejos o que ponen en peligro la vida del paciente. En una serie de 7 pacientes con neurosarcoidosis, Doty *et al.* (47) informaron una respuesta terapéutica en 4 (57%) y un efecto significativo en la reducción de la dosis de GC. Informes aislados también han usado ciclofosfamida para tratar la sarcoidosis cardíaca. La dosis intravenosa habitual es de 500 mg administrados una vez cada 2 semanas durante 3 meses. La ciclofosfamida puede causar toxicidad en los sistemas hematológico, dermatológico, metabólico, gastrointestinal y genitourinario. La terapia con ciclofosfamida a largo plazo se asocia con cistitis hemorrágica y carcinoma de vejiga, y puede causar esterilidad tanto en hombres como en mujeres (40).

Terapias biológicas

Terapias anti-TNF

En los últimos 10 años, los agentes biológicos han surgido como un nuevo tipo de medicamento para el tratamiento de la sarcoidosis. Las terapias dirigidas a los anti-TNF fueron

los primeros productos biológicos utilizados en pacientes con sarcoidosis, siguiendo el razonamiento de que el TNF- α es secretado por los macrófagos en pacientes con sarcoidosis activa desempeñando un papel clave en el desarrollo del granuloma sarcoide (40,48). Las terapias dirigidas a los TNF incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF (infiximab, adalimumab, golimumab), una proteína recombinante que fusiona el receptor del TNF con el extremo constante del anticuerpo IgG1 (etanercept) y un fragmento Fab pegilado de anticuerpo monoclonal humanizado TNF- α (certolizumab).

Los agentes anti-TNF tienen un perfil de seguridad muy específico, especialmente con respecto al aumento del riesgo de reactivación de la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas (39). El riesgo se puede minimizar mediante la detección de tuberculosis latente mediante la prueba cutánea de tuberculina y, en pacientes que ya se encuentran en tratamiento inmunosupresor, utilizando M. tuberculosis-specific interferon gamma assays (IGRAs) (48).

También puede producirse una reacción alérgica al anticuerpo quimérico, infiximab, y esto puede reducirse mediante la administración conjunta del medicamento con metotrexato. Esto ocurre con menos frecuencia con anticuerpos anti-TNF totalmente humanizados como el adalimumab (40). A pesar de la eficacia de los agentes anti-TNF en la sarcoidosis, estos agentes pueden, paradójicamente, desencadenar la sarcoidosis en otras enfermedades (48).

Con respecto a la selección del agente biológico, la evidencia científica actual apunta claramente al uso preferido de anti-TNF monoclonales (infiximab y adalimumab) sobre etanercept y golimumab. Sin embargo, la dosis recomendada y la duración de la terapia no están claras. En un estudio, no hubo diferencias en la tasa de respuesta para 3 vs. 5 mg/kg. Sin embargo, la mayoría de los médicos usan 5 mg/kg, y el consenso de Delphi (49) sugiere una dosis de 5 mg/kg (83% de acuerdo) en un régimen de inducción en las semanas 0, 2 y 6 (acuerdo de 100%) y un régimen de mantenimiento cada 4–6 semanas (acuerdo 77%), sugiriendo al menos 6 meses para considerar la interrupción debido a la falta de efectividad (72% del acuerdo). La dosis de adalimumab es aún menos clara, y las recomendaciones Delphi fueron más heterogéneas, lo que hace que las posiciones consensuales sólidas sean difíciles (23). Con frecuencia, los pacientes reciben tratamiento durante al menos un año, pero no está claro cuándo debe producirse la interrupción, y la opinión general fue retirar gradualmente el fármaco aumentando el intervalo entre dosis (49), aunque no hay ensayos clínicos que apoyen este enfoque.

No está claro si se debe usar infiximab y adalimumab como agentes ahorradores de GC o si pueden agregar una eficacia terapéutica adicional en pacientes refractarios a altas dosis de GC. Los informes sugieren que el infiximab puede ser efectivo en los casos en que las dosis convencionales de prednisona no han logrado controlar la enfermedad de la

piel o neurológica (50). Sin embargo, un análisis del mayor ECA no encontró diferencias entre el infliximab y el placebo en pacientes tratados con ≥ 20 mg de GC (51). Los futuros estudios controlados deben comparar la eficacia y el perfil de seguridad de infliximab frente a GC en pacientes sin tratamiento previo.

Además, ningún estudio ha comparado directamente el infliximab con el adalimumab. Crommelin *et al.* (52) informaron una tasa de eficacia del 39% en 18 pacientes que cambiaron de infliximab a adalimumab, mientras que Vallet *et al.* (53) informaron una tasa de eficacia similar en pacientes con uveítis refractaria de diferentes etiologías, incluida la sarcoidosis. Diversas pruebas confirman el uso preferencial de los agentes anti-TNF monoclonales sobre el etanercept, incluidos los resultados de los ECA y los estudios prospectivos, por la cantidad significativa de casos de sarcoidosis inducida por etanercept con respecto al infliximab (incluidos los casos graves de hipercalcemia, neurosarcoidosis, enfermedad renal y cardiaca), y por la eficacia histológicamente demostrada de infliximab para inducir la resolución de granulomas sarcoides debido a la desaparición de macrófagos probablemente causados por lisis celular o apoptosis (54).

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de la sarcoidosis siempre debe abordarse como un proceso de múltiples etapas basado en una integración caso por caso de datos clínicos, radiológicos, histológicos y serológicos, ninguno de los cuales es patognomónico.

El tratamiento de la sarcoidosis aún no está totalmente estandarizado. Los pacientes con sarcoidosis pueden presentar escenarios clínicos muy heterogéneos que pueden no requerir tratamiento, manejo de síntomas a corto plazo, tratamiento crónico o intervenciones inmediatas en situaciones que amenazan la vida. El médico tratante debe decidir cuándo es necesaria la intervención y la duración de la terapia. El empeoramiento de los síntomas siempre requiere una evaluación cuidadosa para determinar la progresión de la enfermedad, las complicaciones del tratamiento y descartar otras enfermedades no relacionadas con la sarcoidosis (50). Se han publicado menos de 10 ECA en pacientes con sarcoidosis, la mayoría de los cuales pueden ayudar a las decisiones de tratamiento para la sarcoidosis pulmonar, pero muy pocos ensayos se han diseñado específicamente para evaluar el manejo terapéutico de la sarcoidosis extratorácica. La mayoría de los casos de sarcoidosis son agudos o autolimitados o tienen una excelente respuesta a los cursos cortos de GC; sin embargo, un porcentaje no bien establecido de pacientes puede presentar presentaciones que ponen en peligro la vida o son refractarios a la terapia estándar (55).

BIBLIOGRAFÍA

- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, *et al.*. Google-Driven Search For Big Data In Autoimmune Geoepidemiology: Analysis Of 394,827 Patients With Systemic Autoimmune Diseases. *Autoimmun Rev.* 2015;14:670-9.
- Valeyre D, Prasse A, Nunes H, *et al.*. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014;383:1155-67.
- Dubrey S, Shah S, Hardman T, *et al.*. Sarcoidosis: The Links Between Epidemiology And Aetiology. *Postgrad Med J.* 2014;90:582-9.
- Mcnicol Mw, Luce Pj. Sarcoidosis In A Racially Mixed Community. *J R Coll Physicians.* 1985;19:179-183.
- Brito-Zerón P, Sellares J, Bosch X, *et al.*. Epidemiologic Patterns Of Disease Expression In Sarcoidosis: Age, Gender And Ethnicity-Related Differences. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:380-388.
- Henke Ce, Henke G, Elveback Lr, *et al.*. The Epidemiology Of Sarcoidosis In Rochester, Minnesota: A Population-Based Study Of Incidence And Survival. *Am J Epidemiol.* 1986;123:840-845.
- Baughman Rp, Field S, Costabel U, *et al.*. Sarcoidosis In America. Analysis Based On Health Care Use. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:1244-1252.
- Dumas O, Abramovitz L, Wiley As, *et al.*. Epidemiology Of Sarcoidosis In A Prospective Cohort Study Of U.S. Women. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:67-71.
- Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema Nodosum - A Review Of An Uncommon Panniculitis. *Dermatol Online J.* 2014;20:22376.
- Dubrey S, Sharma R, Underwood R, *et al.*. Sarcoidosis Of The Cardio-Pulmonary Systems. *Clin Med (Lond).* 2016;16:34-41.
- Górski W, Piotrowski Wj. Fatigue Syndrome In Sarcoidosis. *Pneumonol Alergol Pol.* 2016;84:244-50.
- Nunes H, Brillat Py, Valeyre D, *et al.*. Imaging In Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:102-20.
- Rao DA, Dellaripa PF. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:277-97.
- Descamps V, Bouscarat F. Cutaneous manifestations of sarcoidosis. *Ann Dermatol Venerol.* 2016;143:39-50.
- Pasadhika S, Rosenbaum Jt. Ocular Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2015;36:669-83.
- Tadros M, Forouhar F, Wu Gy. Hepatic Sarcoidosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2013;1:87-93.
- Badhey Ak, Kadakia S, Carrau Rl, *et al.*. Sarcoidosis Of The Head And Neck. *Head Neck Pathol.* 2015;9:260-8.
- Ibitoye Rt, Wilkins A, Scolding Nj. Neurosarcoidosis: A Clinical Approach To Diagnosis And Management. *J Neurol.* 2017;264:1023-1028.
- Hulten E, Aslam S, Osborne M, *et al.*. Cardiac Sarcoidosis-State Of The Art Review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6:50-63.
- Hunninghake Gw, Costabel U, Ando M, *et al.*. Ats/Ers/Wasog Statement On Sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association Of Sarcoidosis And Other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16:149-73.
- Brito-Zerón P, Pérez-Alvarez R, Pallarés L, *Et al.*; SarcoGEAS-Semi Study Group. Sarcoidosis: An Update On Current Pharmacotherapy Options And Future Directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:2431-2448.
- Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2): Cd001114.
- Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy For Pulmonary Sarcoidosis: A Delphi Consensus Study. *Respir Med.* 2010;104:717-723.
- Valeyre D, Prasse A, Nunes H, *et al.*. Sarcoidosis. *Lancet (London, England).* 2014;383:1155-1167.
- Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Respir Med.* 2015;3:813-822.
- Moller DR. Negative clinical trials in sarcoidosis: failed therapies or flawed study design? *Eur Respir J.* 2014;44:1123-1126.
- Creemers JP, Drent M, Bast A, *et al.*. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19:545-561.

28. Goljan-Geremek A, Bednarek M, Franczuk M, *et al.*. Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82:518-533.
29. Isshiki T, Yamaguchi T, Yamada Y, *et al.*. Usefulness of low-dose methotrexate monotherapy for treating sarcoidosis. *Intern Med.* 2013;52:2727-2732.
30. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, *et al.*. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest.* 2013;144:805-812.
31. Vucinic VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr Opin Pulm Med.* 2002;8:470-476.
32. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG / World Assoc Sarcoidosis Other Granulomatous Disord.* 2000;17:60-66.
33. Gedalia A, Molina JF, Ellis GSJ, Galen W, Moore C, Espinoza LR. Low-dose methotrexate therapy for childhood sarcoidosis. *J Pediatr.* 1997;130:25-29.
34. Pia G, Pascalis L, Aresu G, Rosetti L, Ledda MA. Evaluation of the efficacy and toxicity of the cyclosporine A-flucortolone-methotrexate combination in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG / World Assoc Sarcoidosis Other Granulomatous Disord.* 1996;13:146-152.
35. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 1995;155:846-851.
36. Lower EE, Baughman RP. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am J Med Sci.* 1990;299:153-157.
37. Kaye O, Palazzo E, Grossin M, Bourgeois P, Kahn MF, Malaise MG. Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Br J Rheumatol.* 1995;34:642-644.
38. Muller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Tratamiento de la sarcoidosis crónica con un régimen de azatioprina / prednisona. *Eur Respir J.* 1999;14: 1117-1122.
39. Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Eficacia de la azatioprina como tratamiento de segunda línea en la sarcoidosis pulmonar. *Sarcoidosis, Vasculo, Pulmón difuso Desactivado J WASOG / World Assoc Sarcoidosis Otro trastorno granulomatoso.* 1999;16: 87-92.
40. Beegle SH, Barba K, Gobunsuy R, Judson MA. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:325-338.
41. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG / World Assoc Sarcoidosis Other Granulomatous Disord.* 2004;21:43-48.
42. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, *et al.*. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2011;38:1145-1150.
43. Hamzeh N, Voelker A, Forssen A, *et al.*. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respir Med.* 2014;108: 1663-1669.
44. Brill A-K, Ott SR, Geiser T. Effect and safety of mycophenolate mofetil in chronic pulmonary sarcoidosis: a retrospective study. *Respiration.* 2013;86: 376-383.
45. Androdias G, Maillet D, Maignier R, *et al.*. Mycophenolate mofetil may be effective in CNS sarcoidosis but not in sarcoid myopathy. *Neurology.* 2011;76: 1168-1172.
46. Bhat P, Cervantes-Castaneda RA, Doctor PP, Anzaar F, Foster CS. Mycophenolate mofetil therapy for sarcoidosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17: 185-190.
47. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. *Chest.* 2003;124: 2023-2026.
48. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, Sweiss NJ. Refractory pulmonary sarcoidosis-proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med.* 2016;23:67-75.
49. Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF-alpha inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG/World Assoc Sarcoidosis Other Granulomatous Disord.* 2014;31:91-107.
50. Baughman RP, Lower EE. Medical therapy of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35:391-406.
51. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, *et al.*. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:795-802.
52. Crommelin HA, van der Burg LM, Vorselaars ADM, *et al.*. Efficacy of adalimumab in sarcoidosis patients who developed intolerance to infliximab. *Respir Med.* 2016;115:72-77.
53. Vallet H, Seve P, Biard L, *et al.*. Infliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study From the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1522-1530.
54. Milman N, Andersen CB, Baslund B, Loft A, Iversen M. Does tumour necrosis factor-alpha inhibitor infliximab induce histological resolution of pulmonary sarcoid granulomas? *Clin Respir J.* 2007;1:106-113.
55. Saketkoo LA, Baughman RP. Biologic therapies in the treatment of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:817-825.

Naturaleza: Revisión crítica.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Psoriasis y artritis psoriásica.

Recibido 11/02/2019

Aceptado 10/03/2019

Actualización en fisiopatología de psoriasis y artritis psoriásica: de la genética a la entesis

Update in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Physiopathology: From Genetics to Enthesis

John F. Jaramillo Gallego, Luciano F. Lo Giudice, Nicolás M. Zúcaro, María L. Acosta Felquer, Javier Rosa.

Resumen

La psoriasis es una enfermedad que se manifiesta predominantemente en la epidermis en forma de placas sobrelevadas, eritematosas y escamosas.

El efecto combinado de susceptibilidad genética, un desbalance del sistema inmune y factores de riesgo ambientales dan origen a esta patología.

Se han reconocido genes de susceptibilidad para psoriasis como *psoriasis susceptibility 1* asociado a una heredabilidad cercana al 35-40%.

Respuestas inmunes innatas y adaptativas, influenciadas en mayor o menor medida por factores ambientales, estimularían la activación de células T induciendo la diferenciación a T-helper para producir citocinas proinflamatorias como interferón gamma, interleucina 6, 12, 17, 18, 20, 22, y 23, cuyos niveles en sangre están aumentados significativamente en psoriasis activa.

Distintos factores de riesgo ambientales serían determinantes de la susceptibilidad y severidad de la psoriasis a través de cambios epigenéticos, entre los que se postulan fármacos, radiación UV, tabaquismo, dieta y la microbiota.

Una de las manifestaciones más complejas a nivel clínico y fisiopatológico es la artritis psoriásica. Actualmente se postula el rol de la inflamación a nivel de la entesis, que estimulada por el estrés biomecánico a través de, fundamentalmente interleucina 17 y 23, contribuiría a mecanismos de inflamación y proliferación ósea a nivel local.

Palabras claves: fisiopatología, psoriasis, artritis psoriásica, espondiloartritis, interleucinas, genética, factores de riesgo, entesitis; IL-17; IL-23.

Abstract

Psoriasis is primarily an epidermal disease that manifests mainly as raised erythematous, scaly plaques.

The combined effect of genetic susceptibility, an immunologic disbalance and environmental risk factors are fundamental for the genesis of this pathology.

Multiple psoriasis susceptibility genes have been recognized, one of them, psoriasis susceptibility 1 is linked with a heritability close to 35-40%.

A disbalance between T effector and regulatory cells has been recognized, with an increase in T helper 1 and 17 cells, and a decrease in T helper 2 and T regulatory cells.

Innate and adaptive immune responses, influenced by environmental factors, stimulate differentiation of T cells into T-helper, capable of producing proinflammatory cytokines like gamma interferon, interleukins 6, 12, 17, 18, 20, 22 and 23, whose blood levels are significantly increased in active psoriasis.

Different environmental risk factors could be determinants of the susceptibility and severity of psoriasis through epigenetic changes, among which drugs, UV radiation, smoking, diet and microbiota are postulated.

One of the most complex manifestations at a clinical and pathophysiological level is psoriatic arthritis. Currently, the role of inflammation at the level of the entesis is postulated, which stimulated by biomechanical stress through mainly interleukin 17 and 23 would contribute to local bone proliferation mechanisms

Keywords: Physiopathology; Psoriasis; Psoriatic Arthritis; spondyloarthritis; interleukins; genetics; risk factors; entesitis; IL17; IL23.

Sección Reumatología.
Servicio de Clínica Médica.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
CABA, Argentina.

John F. Jaramillo Gallego
john.jaramillo@hospitalitaliano.org.ar

Luciano Lo Giudice
luciano.logiudice@hospitalitaliano.org.ar

Nicolás M. Zúcaro
nicolas.marin@hospitalitaliano.org.ar

María L. Acosta
marial.acosta@hospitalitaliano.org.ar

Javier Rosa
javier.rosa@hospitalitaliano.org.ar

Conflicto de intereses:
John F. Jaramillo Gallego,
Luciano Lo Giudice,
Nicolás M. Zúcaro,
María L. Acosta:
ninguno declarado
Javier Rosa:
Pfizer, Abbvie, Eli Lilly, Janssen,
Bristol-Myers Squibb, Novartis.

CORRESPONDENCIA:

Javier Rosa.
Médico de planta.
Sección Reumatología.
Servicio de Clínica Médica.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190,
C1199ABC CABA, Argentina.
Tel: 54 9 11 4959-0200.
Mail:
javier.rosa@hospitalitaliano.org.ar

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad frecuente, inflamatoria, sistémica y crónica que se manifiesta predominantemente en la epidermis en forma de placas sobreelevadas, eritematosas y escamosas, con expresión de queratina (K16) en células que están por encima de la capa basal, asociado a infiltración dérmica y epidérmica por linfocitos T (CD3 positivos) (1).

El efecto combinado de susceptibilidad genética múltiple, un desbalance a nivel del sistema inmune junto a elementos ambientales, son los factores actualmente planteados como origen de esta patología.

Se han determinado genes candidatos o *loci* de susceptibilidad para psoriasis como el *psoriasis susceptibility 1* (PSORS1), asociado a una heredabilidad cercana al 35-40% (2).

Respuestas inmunes innatas y adaptativas, influenciadas por factores ambientales, estimularían la activación de células T induciendo la diferenciación a células T-helper para producir citocinas proinflamatorias como interferón gamma (IFN γ), interleucina (IL) 6, IL-12, IL-17, IL-18, IL-20, IL-22, e IL-23, cuyos niveles en sangre están aumentados significativamente en psoriasis activa (3).

Diversos factores de riesgo ambientales serían determinantes de la susceptibilidad y severidad de la psoriasis a través de cambios epigenéticos, entre los que se postulan fármacos, radiación UV, tabaquismo, dieta y la microbiota (4-9).

Una de las manifestaciones más complejas a nivel clínico y fisiopatológico, es la artritis psoriásica (APs). Incluida en el grupo de las espondiloartritis, es una enfermedad inflamatoria con manifestaciones clínicas heterogéneas como el compromiso cutáneo, entésico, ungueal, uveal y sinovial, con la capacidad de afectar tanto el esqueleto axial como periférico. Algunas teorías fisiopatogénicas de esta entidad apuntan al rol de la inflamación a nivel de los sitios de inserción de los tendones en el hueso (entesis) (10). La entesitis es una característica patognomónica de las espondiloartritis, que, si bien es difícil de diferenciar de la generada por sobrecarga mecánica, parece tener una mayor predisposición a desarrollarse ante estímulos de tensión menor que en pacientes sanos (11).

Se postula que la reacción inflamatoria persistente y exagerada producida a nivel musculoesquelético sería en APs equivalente al fenómeno de Koebner en la piel de pacientes con psoriasis, una reacción inflamatoria en respuesta a irritación mecánica (12).

En el siguiente artículo nos proponemos revisar los conocimientos actuales en cuanto a la fisiopatogenia de la psoriasis y la APs.

GENÉTICA

El efecto combinado de múltiples loci susceptibles, el desbalance en el sistema inmune junto a reconocidos factores de riesgo ambientales, componen la patogenia de la psoriasis.

Se ha reconocido a PSORS1 en diferentes poblaciones como gen candidato o *loci* de susceptibilidad, ubicado en el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) en el cromosoma 6p21.3, que podría explicar hasta un 35-40% de la heredabilidad de la psoriasis (2).

Existen variedades genéticas asociadas a psoriasis. Entre ellas la mutación de la proteína 14 contenedora del dominio de reclutamiento de caspasa (CARD14) y el gen IL36RN como factores genéticos de la psoriasis pustular generalizada (13). CARD14 promueve la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras *kappa* de las células B activadas (NF)- κ B regulando la expresión genética de vías proinflamatorias, mientras que IL36RN codifica el antagonista del receptor de IL-36, bloqueando el efecto inflamatorio de esta IL y de esta forma la activación de (NF)- κ B (14).

La incidencia de psoriasis aumenta en familiares de pacientes, con alta concordancia entre gemelos monocigóticos (65-72%) en comparación a dicigóticos (15-30%) (15). Se plantean dos poblaciones genéticamente diferentes en psoriasis, una con determinación multifactorial y otra con herencia multigénica, sugiriendo la contribución de factores epigenéticos o ambientales en su patogenia (16).

Distintos factores de riesgo ambientales serían determinantes de la susceptibilidad y severidad de la psoriasis a través de cambios epigenéticos entre líneas isogénicas expresados como metilación del ADN, modificación de histonas y ARN no codificante.

Respecto a APs, es reconocido su carácter heredable, con un riesgo de recurrencia en familiares directos superior a 27 veces (17) siendo este mucho mayor que en psoriasis (entre 4 y 11 veces) (18). Mientras que las lesiones de psoriasis pueden ser gatilladas por una variedad de factores en individuos genéticamente predispuestos, estos no son reconocidos tan claramente en el caso de APs.

Estudios de asociación genética determinaron la implicancia de alelos en la región del HLA clase I en la patogenia de APs, sobretodo HLA-Cw*0602, fuertemente vinculado al locus PSORS1 (19). Los estudios iniciales en este aspecto encontraron la asociación ya conocida entre HLA-B27 con el compromiso espinal, como así también el de HLA-B38 y HLA-B39 con poliartritis periférica (20).

A su vez, polimorfismos del TNF asociados a psoriasis y APs como el TNF*-857T podría representar un factor de riesgo para APs independientemente del alelo PSORS1 (21).

FACTORES DE RIESGO EN PSORIASIS Y SUS MECANISMOS DE ACCIÓN

1. Radiación ultra violeta

La incidencia de psoriasis varía según las poblaciones con posible relación a la distribución de la exposición a radiación ultravioleta (UV), incluyendo factores como uso de protector solar, la altitud y el reflejo de la luz UV.

Desde hace tiempo la radiación UV-B se usa en forma terapéutica en psoriasis. Asociada a mayor producción y aumento de concentración de vitamina D, actuando a nivel de la regulación de células dendríticas, modulación de queratinocitos y la proliferación de células T. La UV-B también posee efectos proapoptóticos, suprimiendo la diferenciación de células Th17 e inhibiendo la expresión de IL23/IL17(4).

2 Medicamentos

Varios fármacos han sido relacionados a la aparición o exacerbación clínica de la psoriasis, como por ejemplo el imiquimod, betabloqueantes y los antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Las hipótesis más aceptadas sugieren interacción entre TNF- α e interferón alfa (IFN- α), una citoquina principalmente producida por células dendríticas que controla la inmunidad innata en infecciones o traumatismos, identificada como elemento clave en las fases tempranas de inducción de la psoriasis. En condiciones normales, el TNF- α disminuye la producción de IFN- α , por lo que se desprende que un anti-TNF podría generar un efecto estimulante del IFN- α y actuar como inductor de la psoriasis (5).

3 Tabaquismo

El tabaquismo como factor de riesgo para el desarrollo tanto de psoriasis como artritis psoriásica permanece con evidencia limitada y hasta contradictoria. Mientras algunos estudios se asociaron a un riesgo aumentado para el desarrollo y severidad de psoriasis, en posible relación a activación de células T con sobreproducción de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8 e interferón- γ) estimuladas por sustancias potencialmente tóxicas del humo de cigarrillo (6), otros encontraron una relación paradójica, sobre todo en APs, en donde un aparente vínculo con la presencia de HLA-C*06 negativo podría modificar en forma inversa la presencia de esta patología (7).

4 Dieta y obesidad

El efecto beneficioso de la disminución de peso en la severidad de la psoriasis ha sido descrito en estudios (8). El reconocido efecto proinflamatorio de la obesidad estaría implicado en su asociación con psoriasis, debido entre otras razones, a las adipoquinas.

El tejido adiposo blanco podría ser clasificado como órgano endocrino, crucial en la producción de adipoquinas proinflamatorias entre las que está incluida IL6, TNF- α , adiponectina, resistina y leptina. Esta última actúa a nivel hipotalámico promoviendo la saciedad, con un rol proinflamatorio al estimular la inmunidad innata y adquirida. Por otro lado, adiponectina, regula el metabolismo y la homeostasis energética al mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir la gluconeogénesis. Está disminuida en sujetos obesos, y contrario a leptina, es una adipoquina antiinflamatoria.

La adiposidad podría derivar en una inducción de la serie linfocítica Th17 y en el consecuente aumento de IL17, factor mencionado anteriormente como involucrado en la fisiopatogenia de la psoriasis (22).

La posible contribución de una dieta rica en grasas y sodio se plantea también como factor predisponente de psoriasis. Las dietas occidentales se creen podrían alterar la microbiota intestinal modulando reacciones inmunes extraintestinales por medio de linfocitos Th17.

5 Microbiota

Esta barrera de composición específica de cada individuo está formada por bacterias, hongos y virus que coexisten formando una primera línea de defensa contra patógenos y factores de riesgo ambiental. Normalmente interactúa con el huésped en forma armónica, pero diversos estímulos pueden intervenir sobre la misma, produciendo un desbalance que en individuos genéticamente predispuestos podría inducir fenómenos de autoinmunidad.

Aunque se ha planteado que el microbioma asociado a procesos de disbiosis podría estar involucrado en el mecanismo inflamatorio de la psoriasis, no se ha encontrado evidencia clara de que sea crucial para la misma. El microbioma habitual de la piel está compuesto de géneros normalmente presente en pacientes sanos (*Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*) (23).

Por otro lado, a nivel intestinal se postula la activación y diferenciación de Treg mediado por polisacárido A producido por *Bacteroides fragilis*, regulando de esta forma el balance entre Th1 y Th2 (9). Una alteración en la tolerancia inmunológica de la microbiota intestinal contribuiría en el inicio de la psoriasis, pero los mecanismos exactos que darían origen a este fenómeno no se conocen con exactitud. De hecho, numerosos estudios demostraron inflamación intestinal en pacientes con APs, con una clara correlación con enfermedad inflamatoria intestinal, con quien comparte similitudes genéticas y fisiopatológicas.

En síntesis, la microbiota podría tratarse de un importante factor involucrado en la fisiopatogenia de la psoriasis y la APs, aunque debido a la complejidad de su interacción tanto a nivel genético, como ambiental y celular no se conoce con exactitud su rol específico. La posibilidad de asociación en-

tre psoriasis y diferentes microorganismos hacen que este campo sea de particular interés para futuras investigaciones como potencial blanco terapéutico.

CITOQUINAS Y VÍAS DE SEÑALIZACIÓN EN LA PSORIASIS Y ARTRITIS PSORIÁSICA

Tanto la psoriasis como la APs son enfermedades complejas con un componente genético significativo. La base genética de la psoriasis se apoya en la evidencia de estudios familiares y en gemelos, estudios de vinculación y estudios de asociación basados en la población. Recientemente, Elder *et al.*, ha revisado los análisis del polimorfismo del nucleótido simple (SNP) de varios estudios importantes en este campo para proporcionar información colectiva sobre una asociación entre la psoriasis y varios loci del sistema inmunológico, como la vía Th17 (IL12B, IL23A, IL23R, TRAF3IP2, TYK2), ruta de señalización de inmunidad innata (NF κ B e IFN) (TNFAIP3, TNIP1, NFKBIA, REL, TYK2, IFIH1, IL23RA) y β defensina, la ruta Th2 (IL4, IL13) e inmunidad adaptativa que involucra células T CD8 (ERAP1, ZAP70)(24).

Originalmente, la psoriasis y APs han sido considerados como una respuesta Th1 clásica con producción de IFN- γ e IL12; con el tiempo, se ha demostrado que otras poblaciones de Th y sus citocinas asociadas (algunas de ellas producidas por otros tipos de células) desempeñan un papel importante en la enfermedad psoriásica (25).

La IL23 e IL17A son citoquinas inflamatorias claves en la patogénesis de la psoriasis. La IL23 estimula la diferenciación, activación, proliferación y supervivencia de las células Th17 que promueven la producción de citoquinas efectoras como IL17A e IL22. Por otro lado, hay muchos mecanismos de producción de IL17 que son independientes de IL23 (26). Estos mecanismos podrían tener mayor importancia a nivel de las entesis axiales, donde se ha visto que la inhibición de la IL17 es efectiva, mientras que la inhibición de la IL23 o de la IL 12/23 no lo fue (27).

Hay un aumento en la expresión de IL17 observada en lesiones de la piel de pacientes con psoriasis en comparación con las porciones de piel sana. La regulación positiva de esta interleuquina se asoció positivamente con la gravedad de la enfermedad psoriásica (28). A nivel sinovial en APs, sinoviocitos tipo fibroblasto producen más citocinas proinflamatorias y matriz de metaloproteinasas tras la estimulación con IL17 (29).

Las células T activadas (IL23, IL17) de las articulaciones de pacientes con APs pueden inducir osteoclastogénesis, reabsorción ósea y daño articular a través de las interacciones RANK / RANKL (30). Además de sus efectos directos sobre las células óseas, la IL17 también es proinflamatoria, aumentando sus efectos sobre la resorción ósea en la artritis. Por ejemplo, la IL17A induce la expresión de cito-

quinas proinflamatorias clásicas (incluidas TNF, IL1 e IL6) por células estromales y macrófagos, que funcionan como citocinas corriente abajo de la IL17A para afectar la osteoclastogénesis (31).

La IL23 e IL17 están involucradas en la respuesta al estrés inflamatorio a la lesión, que se acompaña de una formación localizada de hueso nuevo a nivel cortical que se asemeja a la reparación de una fractura. En este contexto, la IL23 y la IL17 pueden producir un microambiente inflamatorio que estimula las respuestas óseas en lugar de ejecutarlas directamente. También es probable que participen otros factores, como la prostaglandina E2 y la IL22(32).

Como conclusión, múltiples citoquinas están involucradas en el desarrollo de psoriasis y APs; sin embargo, los datos identifican a la IL17A como la principal citocina efectora en la patogénesis. La IL17 es producida por varios tipos celulares, actuando sobre una gran variedad de células diana en el sistema inmune y en los tejidos, desempeñando funciones importantes tanto en inmunidad innata como adaptativa. La Inhibición de IL17A, del receptor de IL17A, o la inhibición simultánea de IL17A e IL17F conduce a la interrupción de las vías de señalización críticas para el desarrollo y mantenimiento de la psoriasis y la APs.

ENTESITIS

Los mecanismos que intervienen en el desarrollo de la entesitis son múltiples y complejos, iniciando con inflamación mecánica, en donde cobra relevancia la respuesta al estrés del complejo sinovio entesial y continuando con respuestas inmunomediadas, tanto innatas, donde intervienen vías de interleuquinas inflamatorias, así como adaptativas, sobre todo en pacientes con condiciones genéticas predisponentes (33).

1 Órgano entesial, complejo sinovio entesial y estrés mecánico.

Una de las características de las espondiloartritis es la inflamación de la entesitis, una delgada área fibrocartilaginosa que une el tendón, los ligamentos y la cápsula articular al tejido óseo (34). Esta inflamación tiene consecuencias más allá de la entesitis en sí misma, involucrando una gran área anatómica compuesta por fibrocartílago, membrana sinovial, bursa, tejido graso y tejido óseo subentésico, denominado en su conjunto órgano entesial, con funciones mecánicas e inmunológicas (35). Existe una interrelación entre el órgano entesial y la membrana sinovial (complejo sinovio entesial) que explica el desarrollo de mecanismos inflamatorios. Por un lado, la entesitis es avascular, desprovista de macrófagos y propensa a desarrollar daño microestructural ante el stress mecánico. Por otro lado, la membrana sinovial es vascularizada, alberga macrófagos y está compuesta de tejido conectivo y adiposo capaz de inducir mecanismos inflamatorios.

El daño microestructural conduce a un proceso de respuesta rápida al estrés mediada por la producción de PGE2 por parte de células mesénquimales estromales lo cual inicia procesos de vasodilatación, neoangiogénesis y aumento de la producción de IL17 (36). Estos fenómenos comienzan en el hueso adyacente e invaden la entesis y el fibrocartilago perióstico, reclutando a este sitio moléculas adyuvantes de origen bacteriano, en particular intestinales, con la consecuente activación local regional de la inmunidad innata (12). A su vez, un proceso autoinmune adicional podría ser gatillado por la presencia de antígenos locales “descubiertos” por el micro daño repetitivo especialmente en portadores de condicionantes genéticos como la presencia de HLA-B27 (35).

2 Estrés mecánico como gatillo de inflamación

Observaciones clínicas sugieren que el estrés mecánico podría gatillar fenómenos entésicos, particularmente en la región peripatelar y zona aquileana(10). Avalando este principio investigadores utilizaron un modelo de ratón caracterizado por inflamación entésica primaria (11). Los ratones TNF^{ΔARE} portan una delección de 69 pares de bases que incrementa la estabilidad del RNA mensajero para la producción de TNF. Este modelo exhibe características similares a las espondiloartritis en humanos, incluyendo entesitis, artritis y sacroileítis. Bajo la hipótesis de que la entesitis podría ser gatillada por el estrés mecánico los investigadores compararon la afectación del tendón de Aquiles en ratones suspendidos de sus colas (para eliminar el estrés mecánico en miembros inferiores) con controles libres, observando compromiso inflamatorio sólo en estos últimos. Los investigadores advirtieron que el primer signo inflamatorio comienza en la entesis y que este es independiente de la presencia de células B o T maduras (modelo TNF^{ΔARE} con deficiencia de RAG-1) pudiendo ser explicada por la respuesta a IL23 de células T residentes en el estroma.

3 Rol de citoquinas proinflamatorias en el desarrollo de entesitis: vía IL23/IL17

Sherlock y cols. evaluaron el rol de la IL23 en el desarrollo de entesitis (37) utilizando modelos de artritis inducida por anticuerpos anti colágeno tipo II. Observaron que luego del

séptimo día de inmunización pasiva los ratones desarrollaban entesitis. La neutralización con anticuerpos contra la subunidad p19 de la IL23 condujo a una reducción significativa de los *scores* clínicos e histológicos. Por otro lado, desarrollaron modelos con sobreexpresión de IL23 sugiriendo que la producción de entesitis podría ser desencadenada sin la presencia de estrés mecánico.

Por medio de la evaluación del proceso inflamatorio del arco aórtico y la aorta proximal de modelos con sobreexpresión de IL23 demostraron la presencia de células T residentes en las entesis con receptores sensibles a IL23. Estudios fenotípicos de estas células sugieren que la mayoría no pertenecen al grupo de receptores de células T alfa-beta, sino que, por el contrario, gamma delta ($\gamma\delta$), que representan la mayor fuente de producción de IL17 y TNF siendo el *link* entre la respuesta innata y adaptativa. Reinhardt y cols. comprobaron la presencia de células T $\gamma\delta$ a nivel del tendón de Aquiles en modelos murinos, con capacidad para producir IL17 e IL22, representando un rol importante en la patogénesis local de la IL23 conduciendo a inflamación y osteoproliferación (38).

Interesantemente, estas células comparten similitudes inmunológicas con un subset específico de células linfoides innatas (ILC), involucradas en la regulación de la respuesta inmune innata e inflamación a través de la secreción polarizada de citoquinas y quimioquinas. Dentro de este grupo las ILC3 son importantes fuentes de producción de IL17 e IL22 en respuesta a IL23. Ciccia y cols. demostraron la presencia de ILC3 a nivel de las mucosas, líquido sinovial y médula ósea de pacientes con espondilitis anquilosante (39).

La producción de IL17 parece ser un paso crucial en la respuesta inflamatoria en la entesis, estimulando la producción de citoquinas proinflamatorias como factores estimulantes de colonias granulocíticas y macrófagicas, IL6 e IL8, las cuales generan un aumento adicional de la respuesta inflamatoria por medio de la liberación de proteasas y especies reactivas de oxígeno, agravando la respuesta al dolor en la entesitis. A su vez estudios sugieren la presencia de macrófagos a nivel de las entesis humanas siendo críticos junto con los neutrófilos para el desarrollo de entesitis (40).

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang L, Fan X, Cui T, Dang E, Wang G. Nrf2 Promotes Keratinocyte Proliferation in Psoriasis through Up-Regulation of Keratin 6, Keratin 16, and Keratin 17. *J Invest Dermatol*. 2017;137(10):2168–76.
2. Shaiq PA, Stuart PE, Latif A et al. Genetic associations of psoriasis in a Pakistani population. *Br J Dermatol*. 2013;169: 406–411.
3. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2017;44(8):863–72.
4. Wolf P, Weger W, Patra VK, Gruber-Wackernagel A, Byrne SN. Desired response to phototherapy vs photoaggravation in psoriasis: what makes the difference?. *Exp Dermatol*. 2016;25(12):937–44.
5. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med*. 2005;202(1):135–43.
6. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Smoking and the Risk of Psoriasis in Women: Nurses' Health Study II. *Am J Med*. 2007;120(11):953–9.
7. Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Chandran V, Rosen CF, Cook RJ, et al. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):219–24.
8. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology*. 2017;232(6):633–9.
9. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(4):227–38.
10. Miceli-Richard C. Enthesitis: The clue to the pathogenesis of spondyloarthritis?. *Joint Bone Spine*. 2015;82(6):402–5.
11. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: Enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):437–45.
12. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12): 731–741.
13. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei X-Y, Fraitag S, et al. Interleukin-36–Receptor Antagonist Deficiency and Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365(7):620–8.
14. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: Regulators of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(2):89–102.
15. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. On the heritability of Psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1417–21.
16. Speckman RA, Wright Daw JA, Helms C, Duan S, Cao L, Taillon-Miller P, et al. Novel immunoglobulin superfamily gene cluster, mapping to a region of human chromosome 17q25, linked to psoriasis susceptibility. *Hum Genet*. 2003;112(1):34–41.
17. Gladman DD, Farewell VT, Pellett F, Schentag C, Rahman P. HLA is a candidate region for psoriatic arthritis: Evidence for excessive HLA sharing in sibling pairs. *Hum Immunol*. 2003;64(9):887–9.
18. Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1638–45.
19. Elder JT. PSORS1: Linking genetics and immunology. *J Invest Dermatol*. 2006;126(6):1205–6.
20. Gladman DD, Farewell VT. HLA studies in psoriatic arthritis: Current situation and future needs. *J Rheumatol*. 2003;30(1):4–6.
21. Reich K, Hüffmeier U, König IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J, et al. TNF polymorphisms in psoriasis: Association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*–857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2056–64.
22. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014;13(9):981–1000.
23. Alekseyenko A V, Perez-Perez GI, De Souza A, Strober B, Gao Z, Bihan M, et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*. 2013;1(1):31.
24. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T, et al. Molecular dissection of psoriasis: Integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol*. 2010;130(5):1213–26.
25. Toichi E, Torres G, McCormick TS, Chang T, Mascelli MA, Kauffman CL, et al. An Anti-IL-12p40 Antibody Down-Regulates Type 1 Cytokines, Chemokines, and IL-12/IL-23 in Psoriasis. *J Immunol*. 2006;177(7):4917–26.
26. Chiricozzi A, Nograles KE, Johnson-Huang LM, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Bonifacio KM, et al. IL-17 induces an expanded range of downstream genes in reconstituted human epidermis model. *PLoS One*. 2014;9(2):90–284.
27. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U. Secukinumab (AIN457) in the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(5):711–22.
28. Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, Lundsgaard D, Iversen L, Kragballe K. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):319–24.
29. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol Cell Biochem*. 2012;359(1–2):419–29.
30. Koenders MI, Lubberts E, Oppers-Walgreen B, Van Den Bersselaar L, Helsen MM, Di Padova FE, et al. Blocking of interleukin-17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and interleukin-1. *Am J Pathol*. 2005;167(1):141–9.
31. Jovanovic D V, Battista JA Di, Jolicoeur FC, He Y. IL-17 Stimulates the Production and Expression of Proinflammatory Cytokines, IL- β and TNF- α , by Human Macrophages. *J Immunol*. 1998;160: 3513–3521.
32. El-Zayadi AA, Jones EA, Churchman SM, Baboolal TG, Cuthbert RJ, El-Jawhari JJ, et al. Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: A novel cytokine that could contribute to new bone formation in spondyloarthropathies. *Rheumatol*. 2017;56(3):488–93.
33. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3(8):1242–48.
34. De Cata A, Inglese M, Rubino R, Molinaro F, Mazzocchi G. The synovio-entheseal complex in enthesoarthritis. *Clin Exp Med*. 2016;16(2):109–24.
35. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat*. 2001;199(5):503–26.
36. Paulissen SMJ, van Hamburg JP, Davelaar N, Asmawidjaja PS, Hazes JM, Lubberts E. Synovial Fibroblasts Directly Induce Th17 Pathogenicity via the Cyclooxygenase/Prostaglandin E2 Pathway, Independent of IL-23. *J Immunol*. 2013;191(3):1364–72.
37. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+ CD4- CD8- entheses resident T cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1069–76.
38. Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, Lienenklaus S, Sandrock I, Oberdörfer L, et al. Interleukin-23–Dependent $\gamma\delta$ T Cells Produce Interleukin-17 and Accumulate in the Enthesis, Aortic Valve, and Ciliary Body in Mice. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(10):2476–86.
39. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, Saieva L, Peralta S, Giardina A, et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1739–47.
40. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):534–7.

Naturaleza: Revisión.

Área: Inmunoinfectología.

Enfermedad autoinmune: Inmunoinfectología.

Recibido 14/02/2019

Aceptado 11/03/2019

Inmunoinfectología

Inmunoinfectology

Amadeo S. Esposto

Especialista Jerarquizado
en Medicina Interna.
Especialista en Infectología.
Ex-Jefe del Servicio de Infectología.
H.I.G.A. "Gral. José de San Martín".
La Plata. Prov. de Buenos Aires.
Argentina.

Resumen

Las enfermedades autoinmunes se generarían por complejos mecanismos donde intervenirían predisposiciones genéticas, factores endógenos y exógenos. Dentro de esto últimos las infecciones parecen ser uno de los más relevantes. Desde el nacimiento (quizás antes), el ser humano comienza a desarrollar diversas microbiotas las cuales tienen capacidad dual: protectora o generadora de enfermedades, entre ellas, las denominadas autoinmunes siendo la microbiota intestinal la que tal vez juega el rol más importante. La alteración de las mismas (disbiosis) es uno de los mecanismos propuestos para desencadenar enfermedades autoinmunes. Además, como consecuencia de esta continua interacción entre el ser humano y los microorganismos, fue capaz de producir una masiva transferencia de genes de microorganismos hacia el genoma humano. Esta similitud antigénica (llámese mimetismo molecular y/o procesos similares) también tiene la potencialidad de inducir la generación de algunas enfermedades autoinmunes. La traslocación bacteriana ha sido considerada como otra de las teorías en la génesis de estos procesos. La relación entre infecciones y enfermedades autoinmunes es, por lo tanto, muy importante, abarcando un amplio espectro de mecanismos ya sea evitándolas (teoría higiénica) o generándolas, reactivándolas o complicándolas en su evolución.

Palabras claves: enfermedades autoinmunes, microbiota, microbioma, disbiosis, mimetismo molecular, traslocación bacteriana, microorganismos.

Abstract

Autoimmune diseases would be generated by a complex mechanism where genetics predispositions, endogenous and exogenous factors would intervene. Among the exogenous factors, infections seem to be the most relevant one. From birth date (perhaps before), the human being starts to develop multiple microbiota, which have the dual capacity: protective or causing diseases, including autoimmune processes. The intestinal microbiota is the most interesting one playing an important role in this aspect. The alteration of the microbiota (dysbiosis) is one of the proposed mechanisms to trigger autoimmune diseases. In addition, as a consequence of this continuous interaction between the human being and the microorganisms, there was a massive transfer of genes to the human genome. Its antigenic similarity (molecular mimicry and similar processes) also has the potential to produce autoimmune diseases. The theory of bacterial translocation has been considered another potential factor present in the genesis of these processes. The relation between infections and autoimmune diseases is, therefore, very important, covering a broad spectrum either avoiding them (hygienic theory), generating them, reactivating or complicating them.

Keywords: autoimmune diseases, microbiota, microbiome, dysbiosis, molecular mimicry, bacterial translocation.

El autor manifiesta no tener
conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dr. Amadeo Esposto.
Calle 32 N. ° 968. 1900 La Plata.
Prov. de Buenos Aires. Argentina.
Mail: espotoamadeo@yahoo.com.ar

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes (EAI) son entidades de origen multifactorial que pueden expresarse como diversas patologías. Se generarían por mecanismos complejos muchos de ellos no totalmente dilucidados hasta la fecha.

Hace varios años, bajo el nombre de mosaico de la autoinmunidad, se describieron los múltiples factores que pueden dar origen a diversas formas de expresión de las EAI (1-2).

Allí, se hace referencia a que individuos con determinada predisposición genética pueden desarrollar una EAI ante factores endógenos (género, inmunodeficiencias, etc.) y/o exógenos de los más variados (ambientales, dietéticos, infecciosos, vacunas, etc.). Dentro de los factores exógenos las infecciones parecen ser uno de los más relevantes.

La predisposición genética sería un elemento vital en la posibilidad de generar EAI al codificar proteínas que influirían negativamente en la tolerancia o facilitarían la autoinmunidad. Los genes más frecuentemente asociados a las EAI son los vinculados con el complejo mayor de histocompatibilidad que, en los seres humanos, están englobados bajo la denominación de antígenos leucocitarios humanos (HLA). Bien conocida es la relación del HLA-B27 y la susceptibilidad que genera para la génesis de las espondiloartropatías. Numerosas EAI están relacionadas a la susceptibilidad generadas por otros alelos HLA (enfermedad de Addison, hipotiroidismo autoinmune, hepatitis autoinmunes, etc.).

Ahora bien, no todos los individuos genéticamente susceptibles desarrollarán EAI ya que se generan mecanismos de tolerancia inmunológica para aceptar a lo propio y rechazar a lo extraño a nivel inmunológico (3).

Esta tolerancia se desarrolla por mecanismos centrales (situados a nivel de médula ósea, timo) y periféricos (en bazo, ganglios) mediante la apoptosis de linfocitos inmaduros y autorreactivos que poseen receptores antigénicos con alta afinidad por antígenos (Ag) propios y que son destruidos antes de llegar a la circulación o después, si eludieron en su paso a los mecanismos centrales anteriormente citados.

La pérdida de la tolerancia inmunológica en los individuos genéticamente susceptibles sería el paso inicial en la aparición de EAI si se presentaran los factores endógenos y/o exógenos mencionados. El balance entre autoinmunidad y tolerancia es, indudablemente, muy sutil.

RELACIÓN ENTRE LOS PROCESOS VINCULADOS A LA INFECTOLOGÍA Y LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Un hecho interesante ha sido la observación que la incidencia de EAI y alergias han aumentado en los últimos años en

los países desarrollados acompañando a la disminución de los procesos infecciosos (nutrición, saneamiento ambiental, antibióticos, inmunizaciones, etc.).

Se ha postulado que algunas infecciones podrían reforzar circuitos regulatorios inmunes y prevenir la aparición de células con capacidad de daño inmunológico. Este rol protector de las infecciones es conocido como un mecanismo de hipótesis higienista (4-5).

También se ha postulado que la exposición reducida o la pérdida de ciertas señales bacterianas en los países desarrollados podría ser también la causa del aumento de las EAI en esos sitios (hipótesis de privación de señales bacterianas) (6).

A pesar de esta evidencia epidemiológica, las infecciones aportarían los factores externos más importantes involucrados en la génesis de las EAI ya sea iniciando el proceso o bien perpetuando el fenómeno inflamatorio. El comportamiento paradójico de los microorganismos (MO), protector y patogénico, es un aspecto fascinante de la relación de las enfermedades infecciosas y las EAI que pasaremos a desarrollar.

MICROBIOTA – MICROBIOMA

El término microbiota fue acuñado para definir a la totalidad de la flora microbiana que incluye a los MO simbióticos, comensales y patogénicos albergados por el ser humano. Estudios relativamente recientes han demostrado, gracias a la secuenciación genómica, que los medios de cultivos tradicionales detectan menos del 20 % de los MO en una determinada muestra (7). Utilizando estas técnicas se ha destruido el dogma de sitios considerados estériles tales como los tractos urinarios y genital alto.

Tanto es así que se han detectado comunidades microbianas en el endometrio, pero también en el líquido amniótico, sangre del cordón umbilical y la placenta durante el embarazo normal (8-10) si bien algunos autores han cuestionado estos hallazgos por cuestiones metodológicas.

Lo que es indudable es que el neonato comienza un complejo y prolongado mecanismo de colonización por microorganismos (virus, bacterias, hongos, parásitos) comenzando la génesis de la llamada microbiota humana (11,12).

Esa flora proviene del tracto genital de la madre, a través del parto de vía baja, de la lactancia, la dieta, la exposición a antibióticos, al medio ambiente, etc. Se ubica preferentemente en la piel, orofaringe, tracto gastrointestinal, génitourinario y pulmón. Su distribución no es al azar.

Ciertas características peculiares del huésped ofrecen nichos ecológicos favorables para la colonización de algunos MO beneficiosos y para otros hostiles, permitiendo la adherencia selectiva y por ende generando microbiotas diferentes.

Allí se comenzará a establecer una compleja interacción bioquímica entre los MO y los tejidos colonizados manteniendo relativa estabilidad y sana convivencia simbiótica, pero pudiendo sufrir cambios por diversas causas como dietas, interacción con el medio ambiente, estado hormonal, antibióticos, etc. Estas microbiotas poseen una notable capacidad de restauración ante estos cambios cuali-cuantitativos (resiliencia).

Los MO no sólo aportan su presencia sino, fundamentalmente, todo su contenido genético (microbioma) el cual es esencial para el potencial comportamiento protector o deletéreo de las microbiotas dada la capacidad que tienen estas comunidades microbianas particulares de generar o metabolizar proteínas y metabolitos (metaproteómica y metabolómica) (11).

Rol general de las microbiotas-microbiomas

El cuerpo humano alberga aproximadamente 10¹⁴ células bacterianas. Estudios recientes sugieren que la proporción de células bacterianas y humanas es de aproximadamente de uno a uno (12). Aportan la mayor parte del ADN presente en nuestro organismo (13). La proporción de ADN originado por el *Homo sapiens* es menor del 1 % de todo este material genómico (14).

Cada microbiota tiene su propio perfil, pero todas, en primera instancia, ejercen un efecto protector y simbiótico (15-16). El tracto intestinal contiene la mayor diversidad y densidad de la microbiota humana con una biomasa estimada de aproximadamente 2 kg.

Las microbiotas, y en especial la intestinal, ejercen una multiplicidad de funciones beneficiosas destinadas a evitar la colonización y diseminación de bacterias, virus, hongos o parásitos patogénicos. También ejerce importantes acciones metabólicas y ayuda a la estabilización del sistema inmune a través de múltiples y delicados mecanismos de tolerancia a su propia flora, como los de defensa ante agentes deletéreos.

Su principal función es la de protección contra la colonización de MO patógenos exógenos e incluso endógenos con potencialidad de dañar la economía del organismo. Lo hace a través de mecanismos de competición por nutrientes esenciales y modulación de la respuesta inmune del huésped. En el intestino, impide la adherencia bacteriana a la pared intestinal a través de metabolitos que produce la flora comensal optimizando la función de barrera que lleva a cabo habitualmente la mucosa del intestino.

Además, ejerce funciones metabólicas facilitando la digestión de carbohidratos complejos, síntesis de vitaminas y aminoácidos esenciales para el ser humano. Pero sin lugar a dudas su función más importante es la regulación inmune (11), de forma tal que dos tercios de las células humanas con capacidad inmune residen en la lámina propia del tubo digestivo.

La microbiota intestinal ayudará a modelar el desarrollo del sistema inmune a través de pequeñas moléculas que interactúan con el medio ambiente del huésped. Interviene en la maduración del sistema inmune, lo que no puede lograrse, experimentalmente, con los animales criados en ambientes libres de gérmenes.

La microbiota intestinal es vital para la generación o maduración de los tejidos linfoides asociados al intestino que incluyen a las placas de Peyer, criptas y folículos linfoides aislados [*gut-associated lymphoid tissues* (GALT)]. Son estructuras inmunes en las cuales los antígenos pueden ser captados y presentados por células presentadoras de Ag desarrollando un rol significativo en las funciones de los linfocitos pudiendo desembocar en inflamación o tolerancia

Es capaz de potenciar la inmunidad innata contra los MO patógenos en tanto que los macrófagos y células dendríticas no reaccionan contra los MO comensales manteniendo la homeostasis intestinal en condiciones homeostáticas.

Regula la inmunidad adaptativa actuando sobre diferentes células B como las que ajustan la producción de inmunoglobulina A (IgA) que se encuentran en grandes cantidades en el intestino y en otras mucosas orgánicas.

Los MO establecen, en condiciones normales, una relación simbiótica con los tejidos epiteliales y linfoides intestinales. Esto requiere un delicado mecanismo de regulación ya que, en el mismo lugar se encuentran los mediadores que pueden generar fenómenos inflamatorios e inmunológicos.

Rol de las microbiotas en la génesis de enfermedades sistémicas

Disbiosis

Innumerables trabajos proponen la posibilidad que las EAI se produzcan por alteración de las microbiotas. Las tres microbiotas de mayor influencia en la potencialidad de producción de EAI son el tracto gastrointestinal (TGI), el tracto orofaríngeo (17) y el pulmonar.

Como se sabe, las microbiotas son estables y con una notable capacidad de recomponerse ante cambios cuali-cuantitativos. La estabilidad es un fenómeno protector ya que impide la colonización de MO patógenos. Algunas bacterias como la *Prevotella histolytica*, comensal del TGI, poseen propiedades inmunorregulatorias con supresión de citoquinas proinflamatorias.

Por el contrario, si se produce un estado de desbalance bacteriano (disbiosis), se rompe el equilibrio entre las citoquinas antiinflamatorias y proinflamatorias con un predominio de estas últimas con el consiguiente aumento de IL-1, IL-6, IL-17 y TNF- α , generando un estado de inflamación crónica con la potencialidad de desarrollar fenómenos autoinmunes locales, sistémicos o reacciones atópicas.

Se ha detectado que la presencia o ausencia de determinados MO se asocian a distintas EAI. *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* pueden producir citrulinización de proteínas humanas y bacterianas.

El incremento de *Prevotella copri* y *Clostridium spp* con disminución de *Bacteroides spp* en el TGI y el aumento de *Porphyromonas gingivalis* y *Lactobacillus salivarius* en la microbiota oral se ha asociado al desarrollo de artritis reumatoidea (17-18). Numerosos trabajos en estos últimos años se han referido específicamente al impacto inmunológico que generan las disbiosis en la producción de EAI.

A pesar de ello, esta interesante teoría, donde patrones de alteraciones de la microbiota son asociados a EAI específicas (*signature microbiome*) ha sido, también, cuestionada (19) y continúa en revisión. Algunos autores consideran que esta alteración de las microbiotas no son la causa sino la consecuencia de la EAI. Largo trecho habrá que recorrer para resolver esta cuestión por lo complicado de los estudios que habría que realizar.

Sea cual fuera su rol, el conocimiento de las diversas microbiotas productoras o asociadas a EAI plantea la posibilidad de la identificación de nuevos biomarcadores específicos o blancos terapéuticos para manipular la microbiota y retornar a un estado de homeostasis, llámese de salud (11,20).

Mimetismo molecular y procesos similares

En el contacto masivo y caótico entre MO y el ser humano, se ha producido una masiva transferencia horizontal de genes de forma tal que, cientos de genes han sido transferidos desde bacterias, virus, archaeas, hongos, plantas y animales al genoma humano.

Existen amplias evidencias que demuestran que proteínas virales y bacterianas se superponen extensamente en el proteoma humano (21). Estos genes tienen acciones fundamentalmente metabólicas y en la respuesta inmune. La presencia de esta significativa homología entre agentes microbianos y del huésped ha sido denominada mimetismo molecular y ha servido para establecer otra teoría sobre la génesis de las EAI (3, 22-25).

Al compartir el ser humano determinantes Ag comunes con los MO, la exposición ante un Ag microbiano podría generar una respuesta cruzada de anticuerpos (Ac) que afecte no solo al MO sino al propio individuo.

La fiebre reumática es un ejemplo claro de enfermedad sistémica que potencialmente puede afectar corazón, articulaciones, piel y SNC, y que se produce luego de una infección por el estreptococo beta hemolítico del grupo A, capaz de generar Ac contra el MO pero también contra Ag del huésped, ubicados en los sitios referidos.

Las artritis reactivas (ARE), actualmente englobadas dentro de las espondiloartropatías, se caracterizan por un cuadro de artritis inflamatoria posterior (1-3 semanas) a infecciones previas del tracto genitourinario (*Chlamydia trachomatis*) o en el intestino (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia spp*) con cultivos articulares negativos si bien, en algunos casos, se han hallado elementos metabólicamente activos de *C. trachomatis* en el tejido sinovial.

Un alto porcentaje de pacientes con ARE (50-80%) son HLA-B27 positivos lo que resalta nuevamente la importancia de la predisposición genética en el desarrollo de EAI. Incluso es la teoría utilizada para explicar las manifestaciones reumáticas de los virus artritogénicos tales como las producidas por el virus chikungunya (26).

Esta atractiva teoría también ha sido criticada por diversos autores planteando que resulta poco convincente creer que la extraordinaria maquinaria humana se haya empeinado en albergar masivamente material antigénico durante su evolución para correr el riesgo de enfermarse. De ser cierto, prácticamente condenaría a la raza humana a padecer, casi inexorablemente, enfermedades autoinmunes.

Quienes cuestionan esta teoría consideran que, justamente, mimetismo es un término que se refiere a la habilidad de un organismo para evadir la detección de su depredador pareciéndose a él o al medio ambiente. Cuanto más se parezcan los Ag humanos a los de los MO más posibilidades habrán de pasar desapercibidos y no generar autoagresión.

Si bien esta teoría tiene su correlato experimental, no explica por sí misma toda la serie de secuencias necesarias para producir EAI. En un contexto como el referido, todo lo contrario se produciría si, dentro de un evento tisular infeccioso, emergen Ag distintos de los reconocidos como propios.

Es así como se han desarrollado otras teorías basadas en el rol de los MO en la EAI (25). La persistencia de un MO en un tejido puede generar daños tisulares liberando material antigénico que son reconocidos como extraños ("propagación de epítopes"). En este mismo escenario también podría producirse una activación no específica de células autoinmunes por el medio ambiente inflamatorio durante un proceso infeccioso (*bystander activation*) o bien podrían exponerse antígenos subdominantes (Ag crípticos) iniciándose un fenómeno autoinmune.

Sea cual fuere el mecanismo que lo produzca, para que funcione esta compleja relación simbiótica entre los Antígenos de los MO y el ser humano debieron crearse mecanismos de tolerancia genética del sistema inmune para prevenir la aparición de fenómenos autoinmunes tal como ya fue expresado anteriormente.

La pérdida de dicha tolerancia a antígenos intra y extracelulares genera la formación de complejos inmunes (Ag/Ac) produciendo inflamación, daño vascular y tisular

generalmente mediados por citoquinas en un típico proceso emparentado con lo que sucede en las EAI.

Traslocación bacteriana

La ausencia de un mecanismo que permita explicar en plenitud no solo la génesis de las EAI sino algunas peculiaridades como los sitios diferentes de compromisos anatómicos según las diversas enfermedades, ha obligado a los investigadores a profundizar una búsqueda para resolver el enigma de la autoinmunidad, tal como fuera definido recientemente (27).

Ese compromiso diferente según la enfermedad, podría no deberse a procesos a distancia mediados por metabolitos generados por la microbiota sino que serían ciertos MO que por defectos de las funciones de barrera de las mucosas podrían migrar a órganos y tejidos donde positivamente aparecerían defectos locales de la inmunidad específica del tejido, y por ende desarrollar afectación específica de la EAI en esos sitios y no en otros (28).

Como se ha dicho anteriormente en las ARE se han hallado elementos metabólicamente activos de *C. trachomatis* en el tejido sinovial pero no siempre en todos los casos. Tampoco explica cómo estos MO comprometerían selectivamente por ejemplo el riñón o la piel en el lupus eritematoso sistémico (LES). También esta teoría ostenta detractores ya que, tales autores afirman, que la misma no puede explicar si, al igual que la disbiosis, es causa o consecuencia de las EAI (29).

Sin lugar a dudas teorías no faltan, pero el enigma de la autoinmunidad, en mi opinión, está lejos de ser resuelto al menos desde el punto de vista infectológico.

INTERVENCIONES

Siendo la disbiosis uno de los mecanismos propuestos en la génesis de las EAI suena lógico que se hayan explorado acciones para mantener el equilibrio de las microbiotas (principalmente intestinal) o bien restablecer la microbiota original cuando se haya producido una disbiosis. Analizaremos someramente alguna de estas intervenciones.

Dieta-Prebióticos-Probióticos

El concepto que ciertos hábitos dietéticos pueden prevenir o mejorar enfermedades reumáticas es largamente conocido.

Las evidencias de un impacto positivo de las dietas en las EAI son pobres y son derivadas de estudios con diseños variados, escaso tiempo de seguimiento y sin evaluación de su impacto sobre el microbioma (11)

En AR, los estudios prospectivos no lograron demostrar un efecto protector para el desarrollo de la enfermedad

pero pareciera que la llamada dieta mediterránea sería la más adecuada para los pacientes con AR, disminuyendo la inflamación y mejorando la función física cuando fue comparada en estudios, con la dieta habitual del mundo occidental (30-31).

Los prebióticos son suplementos no digeribles en tanto que los probióticos aportan la administración de bacterias vivas modulando la microbiota intestinal que promueven el crecimiento de bacterias selectivas.

Los probióticos son los que más han sido ensayados en las EAI bajo la hipótesis de ejercer un balance beneficioso entre citoquinas anti y proinflamatorias. Su uso tanto en EII como en enfermedades reumáticas continúa siendo controvertido con resultados contradictorios (11). Recientes metaanálisis de ensayos controlados y randomizados del uso de probióticos en AR vuelven a demostrar resultados contradictorios, pudiendo concluirse que los probióticos pueden tener un rol prometedor en la mejoría de algunos aspectos clínicos de la enfermedad pero que, actualmente, se cuenta con poca evidencia sobre su eficacia, dejando asentado que está basada en estudios de baja calidad (32-33) y sólo implementando ensayos bien diseñados podrán definir su rol en estas patologías en el futuro (11).

Antibióticos

En virtud del efecto potencial que los MO pueden ejercer en la producción de EAI pareciera lógico considerar el uso de antimicrobianos (AM) para prevenir o atenuar estas enfermedades, ya sea erradicando infecciones que puedan producir EAI o aprovechando ciertas cualidades antiinflamatorias/inmunomoduladoras que permitirían utilizarlos como una droga moduladora del curso de la enfermedad (FARME) (34).

Sin embargo, salvo en situaciones muy precisas, la evidencia es escasa y no exenta de efectos colaterales. Los ATB podrían tanto promover como bloquear el desarrollo de EAI. Pareciera que su utilidad dependería del momento en que son utilizados. El uso en etapas precoces de la vida podría inducir el desarrollo de fenómenos alérgicos en tanto que en el adulto podría mejorar la respuesta inflamatoria y reducir la severidad de la EAI en cuestión (34).

Es así como hay evidencias que la administración prenatal de AM impacta sobre la respuesta inmune postnatal asociándose con la iniciación de los procesos atópicos a alérgenos y luego con en el potencial desarrollo de alergia alimentaria, rinitis alérgica y asma probablemente vinculado a la disbiosis fetal producida bajo sus efectos.

También es bien conocido el rol de los antibióticos generando colitis pseudomembranosa por el sobrecrecimiento del *Clostridium difficile* (típica disbiosis producida por los antimicrobianos).

A pesar de estos riesgos, hay circunstancias donde el rol de los AM han demostrado ser favorables. En la fiebre reumática los antimicrobianos ejercen un efecto protector al evitar la reacción autoinmune y controlar la faringitis estreptocócica o quizás previniendo nuevos episodios con la administración profiláctica de penicilina.

En ARE los resultados son algo más contradictorios. Un metaanálisis encuentra resultados heterogéneos, mostrando que el uso de AM se asoció a un aumento del 97 % en la tasa de efectos adversos intestinales en aquellos que recibieron AM (35). Sin embargo, las ARE desencadenadas por *C. trachomatis* podrían beneficiarse con ATB orales (doxiciclina o azitromicina combinados con rifampicina) por plazos prolongados (6 meses) (36). En las ARE producidas por infecciones gastrointestinales no hay evidencia convincente que los AM modifiquen el curso de la enfermedad articular (37).

En la granulomatosis con poliangeítis (GPA) se ha reportado una relación entre infecciones bacterianas en especial por *S. aureus* (SA) con la iniciación o recaída de la enfermedad. Entre el 60-70 % de los pacientes con GPA son portadores crónicos de SA contrastando con un 20-30 % de portación en los individuos sanos. Recientemente se ha demostrado que la portación nasal de SA en pacientes con GPA delimita un grupo de pacientes con alto riesgo de recaída (38). El proceso estaría mediado por la presencia de superantígenos liberados por esta bacteria.

Se han realizados estudios desde la década del 80 tratando con trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) a los pacientes con GPA afectando sólo al tracto respiratorio superior. Existen evidencias contradictorias sobre su efectividad.

Hay autores que afirman que la sulfamida (TMS) puede controlar inicialmente la enfermedad y prevenir las recaídas si se administra a largo plazo (39) en tanto que otros no han logrado demostrar que las recaídas se controlen con TMS. No se sabe si TMS actúa por erradicación del MO o por una supuesta acción antiinflamatoria y su uso en otras EAI es aún muy controvertido.

Como hemos dicho, los antibióticos (ATB) han sido explorados en el tratamiento de EAI por sus cualidades antiinflamatorias e inmunomoduladoras.

ATB tales como las tetraciclinas (minociclina y doxiciclina), macrólidos, rifampicina, metronidazol y clindamicina han demostrado estas cualidades mencionadas, modulando tanto la rama innata y adaptativa de la respuesta inmune.

En virtud de ello se han realizado ensayos utilizando ATB, especialmente tetraciclinas, macrólidos e inclusive quinolonas en EAI (AR, artritis reumatoidea, granulomatosis con poliangeítis, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome antifosfolípido) obteniéndose en muchos de ellos efectos positivos cuando fueron asociados a la terapia estándar (40).

A pesar de estos resultados positivos, la administración rutinaria de ATB en los pacientes con AR no se ha establecido como un estándar de tratamiento quizás por estar basados en estudios pequeños que requieren aun mejores diseños y también por desconocerse con exactitud el/los mecanismos por los cuales actúan.

El potencial rol dual que ostentan de ser capaces de producir daño (disbiosis) o beneficio (mejorando la disbiosis o por fenómenos antiinflamatorios) genera mucha incertidumbre. Son necesarios y es mandatorio realizar estudios más profundos para aclarar su rol en EAI.

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

El trasplante de microbiota (TMF) consiste en la transferencia de la microbiota fecal desde un donante sano al tracto intestinal de un receptor con la intención de modificar la composición microbiana intestinal y conferirle un efecto beneficioso a los individuos que presentan un cuadro clínico de disbiosis intestinal (41). Puede intentarse a través de enemas, colonoscopia, sonda nasoduodenal o cápsulas per os. ue utilizado con éxito en la infección intestinal recurrente por *Clostridium difficile* causada mayormente por el uso terapéutico de antibióticos.

Siendo la disbiosis intestinal un mecanismo propuesto en la génesis de EAI, surgió la idea de analizar si dicha práctica podía ser útil en estas afecciones. Con tal fin fue utilizada en la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) con resultados preliminares verdaderamente promisorios. La adaptación de esta estrategia terapéutica en las EAI es un desafío pero no hay que descartarla en un futuro cercano. Existen en marcha protocolos para su uso en artritis psoriásica

VACUNAS Y EAI

Según la OMS las vacunas y el agua potable son las dos herramientas más importantes para prevenir enfermedades en el ser humano. La inmunización previene cada año entre 2 y 3 millones de defunciones por difteria, tétanos, coqueluche y sarampión. Sin embargo, la cobertura con vacunas se ha estancado en los últimos años por una gran cantidad de causas. La promocionada posibilidad de poder generar EAI es una de ellas.

En el esquema del mosaico de la autoinmunidad, las vacunas y los adyuvantes son considerados como potenciales factores externos causantes de EAI en los individuos predispuestos genéticamente. El mimetismo molecular, en individuos predispuestos genéticamente, prestaría sustento a esta hipótesis (42).

Con los datos que contamos, no hay dudas de la asociación entre la administración de vacunas y la posibilidad

de desarrollar EAI (S. de Guillain-Barré, neuropatías desmielinizantes, etc.). Sin embargo, el riesgo-beneficio es contundente con respecto a la necesidad de seguir vacunando pero con la mirada puesta en la necesidad futura de vacunas cada vez más seguras.

En el año 1998, el gastroenterólogo británico Andrew Wakefield publicó un trabajo que pretendía demostrar una posible relación entre el autismo y el uso de la vacuna contra sarampión, rubéola y paperas (triple viral) (43). El impacto fue tremendo.

Se produjo un descenso notable de la vacunación en el Reino Unido en donde hasta 1998 la vacunación con la triple viral alcanzaba al 91 % de la población y no se reportaban más de 60 casos de sarampión al año. Tan sólo 5 años después de la publicación del estudio, el Reino Unido sufrió más de 1.300 casos y, sólo en Irlanda, 100 niños debieron ser hospitalizados. Tres de ellos murieron. Lo dramático del caso en cuestión es que en el año 2010 la revista Lancet tuvo que retractarse por la publicación del artículo al constatar que estaba basado en procedimientos falsos.

En este momento Europa, se encuentra en pleno brote de sarampión por la acción, fundamentalmente, de los grupos antivacunas. En América Latina, esto ocurrió por los problemas en Venezuela, donde por falta de vacunación se ha generado un brote epidémico en dicho país y aledaños.

CONCLUSIÓN

- ✍ En el complejo proceso que desemboca en las EAI, la relación con los procesos infecciosos es muy significativa.
- ✍ Los procesos infecciosos son capaces de generar, reactivar o complicar una EAI.
- ✍ Tienen claramente un rol dual.
- ✍ Por un lado, los MO han realizado una masiva transferencia genética al ser humano y se comportan como protectores por su acción estabilizadora en las microbiotas.
- ✍ Por el otro, juegan un rol patogénico cuando se producen las disbiosis en las diversas microbiotas en especial en la orofaríngea y/o gastrointestinal.
- ✍ Se trata de un delicado equilibrio basado en la tolerancia inmunológica.
- ✍ La pérdida de la misma es un paso esencial en el desencadenamiento de las EAI en los individuos predispuestos genéticamente.
- ✍ Diversas teorías tratan de explicar los mecanismos subyacentes, pero con vacíos muy amplios en nuestro conocimiento actual.
- ✍ Instrumentos utilizados en la práctica infectológica han sido explorados en las EAI: los probióticos, antimicrobianos, trasplante de materia fecal, vacunas, etc..
- ✍ Los beneficios derivados de su uso en EAI son de evidencia científica muy endeble pero es de suponer que algunos pueden tener un rol destacado en el futuro con mejores investigaciones dirigidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Y. Shoenfeld and D. Isenberg: The Mosaic of Autoimmunity. Research Monographs in Immunology. The Netherlands: Elsevier Science Publishers (1989).
2. Jozelio Freire de Carvalho, Rosa Maria Rodrigues Pereira, Yehuda Shoenfeld. The mosaic of autoimmunity: the role of environmental factors. *Frontiers in Bioscience* 2009;1:501-9.
3. Jadue N, González I. Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. *Rev Med Clin Condes*. 2012;23(4):464-7).
4. Bach J. The effect of infection on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *2002.N Engl J Med*. 2002;347(12):911-20.
5. Gaisford W, Cooke A. Can infections protect against autoimmunity? *Curr Opin Rheumatol*.2009;(4):391-6.
6. Strzępa A, Lobo FM, Majewska-Szczepanik M, Szczepanik M. Antibiotics and autoimmune and allergy diseases: Causative factor or treatment? *International Immunopharmacology* 2018;65:328–341.
7. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635-8.
8. Moreno I. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril*. 2017;108(1):32-39.
9. D'Argenio V. The Prenatal Microbiome: A New Player for Human Health. *High-Throughput* 2018;7(4):
10. Romano-Keeler J, Weitkamp J. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development *Pediatr Res*. 2015;77(0):189–195.
11. Clemente J et al. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease *BMJ* 2018;360;j5145.
12. Sender R, Fuchs S, Milo R. ARE We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* 2016;164:337-40.
13. Brett T et al.No human protein is exempt from bacterial motifs, not even one. *Self/Nonsel* 2010;1:4:328-334.
14. The Human Microbiome Consortium Project. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*.2012 Jun 13;486(7402):207-14.
15. Abdollahi S, Abramson S et al. The metabolic role of the gut microbiota in health and rheumatic disease: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Aug;12(8):446-55.
16. Kamada N, Seo S, Chen G, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immun*. 2013 May;13(5):321-35.
17. Julkunen A. Autoimmune Diseases and Oral Health: 30-Year Follow-Up of a Swedish Cohort *Dent. J (Basel)*. 2017 Dec 22;6(1):1-7.
18. Sakkas L, Bogdanos D. Multiple hit infection and autoimmunity:the dysbiotic microbiota–ACPA connection in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*.2018 Jul;30(4):403-409.
19. Buttó L, Haller D. Functional relevance of microbiome signatures: The correlation era requires tools for consolidation. *J Allergy Clin Immunol*.2017 Apr;139(4):1092-1098.
20. Horta-Baas G, Romero-Figueroa M et al. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*.2017:4835189.
21. Crisp A et al. Expression of multiple horizontally acquired genes is a hallmark of both vertebrate and invertebrate genomes. *Genome Biology*. 2015;16:50.
22. Rowley D, Jenkin CR. Antigenic cross-reaction between host and parasite as a possible cause of pathogenicity. *Nature* 1962;193:151–154.
23. Damian R. Molecular Mimicry: Antigen Sharing by Parasite and Host and Its Consequence. *The American Naturalist*. 1964;98(900):129-149.
24. Alvarez-Navarro C, Cragolini. J. Novel HLA-B27-restricted Epitopes from *Chlamydia trachomatis* Generated upon Endogenous Processing of Bacterial Proteins Suggest a Role of Molecular Mimicry in Reactive Arthritis. *J Biol Chem*. 2013 Sep 6;288(36):10-25.
25. Ercolini A, Miller S. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2009 Jan;155(1):1-15.
26. Reddy V, Desai A, Krishna SS, Vasanthapuram R. (2017) Molecular Mimicry between Chikungunya Virus and Host Components: A Possible Mechanism for the Arthritic Manifestations. *PLoS Negl Trop Dis* 2017 Jan, 11 (1): e0005238 26) *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Jan;11(1): e0005238
27. Scali J. Futuro en el tratamiento a nuevos blancos de enfermedades reumáticas autoinmunes. *Autoinmunidad* 2018;3(7):45-52.
28. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science* 2018;359(6380):1156–61.
29. Radstake T. Extraintestinal translocation of microbes and tissue specificity in rheumatic musculoskeletal disease (RMD): its more than a gut feeling. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1702–1704.
30. McKellar, G. et al. A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann. Rheum. Dis*. 2007;66:1239–1243.
31. Hu, Y. et al. Mediterranean diet and incidence of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2015;67:597–606.
32. Mohammed A, Khattab M et al The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Clin Rheumatol*.2017 Dec;36(12):2697-2707.
- 33- Aqaiezhad Rudbane S, Rahmel S et al. The efficacy of probiotic supplementation in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Inflammopharmacology*.2018 Feb;26(1):67-76.
34. Strzępa A, Lobo F et al. Antibiotics and autoimmune and allergy diseases: Causative factor or treatment? *International Immunopharmacology* 2018;65:328–341.
35. Barber C, Kim J, Inman RD, et al. Antibiotics for treatment of reactive arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2013;40(6):916–28.
36. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebocontrolled, prospective trial. *Arthritis Rheum* 2010;62(5):1298–307
37. Schmitt SK. **Reactive Arthritis**. *Infect Dis Clin North Am*. 2017 Jun;31(2):265-277
38. Salmela A, Rasmussen N et al. Chronic nasal *Staphylococcus aureus* carriage identifies a subset of newly diagnosed granulomatosis with polyangiitis with high relapse rate. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):965- 972
39. Tervaert J. Trimethoprim-sulfamethoxazole and antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:000-000
40. Yossi Rosman. Antibiotic therapy in autoimmune disorders. *Clin. Pract*. 2014;11(1):91–103.
41. Aviv Cohen N, Maharshak N. Novel Indications for Fecal Microbial Transplantation: Update and Review of the Literature. *Dig Dis Sci* 2017;62:1131–1145.
42. Segal Y, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cellular & Molecular Immunology* 2018;14:1–9.
43. Wakefield AJ et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351:637–41.

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